

и посредством неспецифического взаимодействия с разнообразными мишенями – от белков до малых молекул и ионов.

Эпидемиологические исследования позволяют говорить о ППС как о необходимых непитательных компонентах пищи. Связь между потреблением ППС и уменьшением смертности от сердечно-сосудистой патологии была установлена в многочисленных исследованиях. К настоящему времени получен ряд экспериментальных и клинических доказательств, свидетельствующих о перспективности использования ППС в качестве эффективных противовоспалительных средств. В частности, можно отметить, что 12 из 40 противовоспалительных препаратов, одобренных для медицинского использования в период с 1983 по 1994 во всем мире, являются природными полифенолами или их производными. Установлено, что ППС эффективно влияют не только на продукцию биорадикалов в области воспаления, но и на пути сигнальной трансдукции, управляющие воспалительным процессом.

## **ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ И КАРБОНИЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ДИАБЕТЕ**

Ланкин В.З., Тихазе А.К.

*ФГБУ «Российск. кардиол. научно-производств. комплекс» Минздрава РФ,  
Москва, Россия*

Развитие атеросклероза, как было установлено нами ранее, сопровождается возникновением окислительного стресса, сопровождающегося накоплением липогидропероксидов в крови [1], причем окисленные ЛНП приобретают способность интенсивно накапливаться в клетках стенки сосудов (преимущественно, в моноцитах-макрофагах), вызывая предатерогенные (липоидозные) повреждения интимы. Нами установлено, что окисление фосфолипидов наружного слоя частиц ЛНП С-15 животной липоксигеназой до соответствующих ацилгидроперокси-производных не приводит к увеличению их захвата культивируемыми макрофагами человека, тогда как ЛНП, модифицированные вторичным продуктом свободнорадикального окисления липидов – МДА, весьма активно поглощаются этими клетками [2]. Исследования, проведенные нами на независимых репрезентативных выборках пробандов из Москвы и Таллинна показали, что атерогенные (обогащенные холестерином) ЛНП являются одновременно и МДА-модифицированными [3].

В то же время, окисленность ЛНП у больных сахарным диабетом типа 2 с нарушениями углеводного обмена значительно выше, чем окис-

ленность ЛНП у больных атеросклерозом [4,5], причем глюкоза в диапазоне концентраций 12,5-100 мМ стимулирует свободнорадикальное окисление ЛНП плазмы крови человека *in vitro*. На основании исследования кинетических параметров окисления ЛНП установлено, что интенсификация ПОЛ вызвана образованием радикальных интермедиатов автоокисления глюкозы при ее соокислении с полиеновыми фосфолипидами наружного слоя частиц ЛНП [4,5]. Действительно, как было установлено, глюкоза в исследованном диапазоне концентраций стимулирует окисление липосом из яичного фосфатидилхолина при инициации азонициатором AIBN. Доказано, что при соокислении глюкозы и полиеновых липидов в составе ЛНП или липосом происходит генерирование супероксидных анион-радикалов, поскольку свободнорадикальные реакции практически полностью подавляются при введении СОД в среду инкубации. Обнаружено, что нормализация уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом типа 2 в процессе сахароснижающей терапии сопровождается также существенным снижением окисленности ЛНП [5]. Накопление интермедиатов окислительного метаболизма глюкозы – низкомолекулярных  $\alpha$ -оксоальдегидов, таких как глиоксаль и метилглиоксаль, провоцирует возникновение карбонильного стресса, причем эти дикарбонилы, также как МДА, вызывают атерогенную модификацию ЛНП. Нами показано, что глиоксаль-модифицированные ЛНП захватываются культивируемыми макрофагами человека с существенно большей эффективностью по сравнению с МДА-модифицированными ЛНП, т.е. являются более атерогенными [4,6]. Кроме того обнаружено, что при реакции концевых аминогрупп апобелка ЛНП с метилглиоксалем может происходить вторичное генерирование супероксидных анион-радикалов [7]. В соответствии с этим, при терапии метформином, способным связывать и утилизировать метилглиоксаль, окисление ЛНП больных сахарным диабетом *in vivo* ингибируется в большей степени, чем при терапии другими сахароснижающими лекарственными препаратами [5]. Показано, что *in vitro* природные дикарбонилы, способные накапливаться в процессе окислительного стресса при атеросклерозе (МДА) или карбонильного стресса при сахарном диабете (глиоксаль, метилглиоксаль), весьма существенно ингибируют активность антиоксидантных ферментов – каталазы, Cu,Zn-СОД и Se-содержащей GSH-пероксидазы из эритроцитов. После инкубации эритроцитов человека в присутствии 10 мМ исследуемых дикарбониллов также было выявлено снижение активности внутриклеточной Cu,Zn-СОД [8]. Активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД была существенно снижена у больных сахарным диабетом типа 2 с нарушениями углеводного обмена, тогда как эффективная сахароснижающая терапия

сопровождалась увеличением активности этого фермента. При терапии больных сахарным диабетом типа 2 с использованием метформина, способного утилизировать метилглиоксаль, активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД возрастала в значительно большей степени, чем при традиционной сахароснижающей терапии [8]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения углеводного обмена при диабете могут стимулировать развитие карбонильного стресса и интенсификацию атерогенной модификации ЛНП. Это объясняет известный факт прогрессирования атеросклероза при наличии диабета, причем, в соответствии с полученными нами данными, можно высказать гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете с участием карбонил-модифицированных ЛНП [5].

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 14-15-00245.*

#### **Литература:**

1. Lankin V., Tikhaze A. NATO Science Series 2003, 344: 218-231.
2. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Mol Cell Biochem. 2012 ;365(1-2):93-98.
3. Viigimaa M, Abina J, Zemtsovskaya G, Tikhaze A, Konovalova G, Kumskova E, Lankin V. Blood Pressure 2010;19(3):164-168.
4. Lankin V. et al., in: Handbook of Lipoprotein Res.2010, Nova Sci.Pub., 85-107.
5. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Kumskova EM, Viigimaa M. Mol Cell Biochem 2014; 395(1-2): 241-252.
6. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, Panasenko OM, Konovalova GG, Belenkov YN. Biochemistry (Mosc). 2007, 72(10):1081-90.
7. Shumaev KB, Gubkina SA, Kumskova EM, Shepelkova GS, Ruuge EK, Lankin VZ. Biochemistry (Mosc). 2009,74(4):461-6.
8. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Kumskova EM, Viigimaa M. J.Diabetes 2015 (in press).

## **СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ДЕСТРУКЦИИ АМИНОСОДЕРЖАЩИХ БИОМОЛЕКУЛ**

Лисовская А.Г., Сладкова А.А., Шадыро О.И.

*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

Известно, что активные формы кислорода (АФК) индуцируют свободнорадикальные превращения биологически важных веществ. В присутствии кислорода это, как правило, процессы окисления, в которые вовлекаются компоненты биомембран и в первую очередь липиды. Данные процессы протекают с участием кислородцентрированных радикалов, и считается, что реализация окислительных процессов приводит к разви-