

Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ

Э.А. Юрьева¹, Н.Н. Новикова², В.В. Длин¹, Е.С. Воздвиженская¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Molecular stress and chronic metabolic disorders

E.A. Yurieva¹, N.N. Novikova², V.V. Dlin¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Стрессы возникают в ответ на различные внешние и внутренние воздействия на организм. В секундо-минутный отрезок времени все ответные реакции организма переходят через изменение обменных процессов в развитие метаболических стрессов. Из них наиболее часто в литературе обсуждаются окислительный, нитрозативный и карбонильный стрессы, характеризующиеся накоплением в клетках и внеклеточной жидкости свободных радикалов и других активных форм кислорода, а также активных карбонильных соединений. Эти активные (сигнальные) молекулы являются мощными неспецифическими модификаторами структуры и функции белков, липидов, углеводов, вмешиваются в биоэнергетику. Активные сигнальные молекулы в небольших дозах необходимы для адаптивных реакций организма, вызывают торможение нарушений метаболизма, особенно белков, однако при избыточном накоплении приводят к патологическим процессам с выраженной модификацией белков с развитием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, аутоиммунных, соединительнотканых болезней и рака. Обсуждаются возможные меры защиты и профилактики от метаболических стрессов.

Ключевые слова: дети, метаболический стресс, сигнальные молекулы, модификация белков, хронизация патологии.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 12–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

Stress is the response of the organism to various external and internal events. All response reactions change from metabolic processes to metabolic stresses in minutes or even seconds. The scientists most often discuss oxidative, nitrosative and carbonyl stresses which are characterized by the accumulation of free radicals and other reactive oxygen species, as well as active carbonyl compounds, in the cells and extracellular fluid. These active (signal) molecules are powerful nonspecific modifiers of the structure and function of proteins, lipids, carbohydrates, and they interfere with bioenergetics. Small doses of active signal molecules are necessary for adaptive reactions of the body, they inhibit metabolic disorders, especially protein disorders, but their excessive accumulation causes pathological processes with pronounced modification of proteins and cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune, connective tissue diseases and cancer. The authors discuss possible protection and prevention measures of metabolic stress.

Key words: children, metabolic stress, signal molecules, protein modification, chronicity of pathology.

For citation: Yurieva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S. Molecular stress and chronic metabolic disorders. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 12–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

По определению Г. Селье, стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявляемое воздействие, вызывающее неспецифическую потребность осуществлять приспособительные функции («бороться или бежать») [1–3]. При стрессе, наряду с адаптацией к сильным раздражителям, име-

ются элементы не только активации (напряжения) различных функций, но и повреждения структуры и функций как регуляторных систем, тканей и органов, так и клеток и их молекулярных компонентов. Увеличивается объем коркового вещества надпочечников, уменьшаются вилочковая железа, селезенка и лимфатические узлы, нарушается обмен веществ, а также изменяется состав крови: отмечаются лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, меняется структура и функции гемоглобина, альбумина, повышается содержание продуктов стрессового катаболизма белков (средние молекулы) и т.д. [1–4]. Стресс на уровне организма быстро (секунды) переходит в «метаболический, молекулярный», при котором образуются высокорекреационноспособные сигнальные агенты, в малых дозах вызывающие защитные реакции и становящиеся токсичными в больших дозах [1–4]. В результате значительного усиления окислительных процессов (окислительный стресс) в крови накапливаются сигнальные, биологически

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6062-8535

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., и.о. дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748

Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., биолог лаборатории клинической патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6420-7858
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Новикова Наталья Николаевна – д.физ.-мат.н., рук. лаборатории рентгеновских исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

123182 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

активные низкомолекулярные соединения, обуславливающие модификацию липидов, углеводов, белков, рецепторов, гормонов, митохондрий, нуклеиновых кислот и даже генома [4–7].

Окислительный стресс. Это понятие используется для обозначения ситуации, в которой увеличивается продукция свободных радикалов и других активных форм кислорода с нарушением баланса прооксиданты/антиоксиданты в пользу первых [1–3] с выраженным увеличением продукции активных форм кислорода и снижением антиоксидантных функций. Активные формы кислорода образуются в результате неблагоприятных (стрессорных) ситуаций: попадание в организм чужеродных ксенобиотиков, действие ультрафиолетовой или ионизирующей радиации, влияние стрессорной активации окислительных ферментов (ксантиноксидаза, НАДН-оксидаза, пероксисомальные оксидазы, цитохром P450) и др. [4]. Образующиеся как продукт аэробного метаболизма в норме в небольших количествах активные формы кислорода необходимы для различных физиологических процессов в клетке [5–8]. Напротив, их избыточная продукция оказывает вредное действие на здоровье, повреждая структуру и функции клеток, особенно при дефиците антиоксидантов [1, 9]. Степень повреждающего действия зависит от типа оксиданта, объема и интенсивности продукции свободных радикалов, качества и активности антиоксидантов и способности других систем адаптации к стрессу.

Термином «активные формы кислорода» обозначают все нестабильные метаболиты молекулярного кислорода, у которых отмечается более высокая активность по сравнению с O_2 : супероксидный радикал (O_2^-) и гидроксильный радикал (OH^-) и нерадикальные молекулы, такие как перекись водорода (H_2O_2). В норме O_2 способствует образованию АТФ в митохондриях через серию процессов окислительного фосфорилирования. В дыхательной цепи митохондрий используется 85% кислорода, попадающего в клетку [4, 5], но только 1–2% кислорода восстанавливается в норме с образованием первичного радикала – супероксидного аниона, который быстро преобразуется под действием супероксиддисмутазы в перекись водорода, в отличие от окислительного стресса, при котором избыток свободных радикалов преобразуется в активные формы кислорода [4, 5]. Повышению продукции активных форм кислорода при стрессе способствует активация выброса катехоламинов, что сочетается с периферической вазоконстрикцией, тканевой гипоксией и количественными изменениями клеток крови: появляются эритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилия [8]. После 5–30-минутной гипоксии, обуславливающей нарушения структуры мембран митохондрий, наступает реперфузия (реоксигенация) с увеличением притока кислорода, который не может использоваться изме-

ненной дыхательной цепью митохондрий, а увеличивает образование активных форм кислорода в митохондриях и цитозоле клеток.

Свободнорадикальное окисление при патологических состояниях приобретает автоокислительный характер с повреждением компонентов митохондрий, усиленно продуцирующих активные формы кислорода, нарушая их дыхательную функцию и энергетический статус клетки, способствуя снижению митохондриального мембранного потенциала и уровня АТФ. Этот процесс сопровождается истощением антиоксидантных защитных систем, повреждением клеток и тканей [5]. Происходят повреждение ядерной и митохондриальной ДНК и белков клетки, пероксидация липидов клеточных мембран, вход кальция в цитозоль, отек митохондрий и лизосом [10].

С накоплением активных форм кислорода нарушается их физиологическое действие, а именно: регуляция функции цитокинов, инсулина, факторов роста; сигнализация трансляционного нуклеарного фактора NF- κ B; влияние на апоптоз, обусловленный цитохромом-C; влияние на постпрандиальную модификацию генов [11]. С повышением в организме количества активных форм кислорода увеличивается риск соматических мутаций [5], развиваются различные хронические обменные болезни (табл. 1). При этом одним из информативных маркеров стресса служит пероксидация полиненасыщенных жирных кислот с накоплением малонового диальдегида, а ненасыщенные альдегиды – продукты этих реакций – включаются в модификацию клеточных белков и других компонентов. Переокисленные липиды могут образовывать пероксидные радикалы, а также активированный (синглетный) кислород [10].

Среди метаболических заболеваний, сочетающихся с окислительным стрессом, наибольшее внимание привлечено к сердечно-сосудистым болезням (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), болезням центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, Альцгеймера), почек, дисфункции эндокринных органов, аутоиммунным, хроническим воспалительным болезням, различным опухолям [5]. Оксидативное повреждение свободными радикалами, приводящее к модификации белков и в конечном счете к повреждению клеток, лежит в основе патогенеза заболеваний. Большое значение в этих условиях имеет клеточный уровень и равновесие между прооксидантами и антиоксидантами. Прооксиданты (эндо-или ксенобиотические) вовлекаются в развитие окислительного стресса либо через генерацию активных форм кислорода, либо через истощение антиоксидантной системы и подразделяются на несколько категорий [5, 12, 13] (табл. 2).

В соответствии с мощностью воздействия окислительного стресса в организме функционирует и система антиоксидантной защиты, обеспечива-

ющая адаптацию к окислительному стрессу [13]. Система антиоксидантной защиты включает ферментативные (первичные) и неферментативные (мусорщики, или скавенджеры, активных форм кислорода) компоненты. К антиоксидантным ферментам

относятся супероксиддисмутаза, каталаза и некоторые редуктазы, обеспечивающие превращение активных форм кислорода в стабильные молекулы – кислород и воду [14, 15]. Активность данных ферментов истощается по мере нарастания силы и длительности

Таблица 1. Жизнеугрожающие болезни, имеющие высокую степень положительной корреляции с окислительным стрессом [5]

Table 1. Life threatening diseases with a high degree of positive correlation with oxidative stress [5]

Болезнь	Вовлеченные органы	Этиологические факторы
Макулярная дегенерация	Глаза	Реактивные кислородные метаболиты
Сахарный диабет	Многие органы	Дефицит супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы
Синдром хронической усталости	Многие органы	C-реактивный белок
Атеросклероз	Сосуды крови	Дефицит NADPH-оксидазной системы
Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка)	Иммунная система	Окислительная модификация рибонуклеопротеина 60 kDa
Нейродегенеративные болезни	Мозг	Активные формы кислорода (болезни Альцгеймера, Паркинсона)
Бронхиальная астма	Легкие	Активные формы кислорода, в частности H ₂ O ₂
Ревматоидный артрит	Суставы	Свободные радикалы кислорода
Нефриты	Почки	Глутатионтрансфераза-каппа (GSTK1-1)
Меланома	Кожа	Повреждение ДНК и липидная пероксидация
Инфаркт миокарда	Сердце	Свободные радикалы кислорода, активные формы кислорода

Таблица 2. Проксиданты и механизм их влияния на окислительный стресс [5]

Table 2. Prooxidants and the mechanism of their effect on oxidative stress

Класс прооксидантов	Пример	Механизм
Лекарства	Анальгетики (парацетомол) Антиканцерогены (метотрексат)	Синтез активных форм кислорода приводит к изменениям макромолекул, которые могут фатально повреждать ткани, особенно почки и печень
Микроэлементы	Fe, Cu, Zn	Эти микроэлементы стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают гемохроматоз (Fe), или болезнь Вильсона (Cu)
Пестициды	ДДТ и др.	Стимулируют синтез активных форм кислорода, пероксидацию липидов, изменяют антиоксидантные ферменты и GSH-redox-систему
Физические влияния	Бег, подъем тяжестей	Расслабление мышечного спазма сопровождается продукцией активных форм кислорода, особенно при высоких нагрузках
Психоэмоциональные влияния	Напряжение, опасения	Нейродегенерация, дисфункция митохондрий, изменения нервной сигнализации, ингибирование нейрогенеза
Патофизиологические изменения	Локальная ишемия	Повышается синтез активных форм кислорода
Внешние факторы	Экстремальная погода	Изменение свойств мембран митохондрий с нарушением транспорта электронов, повышением синтеза активных форм кислорода
Антиоксиданты	Аскорбиновая кислота, витамин E, полифенолы	Действуют как прооксиданты при некоторых условиях

воздействия. Существует возможность оказания помощи антиоксидантным ферментам: некоторые ферменты в соединении с низкомолекулярными антиоксидантами оказываются необходимыми как кофакторы.

Неферментативная антиоксидантная система включает глутатион (GSH), NADH, флавоноиды, витамины Е, С и А, тиреодоксин, липоевую кислоту, мочевую кислоту, убиквинон, следовые металлы (в том числе Zn). Эта система «деликатно» поддерживает окислительно-восстановительный (редокс) баланс и снижает разрушительное действие активных форм кислорода [5, 14, 15]. Ряд компонентов высокой молекулярной массы также действует как антиоксидант: альбумин, трансферрин, металлотронеины, кроме того, пищевые антиоксиданты – флавоноиды, кверцетин, хелаторы металлов, бета-каротины. Однако возможен обратный эффект неферментативных антиоксидантов: в больших дозах они могут проявлять прооксидантное действие, особенно в присутствии Fe, Cu, тяжелых металлов [2, 5, 8]. В связи с тем, что митохондрии вынуждены постоянно бороться с избыточным образованием активных форм кислорода, антиоксидантная система защиты в этих органеллах отличается особой мощностью. Эффективность адаптации к окислительному стрессу зависит от функционирования всех компонентов антиоксидантной защиты организма, а также от «тренированности» системы адаптации к раздражителям средней силы [2, 4, 6, 7, 16].

Нитрозативный стресс характеризуется метаболическими изменениями, обусловленными повышением количества оксида азота (NO) и его производных в организме, оказывающими цитотоксическое действие. Сам по себе оксид азота – относительно стабильный короткоживущий агент – не обладает высокой реактивностью, оказывая многочисленные положительные эффекты в организме. Так,

при стрессе оксид азота быстро реагирует с органическими радикалами, прерывая цепь радикальных реакций [17]. Оксид азота синтезируется многими клетками и контролирует в них различные функции и биохимические процессы, выполняя роль клеточного мессенджера, сигнальной молекулы. Как сигнальная молекула он обеспечивает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, является нейротрансмиттером, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет роль в секреторной (гормоны) и репродуктивной функциях, регулирует активность тромбоцитов [17–19]. Он образуется в результате окисления аргинина в присутствии фермента NO-синтазы (табл. 3), имеющей разные изоформы в зависимости от ее локализации в клетках [5, 17–19].

При стрессе образующиеся в избыточных количествах оксид азота и его производные – активные формы азота (NO, NO₂, ONOO, нитротирозин) оказывают противоположное действие, индуцируя повреждение многих клеточных структур вплоть до апоптоза клеток (макрофагов, тимоцитов, островков Лангерганса, нейронов). Повреждение ДНК активными формами азота приводит к накоплению p53, который (как и нитротирозин) выступает индикатором NO-опосредованного апоптоза. Активные формы азота изменяют функции белков, ионных каналов, ядерных факторов транскрипции, киназ, каспаз, металлопротеиназ, метилтрансфераз, фосфодиэстераз, что зависит от взаимодействия с различными молекулами-мишенями и образования активных метаболитов оксида азота [17, 19].

Образование токсичного пероксинитрита значительно нарушает баланс между про- и антиоксидантами с повышением риска повреждения не только наружных мембран клеток, но и мембран внутриклеточных структур, особенно митохондрий. Одновременное образование оксида азота и супероксида

Таблица 3. Сравнительная характеристика NO-синтазы (NOS) [17]

Table 3. Comparative characteristics of NO-synthase [17]

Характеристика	nNOS (нейрональная)	iNOS (индуцибельная)	eNOS (эндотелиальная)
Клетки, экспрессирующие NOS	Нейроны, эпителиоциты, эндотелиоциты, миоциты скелетных мышц и сосудов, нейтрофилы, тромбоциты, f3-клетки поджелудочной железы	Макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, миоциты сосудов, эндотелиоциты, нейроны	Эндотелиоциты, кардиомиоциты, тромбоциты, нейроны
Гены (локализация)	<i>NOS1</i> (12q24.2–12q24.3)	<i>NOS2</i> (17q11.2–q12)	<i>NOS2</i> (7q35–7q36)
Основные регуляторные механизмы	Ca ²⁺ -зависимый	Ca ²⁺ -независимый	Ca ²⁺ -зависимый (Ca-кальмодулиновый),
Субклеточная локализация	Цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, сарколемма	Фагосомы, пероксисомы, мембрана, ядро клетки, митохондрии	Аппарат Гольджи, мембрана клетки в области маленьких инвагинаций, которые содержат трансмембранный кавеолин, ядро клетки, митохондрии

в митохондриях приводит к синтезу пероксинитрита с необратимым подавлением работы дыхательной цепи митохондрий и повреждением многих ее компонентов, подвергая окислению комплексы I, II, IV, V дыхательной цепи, липиды мембран митохондрий, митохондриальную ДНК, супероксиддисмутазу, стимулируя выход Ca^{2+} из митохондрий и снижение синтеза АТФ [2]. Накопление активных форм азота, как и активных форм кислорода, вызывает структурные и функциональные изменения биомолекул, характерные для нитрозативного стресса. Образование пероксинитрита может быть одним из самых опасных процессов, происходящих в организме, поскольку пероксинитрит и продукты его распада (гидроксильный радикал и диоксид азота) — чрезвычайно сильные окислители. Пероксинитрит вызывает модификацию белков, нуклеиновых кислот и других биологически важных молекул. В частности, под действием перекисного окисления азота увеличивается количество карбоксильных групп в белках, усиливая другой метаболический стресс — карбонильный [17, 18].

Защитными адаптивными факторами при нитрозативном стрессе служат все антиоксиданты, повышающие адаптацию к окислительному стрессу, а также ингибиторы NO-синтазы — фермента синтеза оксида азота из L-аргинина (блокаторы кальциевых каналов, энерготропные препараты) [4, 16, 17, 20–22].

Карбонильный стресс. Образование активных форм кислорода и азота происходит в основном в митохондриях, где эти формы оказывают ингибирующее действие на дыхательные ферменты, нарушая движение электронов по электронно-транспортной цепи митохондрий с дополнительным образованием супероксида и снижением синтеза АТФ. В связи с этим включается более древний способ образования АТФ через гликолиз как в анаэробных, так и аэробных условиях [1]. В результате активации гликолиза и пероксидации мембранных липидов повышается синтез еще ряда активных модификаторов белков — активных карбонильных соединений, обуславливающих развитие карбонильного стресса: производных глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль, 4-гидроксиноненаль, активные карбонильные формы глюкозы, почти не встречающиеся в норме и содержание которых значительно повышается при гипергликозурии) и производных полиненасыщенных жирных кислот (альдегиды, кетоны, кетоальдегиды, кетокислоты, формальдегид, малоновый диальдегид). Активные карбонильные соединения способны карбонилировать (гликировать) белковые молекулы [1, 23].

К наиболее мощным карбонильным соединениям относится метилглиоксаль (CH_3COCHO). Активным карбоксильным соединениям посвящено множество работ, в которых употребляются термины «Carbonyl stress», «Glycated/Glycosylated Hemoglobin», «Reactive carbonyl compounds», «Maillard reaction», «Non enzymatic glycation». Чаще всего подчеркивается деструк-

тивное действие активных карбонильных соединений на клетки, подобно действию активных форм кислорода и азота. Вначале существовало мнение, что активные карбонильные соединения — «молекулярный мусор», появление которого в организме объясняет многие заболевания и даже старение, однако в дальнейшем стало известно, что участие этих метаболитов в физиологических процессах необходимо для поддержания на высоком уровне резистентности организма при стрессе. Метилглиоксаль, глиоксаль, формальдегид и другие активные карбонильные соединения можно причислить к классу сигнальных молекул, которые в низких концентрациях участвуют в регуляции окислительно-восстановительных процессов в клетке, в метаболической активности, контроле пролиферации и выживания, а также во многих аспектах общего метаболизма и клеточного гомеостаза. Метаболическая роль метилглиоксаля подчеркивается наличием в организме специализированной ферментной глиоксилазной системы для его деградации. Снижение активности глиоксилазы усиливает карбонильный стресс и дисбаланс между образованием активных карбонильных соединений и их удалением [1, 24, 25]. Метилглиоксаль активно влияет на внутренние сигнальные пути: активирует гликолиз, может нарушать рецепторную инсулиновую сигнализацию, а также индуцировать провоспалительные факторы в нейтрофилах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках [26]. Кроме того, метилглиоксаль влияет на программирование экспрессии генов [27], на внутриклеточную кальциевую сигнализацию [28, 29], на ионные каналы [29], на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [30].

Карбонильный, окислительный и нитрозативный стрессы в биологических системах неразделимы и образуют «порочный круг», вместе составляют элементы сложной сети реакций. Эти молекулярные стрессы с образованием сигнальных молекул необходимы для быстрых неспецифических реакций организма («бороться или бежать»), индуцируя неспецифические посттрансляционные модификации, обуславливающие механизм быстрого приобретения новых свойств [31]. Активные стрессорные сигнальные молекулы осуществляют неферментативную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, в том числе неферментативное гликирование. Защитное действие активных сигнальных молекул проявляется напрямую и опосредованно. Прямая защита заключается в стабилизации (выключении функции) белков клетки. Опосредованная защита включает участие сигнальных молекул в следующих процессах: 1) регуляция сигнальных путей клетки, в том числе ответственных за реакцию на стресс; 2) перепрограммирование эпигенома (через гистоны, ДНК метилазы); 3) появление дополнительных реакций метаболизма; 4) запуск механизма мутагенеза, индуцированного стрессом [1]. Защитой от карбо-

нильного стресса служат активация гликоксилазы I и II, кеторедуктазы, утилизация активных форм кислорода в организме, восстановленный глутатион, а также использование фармпоглоителей метилглиоксаля (метформин, карнозин) [1, 30–33].

Модифицированные белки. Целый ряд изменений, возникающих при стрессе, имеет биохимическую целесообразность, т.е. их до определенной степени выраженности можно считать адаптационными. Для каждого вида метаболического стресса имеются дозозависимые границы физиологического и патологического воздействия. Благодаря гормональной стимуляции (гормезису), малые дозы активных молекул, как и мягкие экологические стрессоры, не только не причиняют вред организму, но даже способствуют формированию устойчивого феномена, приспособлению к широкому разнообразию изменений внешней и внутренней среды [1, 16, 34].

В результате воздействия активных молекул в организме накапливаются модифицированные альбумин, гемоглобин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), коллаген [1]. Окисленные ЛПНП скапливаются в атеросклеротически измененных сосудах и плохо поддаются деградации в лизосомах из-за модификации и инактивирования лизосомных протеаз. Неферментативное гликирование белковых молекул приводит к появлению новых карбонильных групп, что сочетается с дальнейшим изменением свойств белков [1, 33]. В норме уровень активных молекул снижают антиокислительные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза и др.), а их неферментативное гликирование – важный фактор, усиливающий окислительный стресс [1].

Модифицированные белки со слегка измененной структурой при адекватном воздействии сигнальных молекул обратимо приобретают новые каталитические и агрегационные свойства, а также повышенную устойчивость к протеолизу, изменение коллоидных реакций, усиление агрегации и уменьшение степени дисперсности [1]. В то же время при метаболических стрессах активные сигнальные молекулы, образующиеся уже на начальных стадиях, могут быть факторами стабилизации белковых молекул. Модификация белков и нуклеотидов может благоприятствовать развитию защитных реакций на уровне организма, а именно – провоцировать воспалительную реакцию, запустить программированную гибель поврежденных клеток (некроз, апоптоз, аутофагия), а также при повторных повреждениях индуцировать перестройки в эпигеноме [1]. После всех первичных изменений, появляющихся в секундно-минутной шкале в структуре макромолекул белков, происходят видимые изменения на уровне целой клетки и организма. В частности, при возникновении локальных конформационных перестроек отмечаются изменения рецепторных, транспортных и других белков

клетки под действием адекватных (гормоны, метаболиты, простагландины) и неадекватных (воздействия, к которым не существует комплементарных рецепторов) раздражителей [1]. Такие белки с измененной структурой обладают новыми патологическими и агрегационными свойствами, высокой чувствительностью к сорбции–десорбции, благодаря чему клетка может в течение секунд изменить метаболизм (древняя «система быстрого реагирования»). В настоящее время хорошо известно, что метаболические стрессы с высокой интенсивностью модификации белков приводят к развитию хронических, прогрессирующих обменных болезней: сердечно-сосудистых заболеваний (ЛПНП, альбумин и др.), сахарному диабету (рецепторы инсулина, гемоглобин), аутоиммунным (различные модифицированные белки с антигенными свойствами) и нейродегенеративным (паркин, металлотронеины) заболеваниям, генным мутациям в соматических клетках (гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза), дисплазии соединительной ткани (гликированный коллаген) и др. [1, 5, 32].

Гликированный гемоглобин. Участие гликированного гемоглобина в развитии последствий карбонильного стресса заключается, в частности, в повреждении эритроцитов. Структурные перестройки гемоглобина происходят в результате окисления аминокислотных остатков (цистина, гистидина, тирозина, триптофана), нитрозилирования аминокислотных остатков (цистина, тирозина, триптофана, метионина), хлорирования остатков лизина, метионина, глицина, аргинина, образования стабильных соединений аминокислот с активными карбонильными соединениями [1]. Благодаря тому, что гемоглобин относится к долгоживущим белкам (120 ± 20 дней), аккумулирующим различные посттрансляционные модификации, его измененные формы используют в диагностике различных метаболических нарушений, например уровень гликированного гемоглобина (HbA) – более устойчивый показатель гипергликемии, который служит «золотым стандартом» при диагностике сахарного диабета.

Одно из последствий сахарного диабета – микроангиопатии, развивающиеся вследствие поражения эндотелиальных клеток и мембран эритроцитов активными карбонильными соединениями [1, 33]. Повреждение липидных компонентов мембран эритроцитов отрицательно влияет на их механические свойства и целостность, в результате чего повышается вероятность гемолиза и выхода гликированного гемоглобина в кровеносное русло с отложением в периферических артериолах. Имеет значение и то, что часть гемоглобина обратимо связана с мембраной эритроцита и увеличение его количества в мембране снижает ее устойчивость к гемолизу [34].

Структурные изменения гемоглобина сопровождаются его дестабилизацией, утратой ряда свойств. Установлено, что гликированный гемоглобин имеет

более высокое сродство к кислороду, в результате чего затрудняется отдача кислорода в тканях (тканевая гипоксия) с усилением анаэробного гликолиза [35, 36]. Патологически измененные эритроциты, помимо гемолиза, обнаруживают склонность к агрегации и апоптозу [1]. Показано, что токсическое действие гликированного гемоглобина связано со следующим: 1) развитие вазоконстрикции в результате окисления оксида азота до нитрита в реакции с окси-гемоглобином; 2) образование активных радикальных продуктов супероксидного анион-радикала, пероксинитрита, ферил- и оксиферилгемоглобина, которые индуцируют окисление ЛПНП в плазме; 3) реакция свободного гема, который стимулирует образование активных форм кислорода и медиаторов воспаления через активацию транскрипционного фактора NF-κB в эндотелиальных клетках, а также активирует макрофаги и нейтрофилы [37, 38]. В совокупности все эти явления приводят к нарушению реологических свойств крови, окклюзии и воспалительным изменениям в сосудах [39–41].

«Неэффективный» альбумин. Влияние стрессовых ситуаций на белки демонстрируют также структурно-функциональные изменения альбумина при патологии. Обнаружение таких изменений стало возможным после разработки специфических флуоресцентных зондов (в частности, K35) во второй половине прошлого века [42, 43]: интенсивность флуоресценции K35 коррелирует с количеством связывающих (эффективных) свойств альбумина. Альбумин – глобулярный полифункциональный транспортный белок, главным образом переносящий в клетки субстрат для образования АТФ в митохондриях – неэстерифицированные жирные кислоты (C16:0, C18:0, а также в небольших количествах C18:1 и C18:2), для которых в молекуле альбумина имеются специфические и неспецифические центры связывания; в результате заполнения этих центров обеспечивается стабильность молекулы. Нарушение таких связей приводит к катаболизму альбумина. Альбумин переносит 90% жирных кислот крови, в то время как липопротеины – только остальное количество. Кроме того, альбумин обратимо связывает и транспортирует такие низкомолекулярные эндогенные и экзогенные молекулы (лиганды), как билирубин, глюкоза, лекарственные препараты, гормоны, ионы металлов (Fe, Zn, Cu, Ni, Ca) и др., до 10 лигандов на 1 молекулу [42–45].

Молекула альбумина обладает высокой чувствительностью и при изменении окружающих условий может радикально менять свойства всей белковой глобулы: изменять расположение своих трех доменов в виде цепочки, что увеличивает проницаемость альбумина через гломерулярный фильтр [44, 46, 47]. Молекулы альбумина участвуют в неспецифической реакции адаптации, проявляют антиоксидантную активность [43]. При связывании активных сигналь-

ных молекул с альбумином в нем происходят конформационные перестройки с появлением новых доступных мест связывания с токсичными метаболитами, что усиливается при ацидозе.

Хотя альбумин устойчив к разрушению, его молекула быстро приспосабливается к новым условиям существования в здоровом организме, однако при развитии метаболического стресса, появлении активных форм кислорода, активных форм азота, активных карбонильных соединений и увеличении их количества отмечаются значительные отклонения в структуре и функциях альбумина [43]. Нарушение дисульфидных связей, в норме сохраняющих глобулярную структуру альбумина, приводит к разрыву этих связей активными сигнальными молекулами при стрессе и, как следствие, потере глобулярной структуры [46, 47]. Снижается количество специфических мест связывания («эффективной концентрации альбумина»), повышается индекс токсичности, зависящий от соотношения общего и «эффективного» количества альбумина, нарушается доставка необходимых субстанций к тканям [46]. Снижение транспортных функций альбумина выявлено при атеросклерозе, ожогах, перитоните, сепсисе, гепатитах, инфаркте миокарда, лейкозе, бронхиальной астме, психических заболеваниях, уремии [43, 44, 48]. При атеросклерозе нарушение переноса неэстерифицированных жирных кислот альбумином в клетки обуславливает гиперлипидемию и перегрузку липопротеинами низкой и очень низкой плотности с повышением риска повреждения сосудов и образования в них липидных атеросклеротических бляшек. Сами белковые компоненты липопротеинов также подвергаются изменению структуры и функции под действием «стрессорных» метаболитов, что еще более увеличивает риск развития атеросклероза [43, 49].

Белки и микроэлементы. При конформационной перестройке основной мишенью активных сигнальных молекул (и других эндогенных метаболитов) в белках служат SH-группы – регуляторные центры, молекулярные переключатели активности белков [1, 50, 51]. SH-группы имеют повышенную способность связываться с микроэлементами, вызывая изменение свойств белков. Активные молекулы, таким образом, являются модуляторами чувствительности и резистентности клетки, могут оказывать как стимулирующее, так и угнетающее действие на метаболизм, одновременно повышая устойчивость к протеолизу, изменяя коллоидные реакции, агрегацию белков и уменьшая степень их дисперсности [1, 52]. Часть белков с измененной структурой объединяется в кластеры, увеличивая вязкость внутриклеточной среды [53]. Однако часть «расплавленных белковых глобул» подвергается стабилизации и возвращается к первоначальному объему в связи с активным захватом микроэлементов, обеспечивающим плотную упаковку, возвращающим компакт-

ность, но не функциональную активность [54–56], обуславливая появление чужеродных (антигенных) свойств молекуле белка.

Модифицированные белки, перегруженные в 2–7 раз микроэлементами (Fe, Zn, Cu, Ni), были обнаружены в воспаленной интиме аорты под атеросклеротическими бляшками в аутопсийном материале людей (возраст 70–90 лет), умерших от атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца. В отличие от интимы под бляшкой в соседних областях сосуда не отмечалось увеличения содержания микроэлементов [41, 57]. Аналогичные данные были получены при исследовании атеросклеротически измененной аорты мышей и кроликов с экспериментальным атеросклерозом при скоплении ЛПНП в интиме поврежденных сосудов [58–61].

Повышение лигандных свойств белков по отношению к микроэлементам с высокой константой устойчивости образованных комплексов (Fe, Zn, Cu, Ni) было также установлено в модельных экспериментах *in vitro* на упорядоченных ленгмюровских белковых пленках при действии на них эндогенных токсикантов [54–56]. Для создания белковых ленгмюровских пленок на поверхности жидкости были использованы щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза, альбумин, гемоглобин в присутствии 0,09 М мочевины. Эта концентрация мочевины не вызывает денатурацию белков, но достаточна для изменения их конформации с появлением новых лигандных локусов, обеспечивающих агрессивный захват микроэлементов из водной субфазы с высокой степенью очистки (не более 10^{-7} М микроэлементов). Такие белки на 70–80% теряют функциональную активность. Повышенное количество белков, перегруженных микроэлементами (микропротеинурия 120–450 мг/сут), обнаруживается в моче у детей с хронической интоксикацией (хронический гипоксический синдром) при наследственной дисплазии соединительной ткани – синдромах Элерса–Данло, Марфана, а также при приобретенных нефропатиях, эконефропатиях, развивающихся в результате воздействия токсикантов в среде проживания детей – пестицидов, продуктов цементного производства, электронной промышленности [62]. Микропротеинурия с повышенным содержанием микроэлементов в белках обнаруживается еще в доманифестный период нефропатии (при нормальной функции почек, в отсутствие лейкоцитов, эритроцитов в моче). Фракционирование выделенных из мочи белков позволило установить, что в их состав входят альбумины (30–50%) и низкомолекулярные белки (мм 20–60 кДа), в том числе микроглобулины, трансферрин, миоглобин и др. Эти белки, «неузнаваемые» реабсорбционными системами канальцев почек, в повышенных количествах выделяются с мочой. Переход от бессимптомной микропротеинурии к дисметаболической нефропатии сопровож-

дается появлением более или менее постоянной микрогематурии, лейкоцитурии. При этом в моче появляются различные признаки нарушения обмена: повышение содержания оксалатов, средних молекул, фибриногена, продуктов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты мочи, кристаллурия (соли фосфатов, кальция), что характерно для снижения биоэнергетики, риска развития мочекаменной болезни и постепенно развивающегося склероза почек [62]. В качестве защиты организма от модифицированных микроэлементами белков с риском антигенной агрессии предлагается применение антиоксидантов [1, 63, 64], а также хелатирующих агентов – бисфосфонатов, связывающих в прочные комплексы микроэлементы, освобождающиеся при белковых перестройках [65].

Заключение

Неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование обычно сопровождается увеличением в крови содержания стрессорных гормонов – кортизола, адреналина, мобилизующих обменные процессы. При этом организм, несмотря на изменение своего состояния, приобретает способность сохранять относительную стабильность внутренней среды. Однако при сильных раздражителях, наряду с элементами адаптации, возникают элементы напряжения и даже повреждения. Ответ на разные стимулы может развиваться как на уровне целого организма, так и в различных его системах. Молекулярные механизмы на клеточном уровне затрагивают изменения мембранных липидов, углеводов и формирование адаптивного ответа через модификацию белков, их функций и сеть ферментативных и неферментативных процессов. Под действием активированных гормонами окислительных ферментов (ксантиноксидаза, моноаминоксидаза и др.) происходит накопление в организме супероксидного аниона и его производных – активных форм кислорода с развитием окислительного стресса. Активные формы кислорода – мощный модификатор структуры и функции белков, липидов, углеводов. Кроме того, супероксид, взаимодействуя с оксидом азота, образует активные формы азота – нитриты, нитраты, пероксинитриты, обуславливая развитие нитрозативного стресса. При взаимодействии с углеводами и липидами развивается карбонильный стресс с образованием активных карбонильных соединений, также играющих роль модификаторов белковых молекул. Такая модификация обусловлена свойством активных молекул спонтанно вступать в реакции с аминокислотными остатками белков. Реакционноспособные (сигнальные) молекулы оказывают дозозависимые влияния на метаболизм – от регуляторных до нарушающих структуру биологических систем. Активные молекулы сигнализируют клетке о наличии стрессовой ситуации, участвуют в органи-

зации защитной реакции или приводят к развитию хронических обменных заболеваний, для каждого из которых отмечается преимущественное повреждение «своих» белков. Неослабевающий интерес исследователей к проблеме метаболических стрессов объясняется не только новыми открытиями в проблеме, но и поиском эффективных средств защиты от патологического действия метаболических стрессов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф.* Карбонильный стресс: от бактерий до человека. Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018; 225. [*Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F.* Carbonyl stress: from bacteria to humans. Petrozavodsk: IP N.A. Markov, 2018; 225. (in Russ.)]
2. *Владимиров Ю.А.* Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз. Биологические мембраны 2002; 19(5): 356–377. [*Vladimirov Yu.A.* Violation of the barrier properties of the inner and outer membranes of mitochondria, necrosis and apoptosis. *Biologicheskie membrany* 2002; 19 (5): 356–377. (in Russ.)]
3. *Селье Г.* Как стать ученым. Под ред. М.Н. Кондрашовой, И.С. Хорола. М.: Прогресс, 1987; 368. [*Cellier G.* How to become a scientist. M.N. Kondrashova, I.S. Khorola (eds). Moscow: Progress, 1987; 368. (in Russ.)]
4. *Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тузиков И.А., Тишова Ю.А.* Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний. Фарматека 2014; 6: 45–56. [*Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tuzikov I.A., Tishova Yu.A.* Oxidative stress as a cause of systemic aging. The role of alpha-lipoic acid (ESPA-LIPON) drugs in the treatment and prevention of age-related diseases. *Farmateka* 2014; 6: 45–56. (in Russ.)]
5. *Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S.* Oxidative stress. Prooxidants, and antioxidants. *Interplay Biomed Res* 2014; 7: 612–664. Doi: 10.1155/2014/761264
6. *Gralas-Delamarche A., Debre F., Vinsent S., Cillard J.* Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammation loop. *Free Radic Res* 2014; 48(1): 93–108. Doi: 10.3109/10715762.2013.847528
7. *Kim Y.W., Bysova T.V.* Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *Blood* 2014;123(5): 62–81. Doi: 10.1182/blood-2013-09-512749
8. *Robert A.M., Robert L.* Xantin-oxidoreductase, free radicals and cardiovascular disease. *Pathol Oncol Res* 2014; 20(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12253-013-9698-x
9. *Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., Utsumi K.* Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current Med Chem* 2003; 10(23): 2495–2505. DOI: 10.2174/0929867033456477
10. *Marnette L.J.* Oxiradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21(3): 361–370.
11. *Shames D.S., Minna J.D., Gazdar A.F.* DNA methylation in health, disease and cancer. *Current Mol Med* 2007; 7(1): 85–102. DOI: 10.2174/156652407779940413
12. *Halliwel B.* Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Arch Biochem Biophys* 2008; 476(2):107–112. DOI: 10.1016/j.abb.2008.01.028
13. *Durackova Z.* Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res* 2010; 59(4): 459–469.
14. *Zhang F.-F., Zhang Y.-F., Zhu H.-J.* Effects of kaempferol quercetin on cytochrome 450 activities in primarily cultured and hepatocytes. *Zhejiang Da Xue Xue Baj Yi Xue Ban* 2006; 35(1): 18–22.
15. *Snedecok S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C., Sadosky A.B., Mehta S., Botteman M.F.* Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14(2): 167–184. DOI: 10.1111/papr.12054
16. *Гаркави Л.Х.* Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог: 2005; 88. [*Garkavi L.Kh.* Activation therapy. Antistress activation and training reactions and their use for healing, prevention and treatment. Taganrog: 2005; 88. (in Russ.)] www.rak.by.https://www.skif.biz/files/454c39.pdf.
17. *Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г.* Оксид азота, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования 2015; 4: 1–9. [*Kuznetsova V.L., Solovyova A.G.* Nitric oxide, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (Modern problems of science and education) 2015; 4: 1–9. (in Russ.)]
18. *Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Res* 2007; 87: 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006
19. *Tomomi G., Masataka M.* Nitric oxidt and endoplasmic reticulum stress. *Arteriosclerosis, Trombos Vasc Biol* 2006; 26: 1439–1445. DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15
20. *Knott A.B., Bossy-Wetzel E.* Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Antioxidant Redox Signaling* 2009;11(3): 541–553. DOI: 10.1089/ARS.2008.2234
21. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник Российской АМН 2000; 4: 3–5. [*Vanin A.F.* Nitric oxide in biomedical research. *Vestnik Rossiskoi AMN* 2000; 4: 3–5. (in Russ.)]
22. *Сосунов А.А.* Оксид азота как межклеточный посредник. Сорковский образовательный журнал 2000; 6: 27–34. [*Sosunov A.A.* Nitric oxide as an intercellular mediator. *Sorovskiy obrazovatelny zhurnal* 2000; 6: 27–34. (in Russ.)]
23. *Turk Z.* Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiol Res* 2010; 49:147–156.
24. *Fiori F., Lombardi A., Miele C., Giudicelli J., Beguinot f., Van Obberghen E.* Methylglyoxal impairs insulin signaling and insulin action on glucose-induced insulin. *Diabetologia* 2011; 54: 2941–2952. DOI: 10.1007/s00125-011-2280-8
25. *Dhar A., Dhar I., Jiang B., Desai K.M., Wu I.* Chronic methylglyoxalic infusion by minipump causes pancreatic beta-cell dysfunction and induces type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Diabetes* 2011; 60: 899–908. DOI: 10.2337/db10-0627
26. *Uribari J., Cai W., Peppia M., Goodman S., Ferrucci L., Striker G., Vlassara H.* Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 427–433. DOI: 10.4236/ojps.2012.22003
27. *Oguri M., Nakajima T., Yamamoto Y., Takano N., Tanaka T. et al.* Effects methylglyoxal on human cardiac fibroblast: role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: 1339–1352. DOI: 0.1152/ajpheart.01021.2013
28. *Chan W.H., Wu Y.J.* Methylglyoxal and high glucose co-treatment induces apoptosis or necrosis in human vein endothelial cells. *J Clin Biochem* 2008; 103: 1144–1157. DOI: 10.1002/jcb.21489
29. *Radu B.M., Dumitrescu S.H.E., Mustaciosu C.C., Radu M.* Dual effect of methylglyoxal on the intracellular Ca²⁺ signaling and neurite outgrowth in mouse sensory neurons. *Cel Mol*

- Neurobiol 2012; 32: 1043–1057. DOI: 10.1007/s10571-012-9823-5
30. *Ichihashi M., Yagy M., Monoto K., Yonet A.* Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med* 2011; 8: 23–29. DOI: 10.3793/jaam.8.23
 31. *Piedrafita G., Keller M.A., Ralser M.* The impact of non-enzymatic reactions and enzyme promiscuity on cellular metabolism during (oxidative) stress conditions. *Biomolecules* 2015; 5: 2101–2122. DOI: 10.3390/biom5032101
 32. *Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.V., Kumskova E.M., Vigimaa M.* The initiation of the free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 241–252. DOI: 10.1007/s11010-014-2131-2
 33. *Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.V., Nasybullina E.I., Gubkina S.A., Topunov A.F.* Interaction of S-nitrosoglutathione with methemoglobin under conditions of modeling carbonyl stress. *Hemoglobin* 2013; 37: 205–218. DOI: 10.3109/03630269.2013.773911
 34. *Stefanovic A., Jeremic K., Kadija S., Mitrovic M., Filimonovic D. et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor. Case report and review of literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2013; 34: 275–277.
 35. *Громова Н.В., Мартынова М.И., Проснякова К.В., Ревин В.В., Ревина Э.С., Сейкина А.И., Столбова Т.А.* Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. *Ogarev-Online* 2016; 24(89): 7. [*Gromova N.V., Martynova M.I., Prosnayakova K.V., Revin V.V., Revina E.S., Seikina A.I., Stolbova T.A.* The effect of hypoxia on the conformation and redistribution of hemoglobin in human red blood cells. *Ogarev-Online* 2016; 24(89): 7. (in Russ.)]
 36. *Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., Романцов М.Г.* Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции. *Успехи современного естествознания* 2006; 12: 29–32. [*Bouillon V.V., Khnychenko L.K., Saproinov N.A., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E., Romantsov M.G.* Evaluation of metabolic changes in hypoxia at the molecular-cellular level and the possibility of their medical correction. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 12: 29–32 (in Russ.)]
 37. *Dutra F.F., Bozza M.T.* Heme innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol* 2014; 5: 115. DOI: 10.3389/fphar.2014.00115
 38. *Schaer D.J., Buchler P.W., Alayash A.I., Belcher J.D., Vercellotti G.M.* Hemolysis and free hemoglobin resisted: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013; 121: 1276–1284. DOI: 10.1182/blood-2012-11-451229
 39. *Buchner P.W., Agnello F.D.* Toxicological consequences extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 275–291. DOI: 10.1089/ars.2009.2799
 40. *Северин Ф.Ф., Фенюк Б.Ф., Скулачев В.Н.* Возможная роль гликирования белков в «устройстве больших биологических часов». *Биохимия* 2013; 78(9): 1331–1336. [*Severin F.F., Fenyuk B.F., Skulachev V.N.* The possible role of protein glycation in the “device of a large biological clock”. *Biokhimiya (Biochemistry)* 2013; 78(9): 1331–1336. (in Russ.)]
 41. *Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабатзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В.* Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. *Молекулярная медицина* 2013; 3: 45–52. [*Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V.* Modification of protein molecules under endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. *Molekulyarnaya Meditsina* 2013; 3: 45–52. (in Russ.)]
 42. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 440. [*Serum albumin in clinical medicine.* Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 440. (in Russ.)]
 43. *Титов В.Н.* Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; 4: 3–11. [*Titov V.N.* Albumin, saturated fatty acid transport, and metabolic stress syndrome (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 1999; 4: 3–11. (in Russ.)]
 44. *Комарова М.Н., Грызунов Ю.А.* Строение молекулы альбумина и ее связывающих центров. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 28–51. [*Komarova M.N., Gryzunov Yu.A.* The structure of the albumin molecule and its binding centers. In: *Serum albumin in clinical medicine.* Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 28–51. (in Russ.)]
 45. *Levit D.G., Levit M.D.* Human serum albumin homeostasis: new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 15(9): 229–255. DOI: 10.2147/IJGM.S102819
 46. *Добрецов Г.Е.* Параметры связывания зонда Л-35 с альбумином сыворотки крови. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 170–178. [*Dobretsov G.E.* The binding parameters of the probe L-35 with serum albumin. In: *Serum albumin in clinical medicine.* Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 170–178. (in Russ.)]
 47. *Комарова М.Н.* Микроальбуминурия и заболевания человека. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 84–94. [*Komarova M.N.* Microalbuminuria and human diseases. In: *Serum albumin in clinical medicine.* Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 84–94. (in Russ.)]
 48. *Титов В.Н.* Изменение связывающих свойств альбумина в динамике инфаркта миокарда: альбумин и транспорт жирных кислот. *Кардиология* 2001; 10: 19–23. [*Titov V.N.* Change in the binding properties of albumin in the dynamics of myocardial infarction: albumin and transport of fatty acids. *Kardiologiya* 2001; 10: 19–23. (in Russ.)]
 49. *Титов В.Н.* Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М, 2015; 237. [*Titov V.N.* Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of diseases of civilization. Atherosclerosis. Moscow: INFRA-M, 2015; 237. (in Russ.)]
 50. *Yang J., Carroll K.S., Liebler D.C.* The expanding landscape of the thiol redox proteome. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15(1): 1–11. DOI: 10.1074/mcp.O115.056051
 51. *Klomsiri C., Karpus P.A., Poole L.B.* Cysteine-based redox switches in enzymes. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1065–1077. DOI: 10.1089/ars.2010.3376
 52. *Александров В.Я.* Реактивность клеток и белки. Л.: Наука, 1985; 378. [*Alexandrov V.Ja.* Reactivity of cells and proteins. L.: Nauka, 1985; 378. (in Russ.)]
 53. *Бычкова В.Е., Басова Л.Б., Балобанов В.А.* Как мембранная поверхность действует на структуру белков. *Успехи биологической химии* 2014; 54: 133–202. [*Bychkova V.E., Basova L.B., Balobanov V.A.* How the membrane surface affects the structure of proteins. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2014; 54: 133–202. (in Russ.)]

54. Novikova N., Kovalchuk M., Stepina N., Gyautdinov R., Chukhray E., Yurieva E. Distinct effect of xenobiotics on the metal-binding properties of protein molecules. *J Synchrotrons Rad* 2015; 22: 1001–1007. DOI: 10.1107/S1600577515005627
55. Новикова Н.Н., Ковальчук М.Н., Юрьева Э.А., Коновалов О.В., Рогачев А.В., Степина Н.Д. Рентгенофлуоресцентные измерения в условиях полного внешнего отражения для исследования взаимодействия белков с ионами металлов в биологических системах. Кристаллография 2012; 57(5): 727–734. [Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Rogachev A.V., Stepina N.D. The possibility of X-ray fluorescence measurement in term of air defence for the study of molecular mechanisms of disorders of microelement balance in body. *Kristallografiya* 2012; 57(5): 727–734. (in Russ.)]
56. Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Stepina N.D., Rogachev A.V. The enhancement of metal-binding properties in hemoglobin: the role of mild damaging factors. *J Physical Chem* 2019;123: 8370– 8377. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b06571
57. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 6–17. [Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59 (3): 6–17. (in Russ.)]
58. Gajda M., Banas K., Banas A., Jawien J., Mateuszuk L., Chlopicki S. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double Knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF. *X-ray Spectrom* 2006; 37: 495–502. DOI: 10.1002/irs.1075
59. Gajda M., Kowalska J., Banas A., Banas K., Kwiatek W.M., Kostogryz R.B. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double knockout mice subjected to dietary and pharmacological treatments. *Synchrotron Rad Nat Sci* 2010; 9(1): 114–115. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2011.02.021
60. Watt F., Rajendran R., Ren M.Q., Tan B.K.N., Halliwell B. A nuclear microscopy study of trace elements Ca, Fe, Zn, and Cu in atherosclerosis. *Nucl Instr And Meth In Phis Res* 2006; 249: 646–652. DOI: 10.1016/j.nimb.2006.03.073
61. Lee S.-J., Koh J.-Y. Roles of Zn and metallothionein-3 in oxidative stress-induced lysosomal dysfunction, cell death, and autophagy in neurons and astrocytes. *Molecular Brain* 2010; 3: 30. DOI: 10.1186/1756-6606-3-30
62. Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(1): 71–76. [Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N. Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(1): 71–76. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-71-76
63. Shumaev K.V., Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Grjyvj S.V., Novikov A.A., Topunov A.F. New dinitrosyl iron complexes bound with physiologically active dipeptide carnosine. *J Biol Inorg Chem* 2017; 22: 153–160. DOI: 10.1007/s00775-016-1418-z.
64. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А. Жизнь без старости. М.: Эксмо, 2014; 256. [Skulachev V.P., Skulachev M.V., Fenyuk B.A. Life without old age. Moscow: Eksmo, 2014; 256. (in Russ.)]
65. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S., Murashev A.N. Protective effect of bisphosphonates on the pathological changes in the blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. *Amer J Pharm Pharmacol* 2016; 3(3): 14–19.

Поступила: 06.04.20

Received on: 2020.04.06

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.