

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ,
НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ
DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ КАРБОНИЛЬНЫМИ ПРОДУКТАМИ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И УГЛЕВОДОВ
ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ
СТЕНКИ СОСУДОВ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

РЕЗЮМЕ

Ланкин В.З.,
Тихазе А.К.,
Косач В.Я.,
Коновалова Г.Г.,
Кудряшова А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России (121552, г. Москва,
ул. Академика Чазова, 15а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ланкин Вадим Зиновьевич,
e-mail: lankin0309@mail.ru

В обзоре приводятся доказательства участия липопротеидов низкой плотности (ЛНП), модифицированных низкомолекулярными дикарбонильными соединениями, образующимися при свободнорадикальном окислении липидов (малоновый диальдегид) и углеводов, в развитии дисфункции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов. Авторы полагают, что именно они, а не окисленные (гидропероксид-содержащие) ЛНП являются основными факторами патогенеза. Обсуждается роль дикарбонил-модифицированных ЛНП в LOX-1-зависимой индукции процессов, приводящих к развитию дисфункции эндотелия. Рассматриваются результаты исследований, доказывающих, что к повреждению покрывающего люминальную поверхность эндотелия гликокаликса – слоя макромолекул, препятствующего развитию дисфункции эндотелия, – ведёт гиперпродукция активных форм кислорода. Обсуждаются пути фармакологической коррекции процессов свободнорадикального окисления, благодаря которой может достигаться торможение процессов атерогенеза и диабетогенеза.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, метилглиоксаль, дисфункция эндотелия, гликокаликс, липопротеиды низкой плотности, свободные радикалы, атеросклероз, сахарный диабет

Статья поступила: 15.02.2023
Статья принята: 26.06.2023
Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Ланкин В.З., Тихазе А.К., Косач В.Я., Коновалова Г.Г., Кудряшова А.В. Модификация липопротеидов низкой плотности низкомолекулярными карбонильными продуктами свободнорадикального окисления липидов и углеводов играет ключевую роль в атеросклеротическом повреждении стенки сосудов и дисфункции эндотелия. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 14–24. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.2

MODIFICATION OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS BY LOW MOLECULAR WEIGHT CARBONYL PRODUCTS OF FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND CARBOHYDRATES PLAYS A KEY ROLE IN ATHEROSCLEROTIC LESION OF THE VASCULAR WALL AND IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

**Lankin V.Z.,
Tikhaze A.K.,
Kosach V.Ya.,
Konovalova G.G.,
Kudryashova A.V.**

National Medical Research Centre
of Cardiology named after Academician
E.I. Chazov (Akademika Chazova str. 15a,
Moscow 121552, Russian Federation)

Corresponding author:
Vadim Z. Lankin,
e-mail: lankin0309@mail.ru

ABSTRACT

The review presents evidence of the participation of low-density lipoproteins (LDL) modified by low molecular weight dicarbonyl compounds formed during free-radical oxidation of lipids (malondialdehyde) and carbohydrates in the development of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular lesions. The authors believe that it is they, and not oxidized (hydroperoxide-containing) LDL, that are the main factors of pathogenesis. The role of dicarbonyl-modified LDL in LOX-1 dependent induction of processes leading to the development of endothelial dysfunction is discussed. The results of studies proving that damage to the glycocalyx (a layer of macromolecules that prevent the development of endothelial dysfunction) covering the luminal surface of the endothelium is caused by hyperproduction of reactive oxygen species. Ways of pharmacological correction of free-radical oxidation processes are discussed, due to which inhibition of atherogenesis and diabetogenesis can be achieved.

Key words: malondialdehyde, methylglyoxal, endothelial dysfunction, glycocalyx, low density lipoproteins, free radicals, atherosclerosis, diabetes mellitus

Received: 15.02.2023
Accepted: 26.06.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kosach V.Ya., Konovalova G.G., Kudryashova A.V. Modification of low-density lipoproteins by low molecular weight carbonyl products of free-radical oxidation of lipids and carbohydrates plays a key role in atherosclerotic lesion of the vascular wall and in endothelial dysfunction. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 14-24. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.2

В середине прошлого века Denhem Harman высказал гипотезу о том, что процесс старения организма связан с накоплением повреждений на клеточном уровне, вызванных продуктами спонтанного свободнорадикального окисления (СРО) [1, 2]. Поскольку такие патологии, как атеросклероз и сахарный диабет, можно отнести к болезням старческого возраста, D. Harman высказал предположение о том, что возникновение и развитие этих патологических состояний (названных им «свободнорадикальными болезнями») связано с повреждающим действием свободнорадикальных реакций [3]. J. Glavind и соавт. [4] в 1952 г. первыми предположили, что одним из пусковых факторов повреждения стенки сосудов при атеросклерозе может быть свободнорадикальное окисление липидов. На основании анализа аутопсийных материалов эти авторы заключили, что уровень липопероксидов в аорте человека с атеросклеротическими поражениями всегда выше, чем в непоражённой стенке сосуда. К сожалению, в этой работе было исследовано небольшое количество образцов, причём при анализе содержания липопероксидов был использован не вполне корректный метод анализа, который, как было установлено позднее [5], не является достаточно специфичным. Несмотря на это, в течение последующего десятилетия выводы работы J. Glavind и соавт. сомнений не вызвали, и лишь в 1965 г. F.R. Woodford и соавт. [5] предприняли попытку экспериментальной проверки этих результатов, используя для анализа липопероксидов разработанный ранее [6] высокоспецифичный метод йодометрического титрования с амперометрической регистрацией точки эквивалентности. Результаты, полученные F.R. Woodford и соавт., практически опровергли заключение J. Glavind и соавт., поскольку статистически значимых различий между содержанием липопероксидов в зонах атеросклеротических поражений и интактных участках аорты в аутопсиях этим авторам выявить не удалось. Пессимистические выводы публикации F.R. Woodford и соавт. надолго охладили интерес к свободнорадикальной теории атерогенеза, несмотря на её теоретические обоснования, приведённые в статьях D. Harman [1–3]. В то же время нами было выявлено увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления в аорте животных с экспериментальным атеросклерозом [7]. Лишь спустя два десятилетия нашей группой с использованием адекватного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) было доказано существенное увеличение содержания первичных продуктов СРО – липогидропероксидов (ЛООН) [8, 9] в повреждённой атеросклерозом аорте (по сравнению с непоражённой областью стенки сосуда), которое увеличивалось с прогрессированием атеросклеротического поражения [8, 9]. Следует отметить, что эти уникальные исследования были выполнены с использованием аутопсийного материала при быстрых вскрытиях людей, погибших при автокатастрофах, не позднее 3 часов после фиксации смерти, т. е. при анализе фактически нативных образцов [8, 9]. При ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой по соотношению S- и R-стереоизомеров было доказано, что выявлен-

ные в атеросклеротически повреждённой аорте ЛООН образованы в результате спонтанного (неферментативного) свободнорадикального окисления ненасыщенных липидов [8, 9]. Основным классом липидов, накапливающихся в зонах атеросклеротического поражения стенки сосудов, являются эфиры холестерина [10, 11], причём окислению подвергаются не только жирнокислотные остатки [8, 9], но и стероидная часть молекулы [10, 12]. В зонах атеросклеротических поражений аорты человека наблюдали также уменьшение активности ключевых антиоксидантных ферментов – Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) и Cu,Zn-супероксиддисмутазы (Cu,Zn-SOD), – прогрессирующее с нарастанием степени повреждения [9, 13]. Тогда и была сформулирована гипотеза о несбалансированности систем образования и утилизации продуктов СРО при атеросклерозе [9, 14]. Эти же данные дали убедительные основания для отнесения атеросклероза к группе «свободнорадикальных патологий», т. е. к болезням, в патогенезе которых важную роль играют процессы СРО [9, 14].

Следует отметить, что значительное увеличение уровня первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов было обнаружено при репрезентативном эпидемиологическом исследовании в плазме крови пробандов с диагностированным атеросклерозом [7, 9, 14]. В этом же исследовании у больных атеросклерозом было найдено снижение активности утилизирующего ЛООН фермента – эритроцитарной GSH-Px [9, 14]. Исходя из этих результатов, можно было полагать, что окислению при атерогенезе подвергаются наночастицы липид-транспортной системы – липопротеиды плазмы крови [7, 9, 14]. Действительно, было показано, что «атерогенные» липопротеиды низкой плотности (ЛНП) легко подвергаются окислению как при инкубации в присутствии эндотелиоцитов сосудов, так и в присутствии инициаторов свободнорадикального окисления [15, 16]. Было установлено, что химическая модификация частиц ЛНП плазмы крови ацетальдегидом делает их более «атерогенными» [17], т. е. способными к связыванию со scavenger-рецептором и накоплению в макрофагах стенки сосудов [17]. Позднее в многочисленных исследованиях было обнаружено, что частицы ЛНП, подвергшиеся свободнорадикальному окислению, также становятся «атерогенными» [18–25].

Признано, что СРО липидов является двухстадийным: сначала образуются первичные – нестойкие – продукты окисления ЛООН. Они в дальнейшем подвергаются окислительной деструкции и образуют низкомолекулярные дикарбонилы, т. е. вторичные продукты [26]. Следовательно, при резком увеличении ЛООН в тканях окислительный стресс при атерогенезе неизбежно должен сопровождаться накоплением таких активных карбонильных продуктов, как гидроксиноненал и малоновый диальдегид (МДА), т. е. переходить в карбонильный стресс [14, 26]. В свою очередь, с концевыми аминогруппами белков по реакции Майяра способны легко реагировать альдегидные группы дикарбонилы с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок в их молекулах [26]. Была установлена возможность

участия МДА в модификации апопротеина В-100 ЛНП [27], но тем не менее до настоящего времени не решён вопрос о механизме окислительной модификации ЛНП, вследствие которой частицы ЛНП приобретают свойство «атерогенности» [14].

Если придерживаться строгой терминологии, «окисленными» следует называть ЛНП, содержащие гидроперокси-ацилы в фосфолипидах наружного слоя частиц. Принципиально то, что накопление гидроперокси-ацилов в наружном фосфолипидном монослое ЛНП может приводить к изменению конформации апопротеина В-100. Так, при свободнорадикальном окислении ненасыщенных («жидких») ацилов мембранных фосфолипидов наблюдается увеличение микровязкости мембран [9, 28] вследствие «выталкивания» или «выдвижения» более полярных гидроперокси-ацилов в водную фазу, поскольку в мембране возрастает относительное содержание насыщенных («твёрдых») жирнокислотных остатков [9, 28]. Весьма вероятно, что при значительном изменении таких фундаментальных свойств биомембран, как микровязкость и полярность, возможно изменение конформации периферических и интегральных белков, встроенных в фосфолипидный бислой. В частности, при свободнорадикальном окислении биомембран микросом печени мы обнаружили разнонаправленное изменение активности мембранно-связанных ферментов в одной и той же мембране: активность одних ферментов (чувствительных к окислению) падала, а других (резистентных к окислению) – возрастала [29], что объяснимо физическим изменением конформации молекул этих белков при изменении физико-химических свойств мембранных липидов. На основании этих результатов можно было полагать, что окисление фосфолипидов в частицах ЛНП приведёт к изменению конформации апопротеина В-100, вследствие чего будет изменена и эффективность связывания таких «окисленных» ЛНП со scavenger-рецептором макрофагов.

При индукции свободнорадикального окисления ЛНП *in vitro* с использованием разнообразных инициаторов (таких как азо-инициаторы, пероксид водорода, супероксидные анион-радикалы, ионы металлов переменной валентности и т. п.) происходит нарастание концентрации как первичных (LOOH), так и вторичных продуктов липопероксидации (МДА) [30, 31]. Исходя из этого, очевидно, что при помощи стандартных подходов установить, какие продукты свободнорадикального окисления липидов вызывают «атерогенную» модификацию частиц ЛНП, невозможно. Используя в качестве инструмента гомогенный препарат С-15 липоксигеназы ретикулоцитов кролика, способной окислять полиеновые ацилы фосфолипидов [32], мы смогли получить истинно окисленные ЛНП без примеси МДА-модифицированных ЛНП [31]. Одновременно путём инкубации ЛНП с МДА были получены МДА-модифицированные ЛНП без примеси окисленных (LOOH-содержащих) ЛНП [31]. При исследовании атерогенности (эффективности захвата частиц ЛНП культивируемыми макрофагами человека) двух полученных модификаций ЛНП нами было экспериментально доказано, что не окисленные (LOOH-содержащие

ЛНП), а исключительно МДА-модифицированные ЛНП связываются со scavenger-рецепторами макрофагов [31]. Следовательно, модифицированные природными дикарбонилами частицы ЛНП, а не окисленные ЛНП должны эффективно захватываться и накапливаться в липидных вакуолях клеток стенки сосудов [31]. Это приводит к превращению макрофагов и гладкомышечных клеток в «пенистые клетки», образующие зоны липоидоза (предатеросклеротические повреждения стенок сосудов) [9, 14]. Полученные результаты не просто уточняют существующую терминологию, а несут принципиальный характер, поскольку обосновывают существование вполне определённого молекулярного механизма «атерогенной» модификации частиц ЛНП с участием природных низкомолекулярных карбонильных соединений. Было установлено также, что наиболее богатые холестерином частицы ЛНП одновременно являются и МДА-модифицированными [33]. Из этого следует, что карбонильная модификация частиц ЛНП может способствовать эффективному поступлению холестерина в стенку сосудов [33]. Кроме того, получены данные о том, что усиленное накопление МДА-модифицированных ЛНП характерно для пациентов с определёнными мутациями апопротеина В-100, т. е. существует вероятность, что карбонильная модификация ЛНП может быть генетически детерминирована [34].

Белковые молекулы Cu,Zn-SOD и GSH-Px, подобно апопротеину В-100 ЛНП, также подвергаются модификации при накоплении МДА в процессе атерогенеза [35, 36], что сопровождается подавлением их активности вследствие конформационных изменений структуры активного центра [35, 36]. Очевидно, что дикарбонил-зависимое ингибирование активности антиоксидантных ферментов при атерогенезе должно приводить к стимуляции окислительного стресса. Таким образом, развитие окислительного (накопление LOOH) и последующего карбонильного стресса (накопление МДА) при атерогенезе приводит к образованию дикарбонил-модифицированных ЛНП, которые являются ключевым фактором, вызывающим предатерогенные повреждения стенки сосудов и последующее формирование атеросклеротических бляшек [14].

Хотя доступная литература относит сахарный диабет к факторам риска атеросклероза или факторам, способствующим его развитию, т. к. от сосудистых инцидентов погибает большая часть больных диабетом [37–39], убедительных патофизиологических объяснений этого не приводится. Тем не менее, уже достаточно давно была высказана гипотеза о важной роли СРО в патогенезе сахарного диабета [40]. Основой этой гипотезы является предположение, что при сахарном диабете первоначально развивается стресс не окислительный, а карбонильный [41], при котором накапливаются образующиеся при окислительных превращениях глюкозы активные дикарбонилы, такие как глиоксаль и метилглиоксаль [41–43]. Глиоксилирование при автоокислении глюкозы и других шестиатомных углеводов приводит к образованию глиоксаля, а при ферментативном окислении глюкозы с образованием триозофосфатов синтезируют

ется метилглиоксаль [41, 44, 45]. Последний, как показано нами, может образовываться и при атаке производных глюкозы липопероксильными свободными радикалами, т. е. неферментативно [46]. Высокий уровень глюкозы в крови больных сахарным диабетом 2-го типа способствует соокислению ЛНП и резкому увеличению скорости СРО липидов ЛНП, сопровождающемуся образованием супероксидного анион-радикала [47]. В реакции Майяра при взаимодействии метилглиоксаля с концевыми аминогруппами апопротеина В-100 ЛНП также может генерироваться супероксидный радикал [48]. Таким образом, диабетогенез, в отличие от атерогенеза, характеризуется первичным развитием карбонильного стресса (накопление активных карбонильных соединений), а на более поздних стадиях активными формами кислорода (АФК), генерируемыми вследствие описанных выше реакций, индуцируется вторичный окислительный стресс.

Исходя из этого, при диабетогенезе следует различать стадии развития карбонильного стресса и последующего окислительного стресса, характеризующиеся накоплением различных продуктов окисления. Накопление глиоксаля и метилглиоксаля в плазме крови больных сахарным диабетом было неоднократно подтверждено экспериментально [41–43]. В то же время о наличии окислительного стресса при диабете свидетельствует снижение длины теломеров в ядерных клетках крови [49], равно как увеличение уровня конечного продукта окислительной деструкции ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина – в крови и моче больных диабетом 2-го типа [49]. Следует отметить, что 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин является признанным биомаркером окислительного стресса [50], причём его накопление не связано с развитием карбонильного стресса. Наличие повышенного уровня LOOH-содержащих ЛНП [41] в крови больных сахарным диабетом 2-го типа также свидетельствует о том, что при атерогенезе действительно может происходить вторичная индукция окислительного стресса. Так же, как при атеросклерозе, у больных сахарным диабетом 2-го типа наблюдаются увеличение карбонильной модификации ЛНП [49] и резкое падение активности эритроцитарных Cu,Zn-SOD и GSH-Px [49, 51], что является характерным отражением карбонильного стресса.

Значительное увеличение уровней глиоксаля и метилглиоксаля в крови больных сахарным диабетом 2-го типа [41–43] способно вызвать модификацию ЛНП, которая опознается scavenger-рецепторами макрофагов и, тем самым, может индуцировать накопление ЛНП в стенке сосудов с последующим развитием липоидозных повреждений [41]. Показано, что модификация ЛНП метилглиоксалем значительно увеличивает «атерогенность» ЛНП (увеличивает их рецепторный захват макрофагами) [41, 52]. На основании приведённых данных мы высказали гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, который включает увеличение химической модификации апопротеина В-100 ЛНП дикарбонилами, накапливающимися в процессе свобод-

норадикального окисления липидов при атеросклерозе или автоокислении молекул глюкозы при сахарном диабете [47]. Эта гипотеза удовлетворительно объясняет причины стимуляции атерогенеза при диабете, а также тот факт, что наличие диабета может увеличивать риск возникновения атеросклероза [47].

Как выяснилось в последние годы, окисленные ЛНП играют важную роль и в возникновении дисфункции эндотелия [53–56]. Предполагается, что scavenger-рецептор эндотелиоцитов LOX-1 связывается с окисленными ЛНП, вызывая экспрессию NADPH-оксидазы, которая генерирует супероксидный анион-радикал, вызывая повреждение эндотелиальных клеток [57]. Нами было обнаружено, что мощную экспрессию биосинтеза LOX-1 и NADPH-оксидазы в эндотелиоцитах человека вызывает культивирование клеток в присутствии дикарбонил-модифицированных (МДА-, глиоксаль- и метилглиоксаль-модифицированных) ЛНП [58]. Следовательно, начальные стадии дисфункции эндотелия сосудов – процесса, играющего ведущую роль в атерогенезе и диабетогенезе, – по всей вероятности, напрямую зависят от образования не «окисленных», а дикарбонил-модифицированных ЛНП. В конечном итоге супероксид-зависимое повреждение эндотелиоцитов провоцирует стимуляцию апоптоза и гибель эндотелиальных клеток [53, 56, 57], что, в свою очередь, очевидно, облегчает проникновение модифицированных ЛНП в стенку сосудов.

Нами установлено, что ферментная антиоксидантная система эндотелиоцитов представлена преимущественно особым классом энзимов – пероксиредоксинами [59], которые, в соответствии с нашими данными, подобно Cu,Zn-SOD и GSH-Px [35, 51], весьма чувствительны к ингибирующему действию низкомолекулярных дикарбониллов, накапливающихся при окислительном и карбонильном стрессе [60]. Не вызывает сомнения, что подавление активности пероксиредоксинов ослабляет антирадикальную защиту эндотелиальных клеток, способствуя повреждению и дисфункции эндотелия. Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что образование карбонил-модифицированных ЛНП является ключевым фактором развития дисфункции эндотелия – процесса, играющего ведущую роль в атерогенезе и диабетогенезе.

Дисфункции эндотелия должно предшествовать повреждение эндотелиального гликокаликса. Гликокаликс представляет собой защитный слой макромолекул (таких как протеогликаны и гликопротеины), покрывающих люминальную поверхность эндотелиоцитов [61, 62]. Повреждение гликокаликса рассматривается как наиболее ранний этап повреждения сосудистой стенки при различных патологиях [63–66]. Гликокаликс контролирует проницаемость сосудистой стенки [67] и адгезию форменных элементов крови на эндотелиоцитах [68, 69]. Кроме того, гликокаликс защищает эндотелий от повреждающих факторов, таких как вирусы, провоспалительные цитокины и АФК [70, 71]. Вполне вероятно, что именно слой гликокаликса является барьером, препятствующим проникновению атерогенных ЛНП (очевидно, дикарбонил-модифицированных ЛНП) в субэн-

дотелиальное пространство стенки сосудов [72]. Уменьшение толщины гликокаликса вследствие его фрагментирования отмечено в процессе гиперпродукции АФК («окислительный взрыв») при ишемии и/или ишемии/реперфузии [73–75], а также при увеличении уровня окисленных ЛНП [76, 77]. Эти факты свидетельствуют о том, что окислительно модифицированные ЛНП (наиболее вероятно, дикарбонил-модифицированные ЛНП), образующиеся при окислительном и карбонильном стрессе, являются важнейшими факторами атерогенеза. Следовательно, сохранность гликокаликса должна препятствовать атерогенезу и диабетогенезу, а повреждение гликокаликса может рассматриваться как первый этап атеросклеротического повреждения сосудов.

Вышеизложенное доказывает логичность использования антиоксидантов для подавления липопероксидации в ЛНП, и в ряде клинических исследований для этих целей применялись такие природные антиоксиданты, как витамин Е (α -токоферол, α -ТОН). Данные трайлов по интервенции антиоксидантов (преимущественно α -ТОН, в ряде случаев – в сочетании с аскорбатом и/или β -каротином) при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в отличие от весьма обнадеживающих позитивных результатов, полученных на животных с экспериментальным атеросклерозом, не столь однозначны [78–82]. В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было выявлено, что использование витаминов-антиоксидантов статистически значительно снижает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и сердечной смертности [83–85], причём в одной из немногих работ, в которой для контроля проводили ангиографию [86], было документально подтверждено подавление стенозирования коронарных сосудов у пациентов, получавших антиоксиданты [86]. Работы, выполненные на больших контингентах мужчин [87] и женщин [88], продемонстрировали, что регулярное потребление α -ТОН в течение нескольких лет способствует статистически значимому снижению риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) [87, 88]. В *Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)* более 2000 пациентов с ангиографически подтверждённым диагнозом атеросклероза получали высокие (400–800 МЕ/сут.) дозы α -ТОН в течение года, при этом было отмечено статистически значимое уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда [89]. В исследовании *SPACE*, в котором в течение почти 1,5 лет пациентам с ИБС проводили гемодиализ и терапию с включением 800 МЕ/сут. α -ТОН, было выявлено статистически значимое уменьшение инцидентов инфаркта миокарда [90]. Тем не менее, в ряде других клинических трайлов статистически значимого уменьшения осложнений сердечно-сосудистой системы и/или снижения смертности от сердечных инцидентов при введении антиоксидантов выявлено не было [91–94]. Так, в исследовании, включавшем большое число мужчин-курильщиков, которые принимали в течение 5–8 лет α -ТОН и/или β -каротин, не было отмечено статистически значимого увеличения смертности от патологий сердечно-сосудистой системы [91]. В *GISSI-Prevenzione Trial* введение 450 МЕ/сут.

α -ТОН пациентам, у которых прошло не более 3 месяцев после возникновения инфаркта миокарда, не приводило ни к снижению смертности, ни к уменьшению возникновения частоты новых инфарктов или инсультов в течение 3,5 лет [92]. В *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)* более чем у 1500 пациентов с высоким риском патологий сердечно-сосудистой системы, которые получали в течение 4,5 лет 400 МЕ α -ТОН в сутки, не было выявлено статистически значимого снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [93]. В *MRC/BHF Heart Protection Study* более чем у 20000 пациентов с ИБС, которые в течение 5 лет получали комплекс витаминов-антиоксидантов, включавший 900 МЕ/сут. α -ТОН, не было выявлено увеличения смертности от инфарктов и инсультов [94]. Именно результаты подобных исследований, в которых, вопреки ожиданиям, не было получено отчётливых позитивных результатов при применении антиоксидантов (заметим, включающих экстремально высокие дозы α -ТОН), дали основание некоторым авторам утверждать, что использованные антиоксиданты проявляли отрицательное действие [78, 79]. Очевидно, что отсутствие эффекта трактовать как отрицательное действие совершенно не корректно, но неоднозначность результатов по применению антиоксидантов в клинике заставляет критически анализировать причины этого. Важно, что ни в одной работе не было установлено негативное действие антиоксидантов (например, увеличение смертности и/или числа сердечных осложнений), а лишь выявлено отсутствие ожидаемого положительного эффекта. Исходя из дизайна проведённых исследований, принципов выбора использованных антиоксидантов и их доз, критериев оценки биохимических и клинических изменений, представляется очевидным, что результаты подобных исследований *a priori* не могут дать однозначного ответа на поставленные в них вопросы. Можно даже согласиться с высказываниями ярых противников дальнейших исследований по использованию антиоксидантов в кардиологии о бесполезности (если не о бессмысленности) продолжения подобных исследований [78, 79], но с оговоркой, что не следует кардинально менять подходы к планированию и проведению работ.

Следует отметить, что выбор в качестве антиоксиданта α -ТОН (витамина Е), использованного в большинстве приведённых выше исследований нельзя признать достаточно удачным и обоснованным. Известно, что α -ТОН, как и другие жирорастворимые витамины, транспортируется в организме в составе гидрофобного липидного ядра частиц ЛНП [95]. Тем не менее, защиту циркулирующих в кровотоке частиц ЛНП от свободнорадикального окисления осуществляет не α -ТОН, а восстановленная (фенольная) форма коэнзима Q_{10} [9, 96–100]. Исходя из того, что в 1 частице ЛНП не более 1–2 молекул коэнзима Q_{10} приходится примерно на 650 молекул субстрата свободнорадикального окисления – фосфолипидов [101, 102], эффективное ингибирование свободнорадикальных реакций в ЛНП этим антиоксидантом невозможно без осуществления его биорегенерации, возможно, с участием радикальных интермедиатов

α -ТОН и аскорбата [102–107]. В то же время показано, что введение α -ТОН в высоких дозах не влияет на окисляемость ЛНП у больных ИБС [100]. Таким образом, следует признать, что использование α -ТОН для подавления окисляемости ЛНП в клинических трайлах не оправдано, и более эффективным для защиты ЛНП от окисления является применение коэнзима Q₁₀ [9, 100] и других фенольных антиоксидантов, в частности нетоксичного синтетического антиоксиданта пробукола [9, 100, 108–110], эффективность которого в ингибировании окисления ЛНП убедительно подтверждена [9, 100]. Совершенно очевидно также, что недопустимо распространять обобщения о «негативных» результатах, полученных при применении отдельных антиоксидантов, таких как α -ТОН или β -каротин [91–93], на всю достаточно разнородную группу антиоксидантов [79], в которую входят вещества различного строения и механизма действия. Кроме того, приведённые в настоящем обзоре данные позволяют полагать, что для подавления атерогенеза и дисфункции эндотелия необходимо ингибировать не только (а, возможно, и не столько) накопление первичных продуктов (LOOH) в ЛНП, но и накопление вторичных продуктов свободнорадикального окисления – низкомолекулярных дикарбониллов. Уже имеются положительные примеры воздействия на интенсивность свободнорадикального окисления с использованием скэвинджеров дикарбониллов – бигуанидов [100, 111–113] и имидазол-содержащих пептидов [114, 115]. В частности, использование бигуанидов значительно подавляло проявление окислительного и карбонильного стресса у больных сахарным диабетом без введения каких-либо антиоксидантов («квази-антиоксидантный эффект») [100]. Очевидно, что превентивная кардиология должна быть нацелена на предотвращение негативных последствий окислительной модификации ЛНП, поскольку модифицированные ЛНП, как показано в настоящем обзоре, играют важную роль в молекулярных механизмах атерогенеза и диабетогенеза. В настоящее время актуальной задачей превентивной кардиологии является разработка эффективных подходов к фармакотерапии, направленной на подавление образования первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления с целью контроля уровня потенциально опасных окисленных и модифицированных ЛНП.

Конфликта интересов.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00013.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11(3): 298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
2. Harman D. The free radical theory of aging. *Free Radic Biol.* 1982; 5: 255-275.
3. Harman D. The free radical theory of aging: The "free radical" diseases. *Age.* 1984; 7: 111-131.
4. Glavind J, Hartmann S, Clemmensen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1952; 30: 1-6. doi: 10.1111/j.1699-0463.1952.tb00157.x
5. Woodford FP, Bottcher CJ, Oette K, Anrens EH. The artificial nature of lipid peroxides detected in extracts of human aorta. *Atherosclerosis Res.* 1965; 5: 311-316. doi: 10.1016/s0368-1319(65)80046-1
6. Oette K, Peterson ML, McAuley RL. A highly sensitive method for measurement of lipid hydroperoxides by iodometry and amperometric endpoint. *J Lipid Res.* 1963; 4: 212-215.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Котелевцева Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз. *Кардиология.* 1976; 16(2): 23-30. [Lankin VZ, Tikhaze AK, Kotelevtseva NV. Lipid peroxides and atherosclerosis. *Kardiologija.* 1976; 16(2): 23-30. (In Russ.).]
8. Kühn H, Belkner J, Wiesner R, Schewe T, Lankin VZ, Tikhaze AK. Structure elucidation of oxygenated lipids in human atherosclerotic lesions. *Eicosanoids.* 1992; 5(1): 17-22.
9. Lankin VZ, Tikhaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. *Free radicals, NO and inflammation.* Amsterdam: IOS Press; 2003; 344: 218-231.
10. Harland WA, Gilbert JD, Brooks CJ. Lipids of human atheroma. 8. Oxidised derivatives of cholesteryl linoleate. *Biochim Biophys Acta.* 1973; 316(3): 378-385.
11. Carpenter KL, Taylor SE, Ballantine JA, Fussell B, Halliwell B, Mitchinson MJ. Lipids and oxidised lipids in human atheroma and normal aorta. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1167(2): 121-130. doi: 10.1016/0005-2760(93)90151-x
12. Orekhov AN, Tertov VV, Novikov ID, Krushinsky AV, Andreeva ER, Lankin VZ, et al. Lipids in cells of atherosclerotic and uninvolved human aorta. I. Lipid composition of aortic tissue and enzyme-isolated and cultured cells. *Exp Mol Pathol.* 1985; 42(1): 117-137. doi: 10.1016/0014-4800(85)90022-x
13. Lankin VZ, Vikhert AM, Kosykh VA, Tikhaze AK, Galakhov IE, Orekhov AN, et al. Enzymatic detoxication of superoxide anion-radical and lipoperoxides in intima and media of atherosclerotic aorta. *Biomed Biochim Acta.* 1984; 43: 797-802.
14. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: A personal look back on 50 years of research. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 18-25. doi: 10.2174/1874609809666160926142640
15. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med.* 1992; 13(4): 341-90. doi: 10.1016/0891-5849(92)90181-f
16. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leaks DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by cells involves lipid peroxidation and degradation low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; 81: 3883-3887. doi: 10.1073/pnas.81.12.3883
17. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76(1): 333-337. doi: 10.1073/pnas.76.1.333

18. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med*. 1989; 320: 915-924. doi: 10.1056/NEJM198904063201407
19. Steibtrecher UP, Loughheed M, Kwan WC, Dirks M. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apoprotein B by products fatty acid peroxidation. *J Biol Chem*. 1989; 264: 15216-15223.
20. Kita T, Ishii K, Yokode M, Kume N, Nagano Y, Arai H, Kawai C. The role of oxidized low density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1990; 11(Suppl E): 122-127. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl_e.122
21. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991; 88(6): 1785-1792. doi: 10.1172/JCI115499
22. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994; 344: 793-795. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92346-9
23. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med*. 1991; 23: 561-566. doi: 10.3109/07853899109150518
24. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Drugs Today*. 1994; 30: 507-514.
25. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 369: 39-48. doi: 10.1007/978-1-4615-1957-7_5
26. Estévez M, Padilla P, Carvalho L, Martín L, Carrapiso A, Delgado J. Malondialdehyde interferes with the formation and detection of primary carbonyls in oxidized proteins. *Redox Biol*. 2019; 26: 101277. doi: 10.1016/j.redox.2019.101277
27. Fogelman AM, Schechter I, Seager J, Hokum M, Child JS, Edwards PE. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to the cholesteryl ester accumulation in human monocyte macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77: 2214-2218. doi: 10.1073/pnas.77.4.2214
28. Lankin VZ, Tikhaze AK, Osis YuG. Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes. *Biochemistry (Mosc)*. 2002; 67(5):566-574.
29. Ланкин В.З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления липидов в изменении свойств клеточной мембраны при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Кардиология*. 1980; 20(8): 42-48. [Lankin VZ. Lipid peroxides and atherosclerosis. Hypothesis: The role of cholesterol and free-radical lipid peroxidation in altering cell membrane properties in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1980; 20(8): 42-48. (In Russ.)].
30. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006; 141: 312-322. doi: 10.1104/pp.106.077073
31. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumsikova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein. *Mol Cell Biochem*. 2012; 365(1-2): 93-98. doi: 10.1007/s11010-012-1247-5
32. Schewe T, Rapoport SM, Kühn H. Enzymology and physiology of reticulocyte lipoxygenase: Comparison with other lipoxygenases. *Adv Enzymol*. 1986; 58: 191-272. doi: 10.1002/9780470123041.ch6
33. Lankin V, Viigimaa M, Tikhaze A, Kumsikova G, Konovalova G, Abina E, et al. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized. *Mol Cell Biochem*. 2011; 355(1-2): 187-191. doi: 10.1007/s11010-011-0853-y
34. Khlebus E, Kutsenko V, Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, Shcherbakova N, et al. Multiple rare and common variants in APOB gene locus associated with oxidatively modified low-density lipoprotein levels. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0217620. doi: 10.1371/journal.pone.0217620
35. Тихазе А.К., Косач В.Я., Ланкин В.З., Панферова А.А., Смирнова М.Д. Показатель, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020; 60(5): 57-61. [Tikhaze AK, Kosach VYa, Lankin VZ, Panferova AA, Smirnova MD. Indicator characterizing carbonyl-dependent modification of erythrocytic superoxyd dismutase as a biochemical marker of oxidative stress in coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2020; 60(5): 47-51. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1019
36. Lankin VZ, Shumaev KB, Tikhaze AK, Kurganov BI. Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2017; 475(6): 287-290. doi: 10.1134/S1607672917040123
37. Nishizawa T, Bornfeldt KE. Diabetic vascular disease and the potential role of macrophage glucose metabolism. *Ann Med*. 2012; 44(6): 555-563. doi: 10.3109/07853890.2011.585346
38. Bornfeldt KE. Does elevated glucose promote atherosclerosis? *Circ Res*. 2016; 119(2): 190-193. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308873
39. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alferi V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835
40. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1988; 5(2): 113-124. doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6
41. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, Panasenko OM, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry (Mosc)*. 2007; 72(10): 1081-1090. doi: 10.1134/s0006297907100069
42. Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochem J*. 1999; 344: 109-116. doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6
43. Wang XJ, Ma SB, Liu ZF, Li H, Gao WY. Elevated levels of α -dicarbonyl compounds in the plasma of type II diabetics and their relevance with diabetic nephropathy. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life. Sci*. 2019; 1106-1107: 19-25. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.12.027
44. Spateller G. The relation of lipid peroxidation processes with atherogenesis: A new theory on atherogenesis. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49(11): 999-1013. doi: 10.1002/mnfr.200500055
45. Spateller G. Peroxyl radicals are essential reagents in the oxidation steps of the Maillard reaction leading to generation of advanced glycation end products. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1126: 128-133. doi: 10.1196/annals.1433.031
46. Lankin VZ, Shadyro OI, Shumaev KB, Tikhaze AK, Sladkova AA. Non-enzymatic methylglyoxal formation from glucose metabolites and generation of superoxide anion radical during

methylglyoxal-dependend cross-links reaction. *J Antioxidant Activity*. 2019; 1(4): 34-45. doi: 10.14302/issn.2471-2140.jaa-19-2997

47. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, Shumaev K, Kumskova E, Viigimaa M. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: A common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2014; 395(1-2): 241-252. doi: 10.1007/s11010-014-2131-2

48. Shumaev KB, Gubkina SA, Kumskova EM, Shepelkova GS, Ruuge EK, Lankin VZ. Superoxide formation as a result of interaction of l-lysine with dicarbonyl compounds and its possible mechanism. *Biochemistry (Mosc)*. 2009; 74(4): 461-466. doi: 10.1134/s0006297909040154

49. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Одинокова О.А., Дорошук Н.А., Чазова И.Е. Окислительный и карбонильный стресс как фактор модификации белков и деструкции ДНК при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2018; 90(10): 46-50. [Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, Odnokova OA, Doroshchuk NA, Chazova IE. Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(10): 46-50. (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890104-50

50. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2020; 26; 21(11): 3743. doi: 10.3390/ijms21113743

51. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, Shumaev KB, Belova-Kumskova EM, Grechnikova MA, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients. *J Diabetes*. 2016; 8(3): 398-404. doi: 10.1111/1753-0407.12309

52. Knott HM, Brown BE, Davies MJ, Deant RT. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles. *Eur J Biochem*. 2003; 270: 3572-3582. doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03742.x

53. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 152786. doi: 10.1155/2013/152786

54. Lubrano V, Balzan S. LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage. *Free Radic Res*. 2014; 48(8): 841-848. doi: 10.3109/10715762.2014.929122

55. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YuV. LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 38(5): 1851-1859. doi: 10.1159/000443123

56. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis. *Curr Med Chem*. 2019; 26(9): 1693-1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950

57. Galle J, Schneider R, Heinloth A, Wanner C, Galle PR, Conzelmann E, et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: Role of oxidative stress. *Kidney Int*. 1999; 55(4): 1450-1461. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00351

58. Lankin VZ, Sharapov MG, Goncharov RG, Antonova OA, Tikhaze AK, Konovalova GG. Expression of LOX-1 and NADPH oxidase in endotheliocytes by dicarbonyl-modified LDL. *Biochemistry (Mosc)*. 2023.

59. Sharapov MG, Goncharov RG, Gordeeva AE, Novoselov VI, Antonova OA, Tikhaze AK, et al. Enzymatic antioxidant system of endotheliocytes. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2016; 471(1): 410-412. doi: 10.1134/S1607672916060090

60. Lankin VZ, Sharapov MG, Goncharov RG, Tikhaze AK, Novoselov VI. Natural dicarbonyls inhibit peroxidase activity of peroxidases. *Dokl Biochem Biophys (Mosc)*. 2019; 485(3): 132-134. doi: 10.1134/S1607672919020157

61. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007; 9: 121-167. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959

62. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Zandvoort MA, Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007; 454: 345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8

63. Noble MIM, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: Arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM*. 2008; 101(7): 513-518. doi: 10.1093/qjmed/hcn024

64. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3): 389-402. doi: 10.1111/bcp.12629

65. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45(3): 295-307. doi: 10.1177/0310057X1704500305

66. Nieuwdorp M, Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, Lieshout MH, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation *in vivo*. *Diabetes*. 2006; 55(2): 480-486. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103

67. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Annals Biomed Engineer*. 2012; 40(4): 828-839. doi: 10.1007/s10439-011-0429-8

68. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circulat Physiol*. 2002; 283(4): H1282-H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2002

69. Reitsma S, Egbrink MG, Viviane VT, Megens RT, Engels W, Vink H, et al. Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thrombos Haemostas*. 2011; 106(11): 939-946. doi: 10.1160/TH11-02-0133

70. Alphonso CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: A review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777-784. doi: 10.1111/anae.12661

71. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Scientif World J*. 2010; 10: 917-923. doi: 10.1100/tsw.2010.88

72. van den Berg BM, Spaan JA, Vink H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice. *Pflugers Archiv Europ J Physiol*. 2009; 457(6): 1199-1206. doi: 10.1007/s00424-008-0590-6

73. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007; 116: 1896-1906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852

74. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2009; 83: 388-396. doi: 10.1093/cvr/cvp097

75. Rubio-Gayosso I, Platts SH, Duling BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2006; 290(6): H2247-H2256. doi: 10.1152/ajpheart.00796.2005

76. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JAE. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: Implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*. 2000; 101: 1500-1502. doi: 10.1161/01.cir.101.13.1500
77. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(3): H1051-H1057. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1051
78. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 49-53. doi: 10.1097/00041433-200102000-00009
79. Kuller LH. A time to stop prescribing antioxidant vitamins to prevent and treat heart disease? *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2001; 21(8): 1253.
80. Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11(6): 603-607. doi: 10.1097/00041433-200012000-00006
81. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med*. 2001; 11(3-4): 93-102. doi: 10.1016/s1050-1738(01)00111-6
82. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*. 2002; 105(17): 2107-2111. doi: 10.1161/01.cir.0000014762.06201.06
83. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: The established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(2): 190-196. doi: 10.1093/ajcn/64.2.190
84. Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1487-1489. doi: 10.1056/NEJM199305203282012
85. Steinberg D. Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet*. 1995; 346(8966): 36-38. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92657-7
86. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L, Cashin-Hemphill L, Sevastian A, Johnson R, et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*. 1995; 273(23): 1849-1854
87. Rimm EB, Stumpfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in man. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1450-1456. doi: 10.1056/NEJM199305203282004
88. Stumpfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Engl J Med*. 1993; 328(20): 1444-1449. doi: 10.1056/NEJM199305203282003
89. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347(9004): 781-786. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90866-1
90. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9237): 1213-1218. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02783-5
91. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med*. 1994; 330(15): 1029-1035. doi: 10.1056/NEJM199404143301501
92. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354(9177): 447-455.
93. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2000; 342(3): 154-160. doi: 10.1056/NEJM200001203420302
94. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 23-33. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09328-5
95. Traber MG, Burton GW, Ingold KU, Kayden HJ. RRR- and SRR- alpha-tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR-alpha-tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1990; 31(4): 675-685.
96. Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how antioxidant becomes a prooxidant. *Biochem J*. 1992; 288(Pt 2): 341-344. doi: 10.1042/bj2880341
97. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protect human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(5): 1646-1650. doi: 10.1073/pnas.88.5.1646
98. Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1126(3): 247-254. doi: 10.1016/0005-2760(92)90237-p
99. Ahmadvand H, Mabuchi H, Nohara A, Kobayahi J, Kawashiri MA. Effects of coenzyme Q(10) on LDL oxidation in vitro. *Acta Med Iran*. 2013; 51(1): 12-18.
100. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Konovalova GG, Pisarenko OI, Kaminniy AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein free radical peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem*. 2003; 249(1-2): 129-140.
101. Stocker R. Natural antioxidants and atherosclerosis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1993; 2(Suppl 1): 15-20.
102. Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1990; 87: 4879-4883. doi: 10.1073/pnas.87.12.4879
103. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: Interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomembr*. 1994; 26(4): 349-358. doi: 10.1007/BF00762775
104. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*. 1979; 278(5706): 737-738. doi: 10.1038/278737a0
105. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol Chem*. 1984; 259(7): 4177-4182.
106. Lankin V. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. Amsterdam: IOS Press; 2003; 344: 8-23.

107. Tikhaze AK, Konovalova GG, Lankin VZ, Kaminnyi AI, Kaminnaia VI, Ruuge EK, et al. Effect of ubiquinone Q(10) and antioxidant vitamins on free radical oxidation of phospholipids in biological membranes of rat liver. *Bull Exp Biol Med (Mosc)*. 2005; 140(2): 181-183. doi: 10.1007/s10517-005-0439-3
108. Kagan VE, Freisleben HJ, Tsuchiya M, Forte T, Packer L. Generation of probucol radicals and their reduction by ascorbate and dihydrolipoic acid in human low density lipoproteins. *Free Rad Res Commun*. 1991; 15(5): 265-76. doi: 10.3109/10715769109105222
109. Shumaev KB, Ruuge EK, Dmitrovsky AA, Bykhovskiy VYa, Kukharchuk VV. Effect of lipid peroxidation products and antioxidants on the formation of probucol radical in low density lipoproteins. *Biochemistry (Mosc)*. 1997; 62(6): 657-660
110. Tikhaze AK, Lankin VZ, Konovalova GG, Shumaev KB, Kaminnyi AI, Kozachenko AI, et al. Antioxidant probucol as an effective scavenger of lipid radicals in low density lipoproteins in vivo and in vitro. *Bull Exper Biol Med (Mosc)*. 1999; 128(2): 818-821
111. Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol*. 1999; 58(11): 1765-1773. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00263-4
112. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab*. 2003; 29(4 Pt 2): 6S95-6S103. doi: 10.1016/s1262-3636(03)72793-1
113. Wang G, Wang Y, Yang Q, Xu C, Zheng Y, Wang L, et al. Metformin prevents methylglyoxal-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in vitro and in vivo. *Cell Death Dis*. 2022; 13(1): 29. doi: 10.1038/s41419-021-04478-x
114. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013; 93(4): 1803-1845. doi: 10.1152/physrev.00039.2012
115. Reddy VP, Garrett MR, Perry G, Smith MA. Carnosine: A versatile antioxidant and antiglycating agent. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005; 18: e12. doi: 10.1126/sageke.2005.18.pe12

Сведения об авторах

Ланкин Вадим Зиновьевич – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

Тихазе Алла Карловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Косач Валерия Ярославовна – врач-кардиолог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: cardiology81@gmail.com

Коновалова Галина Георгиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Кудряшова Анна Викторовна – лаборант-исследователь отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, e-mail: an.25.kud@gmail.com

Information about the authors

Vadim Z. Lankin – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

Alla K. Tikhaze – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

Valeriya Ya. Kosach – Cardiologist, Postgraduate, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: cardiology81@gmail.com

Galina G. Konovalova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

Anna V. Kudryashova – Clinical Research Assistant at the Department of Biochemistry of Free-Radical Processes, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, e-mail: an.25.kud@gmail.com