

**В. В. Давыдов, А. И. Божков\***

Государственное учреждение “Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины”, 61154 Харьков  
\*Институт биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, 61022 Харьков

## **КАРБОНИЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА (обзор литературы и собственных исследований)**

*(Представлено акад. НАМН Украины В. В. Безруковым)*

Данные литературы и собственных исследований свидетельствуют о том, что карбонильный стресс выступает в качестве неспецифического звена патогенеза большинства заболеваний у человека. В процессе онтогенеза чувствительность к нему изменяется за счет модуляции экспрессии генов изоферментов, катализирующих реакции катаболизма цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления. На этапе полового созревания снижается устойчивость тканей к повреждающим эффектам карбонильного стресса, что приводит к ослаблению резистентности организма к стрессу. Как следствие этого у подростков возрастает заболеваемость сердечно-сосудистой, центральной нервной, эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта. Перспективным направлением в их профилактике и терапии может быть стимуляция синтеза ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в тканях.

**Ключевые слова:** свободно-радикальное окисление, альдегиды, альдегиддегидрогеназы, альдокеторедуктазы, глутатионтрансферазы, стресс, адаптация к стрессу, онтогенез, пубертат.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов позволили установить особую роль стресса в возникновении заболеваний у человека. Именно стресс выступает в качестве одной из наиболее распространенных причин невротических расстройств, ишемической болезни сердца и гипертонии, язвенной болезни желудка, эндокринных расстройств (к числу которых относятся сахарный диабет, гипотиреоз) и многих других заболеваний [22, 27, 34, 42, 46, 51, 53]. В настоящее время все эти заболевания вносят существенный вклад в структуру смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран [1, 20, 45, 49, 54].

Несмотря на определенные успехи в разработке новых подходов к лечению и профилактике заболеваний стрессорной этиологии, до настоящего времени существует еще достаточно много нерешенных проблем. Во многом они обусловлены от-

сутствием детальных сведений о тонких механизмах патогенеза стрессорного повреждения внутренних органов.

Одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения является стимуляция свободнорадикальных процессов (оксидативный стресс). Причинами формирования этого сдвига служат сопутствующая стрессу тканевая гипоксия и проявление прооксидантных эффектов катехоламинов [10]. Вместе с тем следует заметить, что многочисленные попытки использования антиоксидантов в качестве антистрессорных препаратов не выявили у них достаточного клинического эффекта.

Каковы же причины подобного несоответствия между представлениями об особой роли стимуляции свободнорадикальных процессов в патогенезе стрессорных повреждений и слабой эффективностью антиоксидантов как антистрессорных

ГУ “Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины”

В. В. Давыдов — зав. лабораторией возрастной эндокринологии и обмена веществ, д.м.н., профессор (vaddavydov@mail.ru)

Институт биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина

А. И. Божков — директор института, д.б.н., профессор

© В. В. Давыдов, А. И. Божков, 2014.

препаратов? Одной из основных причин этого может быть участие свободнорадикальных процессов в адаптации тканей внутренних органов к негативному эффекту стрессоров. Подобное мнение основано на сведениях о регуляторном значении свободнорадикальных продуктов (т. н. активных форм кислорода и азота) в регуляции экспрессии генов и усилении продукции стрессорных белков (белков теплового шока, антиоксидантных ферментов и др.), стимуляции биогенеза митохондрий и нормализации энергетического обмена и др. [11, 30, 31, 35, 38, 40, 43, 44, 59, 62].

Таким образом, адекватная стимуляция свободнорадикальных процессов в тканях внутренних органов приобретает важное значение в их защите от стрессорного повреждения. Однако в процессе реализации этого адаптивного механизма в клетках возникают цитотоксические продукты катаболизма свободно-радикальных метаболитов, следствием накопления которых становится карбонильный стресс. Последний, по нашему мнению, выступает в качестве универсального и неспецифического звена повреждения при заболеваниях стрессорной этиологии. С изменением устойчивости тканей к карбонильному стрессу может быть связан возрастзависимый характер заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также эндокринной патологии. Именно с коррекцией и профилактикой карбонильного стресса может быть связана разработка нового перспективного подхода к лечению и профилактике данных заболеваний.

#### Карбонильный стресс и основные пути образования карбонильных веществ в клетках

В последние годы в литературе получил распространение новый термин — “карбонильный стресс” [9, 24]. Карбонильный стресс — состояние, которое сопровождается увеличением содержания карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в организме. К карбонильным продуктам метаболизма относятся альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, углеводы и др. Наиболее широкое распространение среди них имеют альдегиды. В организме человека образуется достаточно широкий спектр этих веществ, но наиболее широкое распространение из них имеют 4-гидроксиноненаль, малоновый диальдегид, глиоксаль, метилглиоксаль, акролеин и др. [5]. (рис. 1). К сожалению, до настоящего времени все еще нет четких представлений о механизме их синтеза, хотя и высказываются конкретные представления об образовании некоторых их представителей в процессе свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот [6, 47, 50, 55, 57].

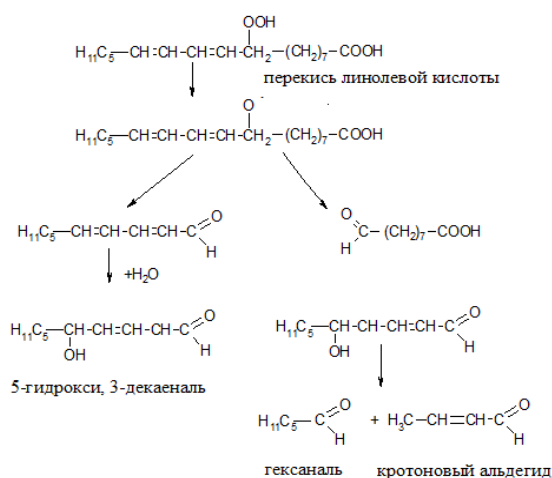


Рис. 1. Механизм образования карбонильных продуктов метаболизма (альдегидов) из линолевой кислоты в процессе ее свободнорадикального окисления.

Другим источником образования эндогенных альдегидов являются аминокислоты [6, 19, 47]. Один из примеров — катаболизм серина, сопровождающийся синтезом гликолевого альдегида в миелопероксидазной реакции (рис. 2).

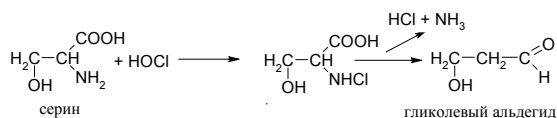


Рис. 2. Схема образования гликолевого альдегида из серина в миелопероксидазной реакции.

Мощным источником альдегидов является метаболизм моносахаридов [6, 21, 47, 60]. Как видно на рис. 3, в процессе аутоокисления глюкозы возникает спектр альдегидов. Причем альдегиды могут возникать в результате превращений связанных моносахаридов, т. н. дезоксирибозы, входящей в состав ДНК.

Следует отметить, что в большинстве своем реакции, в которых происходит синтез альдегидов, протекают с участием свободных радикалов либо связаны с использованием продуктов свободнорадикального окисления — активных форм хлора и др. (т. н. гипохлорита в миелопероксидазной реакции). Иными словами, образование альдегидов происходит в условиях стимуляции свободнорадикальных превращений в клетках, которые имеют место при оксидативном стрессе. То есть, между оксидативным и карбонильным стрессом существует причинно-следственная связь (рис. 4). Ввиду существования этой связи, подобно оксидативному стрессу, карбонильный стресс выступает в

роли неспецифического звена патогенеза подавляющего большинства заболеваний у человека.

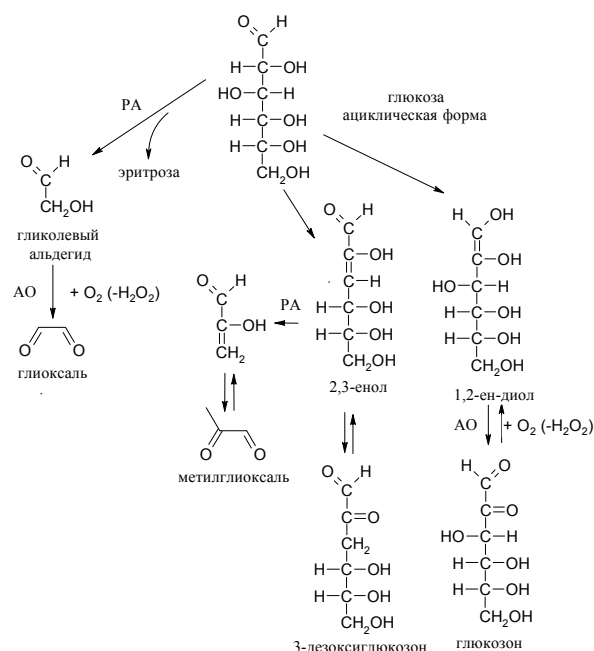


Рис. 3. Схема образования альдегидов в процессе аутоокисления глюкозы.



Рис. 4. Связь оксидативного и карбонильного стресса.

**Механизмы альтерирующего эффекта карбонильных веществ**

В состав молекулы альдегидов входит альдегидная группа, которая придает им высокую реакционную способность. За счет этого альдегиды обладают свойством реагировать с нуклеофильными соединениями, к числу которых относятся аминокислоты, азотистые основания нуклеотидов, некоторые фосфолипиды и углеводы. Следует заметить, что они являются стабильными веществами, для которых характерна сравнительно высокая продолжительность жизни.

Высокая реакционная способность альдегидов предопределяет их свойство взаимодействовать с различными компонентами клетки. К таковым отно-

сятся белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и др. Вступая в реакции со свободными амино- и сульфгидрильными группами аминокислот, альдегиды образуют аддукты с внутриклеточными белками [26, 33, 56]. Присоединение альдегида, т. е. карбонилирование белка, приводит к изменению его свойств. Это сказывается на активности ферментов, которые в подобной ситуации изменяют свои каталитические свойства, приводя тем самым к модуляции скорости соответствующих метаболических путей. Образование аддуктов с рецепторными белками, приводит к изменению их сродства к лигандам. В результате нарушается состояние трансмембранного сигналинга, а значит, и регуляции обменных процессов [6].

Ситуация с белками усугубляется еще и тем, что альдегиды способны вызывать образование поперечных сшивок между полипептидными цепями [18, 28] (рис. 5). Подобными свойствами обладают бифункциональные альдегиды (малоновый, глутаровый), а также ненасыщенные и гидроксильные производные (4-гидроксиноненаль). Образование поперечных сшивок приводит к агрегации внутриклеточных белков, что, естественно, сопровождается потерей их растворимости и свойств.

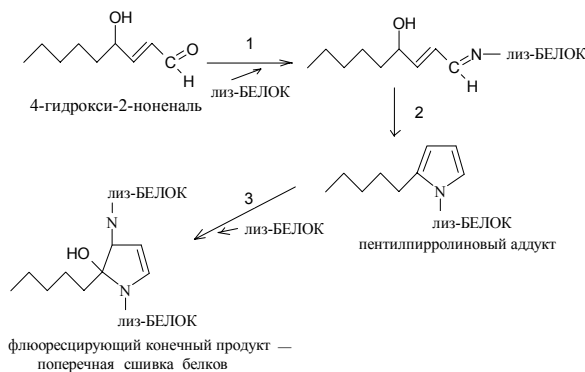


Рис. 5. Участие 4-гидроксиноненала в образовании поперечной сшивки между полипептидными цепями белков.

Другой мишенью альдегидов являются нуклеиновые кислоты. Установлено их свойство образовывать аддукты с азотистыми основаниями [21, 39, 65] (рис. 6). Образование подобных продуктов в молекуле ДНК обуславливает возникновение точечных мутаций, приводит к хромосомным абберациям и другим последствиям, с которыми связано нарушение процесса хранения и передачи генетической информации в клетке. Более того, образование аддуктов с азотистыми основаниями ДНК приводит к возникновению поперечных сшивок между полинуклеотидными цепями в молекуле [52] (рис. 7). Их появление нарушает возможность раскручивания полинуклеотидных цепей в процес-

се репликации и транскрипции. Следствием этого становится ингибирование экспрессии генов, а также репликации ДНК при делении клетки. Ситуация усугубляется за счет того, что альдегиды способны одновременно образовывать связи с белками и азотистыми основаниями ДНК [40] (рис. 8).

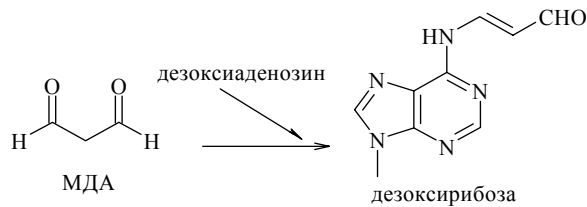


Рис. 6. Схема образования аддукта малонового диальдегида с дезоксигуанозином.

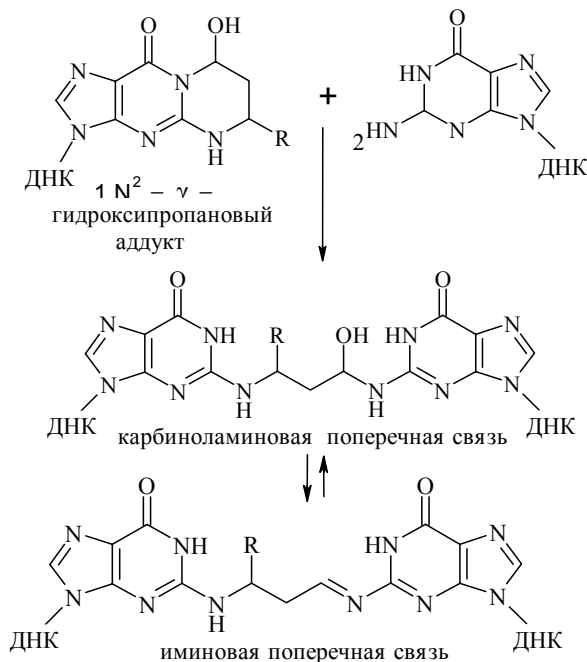


Рис. 7. Образование межцепочной поперечной сшивки 1,N<sup>2</sup>-γ-гидроксипропановыми аддуктами остатков дезоксигуанозина в молекуле ДНК.

Помимо описанных эффектов альдегиды способны оказывать выраженное мембранотропное действие. Следствием его становится изменение проницаемости липидного бислоя клетки [36].

Таким образом, данные экспериментальных исследований многочисленных авторов убедительно указывают на то, что эндогенные альдегиды, образующиеся при оксидативном стрессе, способны образовывать аддукты с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами и другими внутриклеточными веществами [6, 28, 47, 61]. Возникающие аддукты достаточно стабильны и их накопление ведет к

формированию цитотоксических и генотоксических эффектов (рис. 9). Вместе с тем, следует иметь в виду, что реализация подобных негативных эффектов эндогенных альдегидов на ткани внутренних органов зависит от сочетанного действия одновременно многих факторов, которые, с одной стороны, оказывают влияние на интенсивность синтеза карбонильных веществ, а с другой — обеспечивают защиту клеток от них.

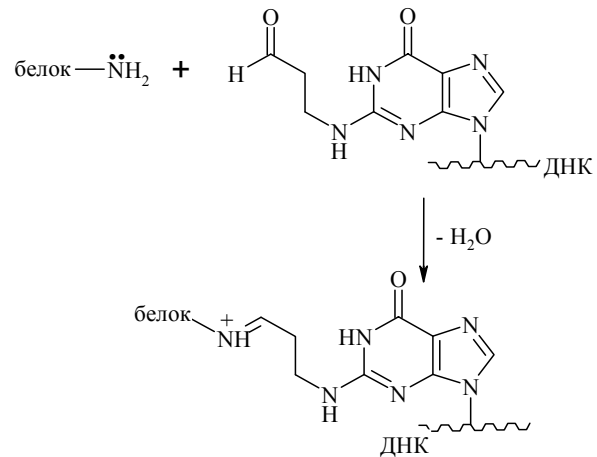


Рис. 8. Схема образования сшивки между акролеиновым аддуктом ДНК и белком.

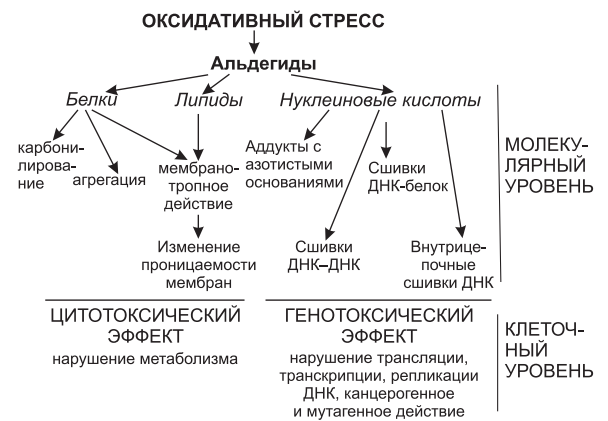


Рис. 9. Механизм повреждающего действия альдегидов.

### Ферментативные пути защиты от карбонильного стресса

Ввиду того что образующиеся в организме альдегиды обладают выраженным цитотоксическим и генотоксическим действием, не вызывает удивления тот факт, что в процессе эволюции в организме сформировалась специальная система защиты от них. Действительно, в клетках тканей организма человека и животных существует специальная ферментативная система защиты от эндогенных альдегидов. В клетках существуют три основные

пути их катаболизма (рис. 10) [6, 28, 32, 41, 47, 58]. Они катализируются тремя семействами энзимов — альдегиддегидрогеназами, альдегидредуктазами и глутатионтрансферазами. Наиболее мощным путем детоксикации альдегидов является их ферментативное связывание с глутатионом в глутатионтрансферазной реакции. Следует заметить, что небольшая часть альдегидов в организме подвергается детоксикации и в некаталитических реакциях. Однако основным путем все же являются их каталитические превращения.

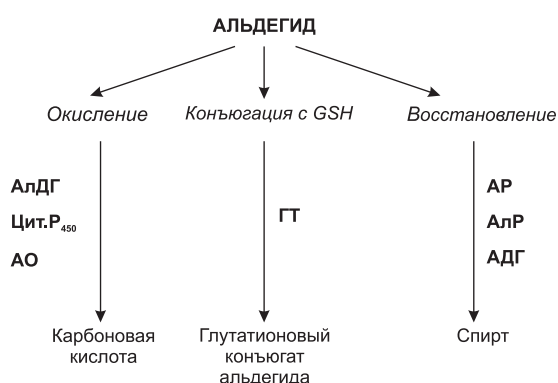


Рис. 10. Основные пути катаболизма альдегидов: GSH — восстановленный глутатион, ГТ — глутатионтрансфераза, АлДГ — альдегиддегидрогеназа, АР — альдегидредуктаза, АлР — альдозоредуктаза, АДГ — алкогольдегидрогеназа, АО — альдегидоксидаза, Цит.Р<sub>450</sub> — цитохром Р<sub>450</sub>.

В современной литературе широко обсуждается вопрос о защитной роли ферментов катаболизма эндогенных альдегидов от оксидативного стресса. В основе подобного мнения лежат представления К. Uchida о том, что эндогенные альдегиды выступают в качестве своеобразного мессенджера повреждения клеток при оксидативном стрессе [61]. Обезвреживая эти метаболиты, клетка защищается от алтерации при состояниях, сопровождающихся оксидативным стрессом. К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных данных о защитной роли глутатионтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы при различных патологических процессах, реализующих свой эффект через оксидативный стресс (ишемия миокарда, сердечная недостаточность, катаракта, гипероксия и др.) [6, 25, 28, 37, 48, 66].

#### Карбонильный стресс в условиях воздействия стрессоров на организм и возрастные особенности модуляции его проявления

Следует особо указать на патогенетическую роль карбонильного стресса в формировании стрессорно-

го повреждения клеток внутренних органов. Согласно современным представлениям, причинами усиления свободнорадикальных процессов при стрессе являются гиперкатехоламинемия и обусловленная ею тканевая гипоксия. Стимуляция свободнорадикальных процессов в тканях внутренних органов вызывает усиление генерации в них эндогенных альдегидов и, как следствие этого — возникновение карбонильного стресса [10]. Поэтому при любом патологическом процессе, который сопровождается стимуляцией симпатoadrenalовой системы, в качестве неспецифического звена патогенеза выступает карбонильный стресс. В этой связи и борьба с ним может использоваться в качестве неспецифической терапии в комплексе с препаратами специфического лечения.

Исследования, выполненные в нашей лаборатории, показали, что при стрессе в организме животных происходит уменьшение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в разных тканях и их субклеточных фракциях (рис. 11) [4, 13, 14].

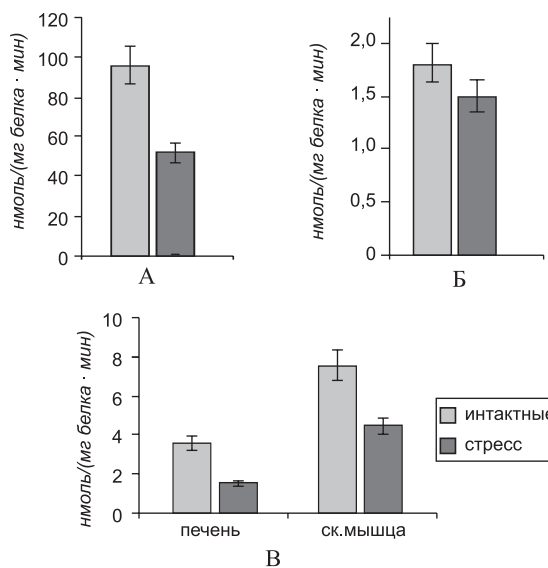


Рис. 11. Активность *NADH*-зависимой альдегидредуктазы постмитохондриальной фракции печени (А), скелетной мышцы (Б) и *NAD*-зависимой альдегиддегидрогеназы митохондриальной фракции печени и скелетной мышцы (В) крыс 12-месячного возраста при иммобилизационном стрессе.

Анализируя данные эпидемиологических исследований, связанных с распространением заболеваний стрессорной этиологии, следует обратить внимание на их возрастзависимый характер. Так, в позднем онтогенезе широкое распространение приобретают заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, центральной нервной системы, желудоч-

но-кишечного тракта и многие другие. Их появление во многом связано со снижением устойчивости организма к стрессу [16, 17] и ослаблением его адаптационных способностей [16, 29]. Подобная ситуация имеет место и на этапе полового созревания, во время которого резко возрастает заболеваемость подростков сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями центральной нервной и эндокринной системы, патологией желудочно-кишечного тракта [7, 8]. Очевидно и на этом этапе онтогенеза, как и при старении, происходит снижение устойчивости организма к стрессу. Одной из причин этого может быть снижение устойчивости тканей к оксидативному стрессу, что было показано нами в специальной серии экспериментальных исследований [2, 3, 63].

Можно предположить, что важную роль в снижении устойчивости к оксидативному стрессу в пубертатном возрасте приобретает возрастное ограничение функционирования ферментативной системы катаболизма эндогенных альдегидов. Действительно, выполненные нами исследования показали, что у крыс на этапе полового созревания выявляется более низкая активность ферментов катаболизма эндогенных альдегидов (альдегиддегидрогеназ, альдегидредуктаз и глутатионтрансфераз) в разных субклеточных фракциях различных тканей, чем у взрослых половозрелых животных (рис. 12) [5, 12, 15]. Аналогичная ситуация характерна и в отношении общей альдокеторедуктазной активности в крови.

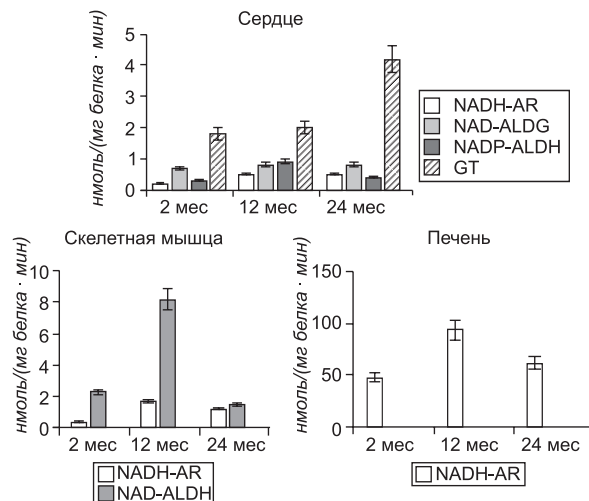


Рис. 12. Изменение активности *NADH*-зависимой альдегидредуктазы (*NADH-AR*), *NADPH*-зависимой альдегиддегидрогеназы (*NADP-ALDH*) и глутатионтрансферазы (*GT*) в постмитохондриальной фракции, а также *NAD*-зависимой альдегиддегидрогеназы (*NAD-ALDH*) в митохондриальной фракции тканей крыс разного возраста.

Оценивая причины возникновения подобного сдвига, можно предположить, что в его основе лежит изменение скорости синтеза данных ферментов. Действительно, в литературе имеются сведения о том, что в процессе онтогенеза происходит изменение скорости экспрессии генов отдельных ферментов катаболизма эндогенных альдегидов [23, 64].

Более того, принимая во внимание тот факт, что альдегидредуктазы, альдегиддегидрогеназы и глутатионтрансферазы в тканях представлены семействами отдельных ферментов [6, 28, 47], можно предположить, что в процессе онтогенеза происходит именно изменение изоферментного спектра соответствующих ферментов. По этой причине в некоторых случаях у животных, находящихся на разных этапах индивидуального развития, не удается выявить изменения общей активности. Вместе с тем, изменение изоферментного спектра приводит к существенным сдвигам кинетики ферментативных превращений альдегидов и особенностей их регуляции в условиях *in situ*. Поэтому при изменении изоферментного спектра тканей, даже при поддержании постоянной ферментативной активности, в клетках могут происходить глубокие изменения катаболизма карбонильных продуктов свободнорадикального окисления.

В настоящее время нами получены данные, которые указывают на изменение изоферментного спектра альдокеторедуктаз в крови животных на протяжении онтогенеза, начиная с детского возраста и до старости. Причем, у неполовозрелых и старых животных имеется определенное сходство в структуре альдегидредуктазного спектра крови. Аналогичным образом у крыс, находящихся на этапе полового созревания, изоферментный спектр альдегидредуктаз крови близок к таковому у животных раннего половозрелого возраста (рис. 13).

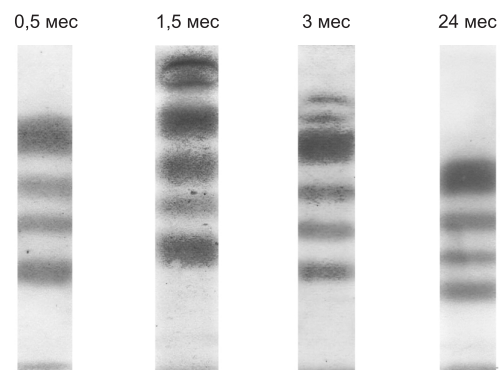


Рис. 13. Изменение спектра альдокеторедуктаз крови крыс в процессе онтогенеза.

Оценивая причины возникновения подобного феномена, мы предположили их определенную связь

с возрастной модуляцией секреции тестостерона. Определенные аргументы в пользу этого предположения были получены нами в экспериментах с введением данного гормона животным разных групп. Для этого использовали животных 3-недельного, 1,5-, 3- и 24-месячного возраста, которых подразделяли на 2 группы: 1 — животные, которым в течение трех дней внутримышечно вводили раствор тестостерона на стерильном растительном масле (0,07 мг/100 г массы тела); 2 — животные, которым внутримышечно вводили эквивалентный объем стерильного растительного масла (контрольная группа).

Исследования показали, что увеличение концентрации тестостерона в крови при его парентеральном введении сопровождается повышением альдокеторедуктазной активности крови только у 1,5- и 3-месячных крыс. В то же время, у старых и молодых неполовозрелых животных подобного сдвига не возникает (рис. 14).

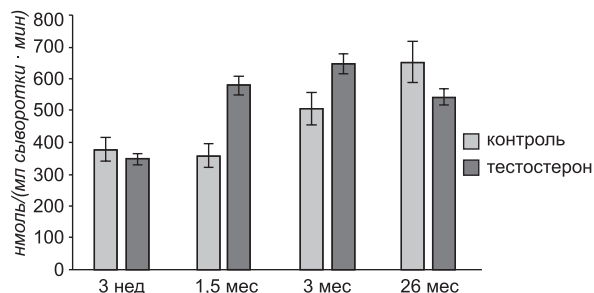


Рис. 14. Влияние трехдневного внутримышечного введения тестостерона (0,07 мг/100 г массы тела) на общую альдокеторедуктазную активность крови крыс разного возраста.

Полученные результаты не позволяют прийти к однозначному заключению об участии тестостерона в регуляции синтеза альдокеторедуктаз крови, так как эффект гормона имеет явно выраженный возрастзависимый характер. Принимая во внимание существование возрастных различий в изоферментном спектре альдокеторедуктаз, а также полученные нами данные о связи изменений уровня тестостерона с общей альдокеторедуктазной активностью крови, можно предположить, что данный гормон выступает в роли индуктора синтеза только определенных фракций изоферментов альдокеторедуктаз. Это, в свою очередь, вносит ясность в понимание причин возрастного изменения спектра альдокеторедуктаз крови в процессе онтогенеза. Регулируя скорость биосинтеза определенных изоферментов альдокеторедуктаз, тестостерон предопределяет структуру изоферментного спектра, что формирует предпосылки для возрастного изменения чувствительности организма к повреждающим эффектам оксидативного стресса.

Вместе с тем, высказанные предположения требуют экспериментальной проверки.

### Заключение

В настоящее время в качестве одного из наиболее распространенных этиологических факторов заболеваний у человека выступает стресс. Важную роль в реализации его альтерирующего действия на организм приобретает возникающий при нем карбонильный стресс, который наряду с оксидативным стрессом и, будучи его производным, выступает в роли неспецифического звена стрессорного повреждения тканей внутренних органов. Однако стресс, согласно классическому определению Г. Селье, представляет собой общий адаптационный синдром. Поэтому он далеко не всегда приводит к развитию патологических процессов. Всесторонний анализ литературных и собственных данных позволяет высказать возрастзависимую триггерную гипотезу реализации негативных эффектов карбонильного стресса в условиях воздействия стрессоров на организм. Суть ее сводится к тому, что в процессе онтогенеза существуют определенные периоды, которые характеризуются высокой чувствительностью метаболических систем клеток к карбонильному стрессу. Иллюстрацией этого служат этап полового созревания и пожилой (старческий) возраст. Одной из причин повышения чувствительности клеток к карбонильному стрессу на этих этапах развития может быть возрастное изменение структуры изоферментного спектра за счет модуляции скорости экспрессии генов изоферментов, принимающих участие в катаболизме цитотоксических эндогенных альдегидов, усиленно генерируемых при стрессе.

Возрастное повышение чувствительности к повреждающим эффектам карбонильного стресса предопределяет увеличение чувствительности организма к действию стрессоров. Следствием этого становится повышение распространенности заболеваний стрессорной этиологии (патологии сердечно-сосудистой, центральной нервной и эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и др.) на "триггерных" этапах онтогенеза. Учитывая возможный механизм формирования данного феномена, перспективным направлением в их терапии и профилактике представляется направленное стимулирующее воздействие на систему синтеза ферментов катаболизма эндогенных альдегидов. Вместе с тем, его разработка требует детального изучения регуляции синтеза ферментов катаболизма эндогенных альдегидов, а также особенностей возрастной модуляции структуры их изоферментного спектра в тканях внутренних органов.

## Список использованной литературы

1. Блужас Ю., Бернотене Г., Радишаускас Р., Домаркене С. Медицинская помощь лицам 25-84-летнего возраста, заболевшим острым инфарктом миокарда в Каунасе в 1996 г., по данным Регистра ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2003. — 43, № 5. — С. 25-28.
2. Волкова Ю. В., Давыдов В. В. Влияние иммобилизационного стресса на свободнорадикальное окисление белков и липидов в субклеточных фракциях печени крыс разного возраста // Эксперимент. і клін. мед. — 2009. — № 2. — С. 16-22.
3. Волкова Ю. В., Давыдов В. В. Влияние иммобилизационного стресса на содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в субклеточных фракциях мозга крыс разного возраста // Укр. біохім. журн. — 2009. — 81, № 2. — С. 45-49.
4. Грабовецкая Е. Р., Давыдов В. В. Активность энзимов утилизации альдегидов в сердце крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе // Укр. біохім. журн. — 2009. — 81, № 1. — С. 99-104.
5. Грабовецкая Е. Р., Давыдов В. В. Возрастная динамика активности ферментов метаболизма альдегидов в сердце крыс // Эксперим. і клін. мед. — 2009. — № 1. — С. 24-27.
6. Давыдов В. В., Божков А. И., Кульчицкий О. К. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов. — Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. — 240 с.
7. Корнев Н. М., Богмат Л. Ф., Толмачева С. Р. Механизмы формирования инвалидности у детей с патологией системы кровообращения // Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей-інвалідів: Мат-ли наук.-практ. конф. — Харьков, 2000. — С. 3-6.
8. Корнев М. М., Носова О. М. Клініко-гемодинамічні показники формування церебральних порушень у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 2. — С. 15-18.
9. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. и др. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе // Биохимия. — 2007. — 72, № 10. — С. 1330-1341.
10. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
11. Милякова М. Н., Шабанов В. В. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности СОД свободными радикалами кислорода // Биомед. химия. — 2006. — № 2. — С. 130-137.
12. Руденко В. В. Вікові особливості зміни активності глутатіон-S-трансферази в мозку щурів при імобілізаційному стресі // Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Серія: біологія. — 2007. — 6, № 788. — С. 157-164.
13. Фомина Е. В., Давыдов В. В. Возрастные особенности изменения активности НАД-зависимой альдегиддегидрогеназы в печени и скелетных мышцах крыс, подвергнутых иммобилизации // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — 15, № 2. — С. 122-130.
14. Фомина Е. В., Давыдов В. В. Возрастные особенности изменения активности ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные пути превращения эндогенных альдегидов в печени крыс при иммобилизационном стрессе // Бюл. эксперимент. биол. мед. — 2006. — 141, № 1. — С. 21-24.
15. Фомина Е. В., Давыдов В. В. Тканеспецифические особенности изменения активности альдегидредуктазы и альдегиддегидрогеназы у крыс при иммобилизационном стрессе // Успехи геронтологии. — 2005. — № 17. — С. 55-60.
16. Фролькис В. В., Безруков В. В., Кульчицкий О. К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. — Киев: Наук. думка, 1994. — 320 с.
17. Чеботарев Д. Ф., Коркушко О. В. Стресс и возраст: клиничко-фармакологическое исследование // Терапевт. архив. — 1977. — 49, № 11. — С. 121-126.
18. Acharya A. S., Manning J. M. Reaction of glycolaldehyde with proteins: latent crosslinking potential of a-hydroxyaldehydes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — 80. — P. 3590-3594.
19. Anderson M. M., Hazen S. L., Hsu F. F., Heinecke J. W. Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to convert hydroxyl-amino acids into glycolaldehyde, 2-hydroxypropanal, and acrolein // J. Clin. Invest. — 1997. — 99, № 3. — P. 424-432.
20. Andrawes W. F., Bussy C., Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people // Drugs Aging. — 2005. — 22, № 10. — P. 859-876.
21. Awada M., Dedon P. C. Formation of the glyoxal adduct of deoxyguanosine by phosphoglycolaldehyde, a product of 3-deoxyribose oxidation in DNA // Chem. Res. Toxicol. — 2001. — 14. — P. 1247-1253.
22. Bairey Merz C. N., Dwyer J., Nordstrom C. K. et al. Psychosocial stress and cardiovascular disease: pathophysiological links // Behav. Med. — 2002. — 27, № 4. — P. 141-147.
23. Bhat P. V., Marcinkiewich M., Li Y., Mader S. Changing patterns of renal retinal dehydrogenase expression parallel nephron development in the rat // J. Histochem. Cytochem. — 1998. — 46, № 9. — P. 1025-1032.
24. Celec P., Hodossy J., Palffy R. et al. The short-term effects of soybean intake on oxidative and carbonyl stress in men and women // Molecules. — 2013. — 18, № 5. — P. 5190-51200.
25. Chen C. H., Budas G. R., Churchill E. N. et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart // Science. — 2008. — 321, № 5895. — P. 1493-1495.
26. Codreanu S. G. Analysis of protein damage by the lipid electrophile 4-hydroxy-2-nonenal // Mol. Cell. Proteomics. — 2009. — 8. — P. 670-680.
27. Czech A., Tatoń J., Piatkiewicz P. Cellular glucose transport disturbances in the pathogenesis and therapy of type 2 diabetes mellitus // Endokrynol. Pol. — 2010. — 61, № 3. — P. 292-302.
28. Davydov V. V., Dobaeva N. M., Bozhkov A. I. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging // Exp. Gerontol. — 2004. — 39. — P. 11-16.
29. Docherty I. R. Cardiovascular responses in aging // Pharmacol. Rev. — 1990. — 42. — P. 103-126.
30. Droge W. Oxidative stress and aging // Adv. Exp. Med. Biol. — 2003. — 543. — P. 191-200.



31. Droge W. Radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* — 2002. — **82**, № 1. — P. 47-95.
32. Esterbauer H., Schaur R. J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radical. Biol. Med.* — 1991. — **11**, № 1. — P. 81-128.
33. Furuhashi A., Ishii T., Kumazawa S. et al. N-(3-methylpyridinium)lysine, a mayor product generated in acrolein -modified protein // *J. Biol. Chem.* — 2003. — **278**, № 49. — P. 48658-48665.
34. Giallauria F., Battimiello V., Veneziano M. et al. Psychosocial risk factors in cardiac practice // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 2007. — **68**, № 2. — P. 74-80.
35. Hensley K., Robinson K. A., Gabbita S. P. et al. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury // *Free Radical. Biol. Med.* — 2000. — **28**, № 10. — P. 1456-1462.
36. Hoffman H. F., O'Neil J., Wu Z. et al. Phospholipid hydroxyalkenals: biological and chemical properties of specific oxidized lipids present in atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — **23**. — P. 275-282.
37. Jia Z., Zhu H., Misra H. P., Li Y. Potent induction of total cellular GSH and NQO1 as well as mitochondrial GSH by 3H-1,2-dithiole-3-thione in SH-SY5Y neuroblastoma cells and primary human neurons: protection against neurocytotoxicity elicited by dopamine, 6-hydroxydopamine, 4-hydroxy-2-nonenal, or hydrogen peroxide // *Brain Res.* — 2008. — **1197**. — P. 159-169.
38. Jobgen W. S., Fried S. K., Fu W. J. et al. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates // *J. Nutr. Biochem.* — 2006. — **17**, № 9. — P. 571-588.
39. Kurtz A. J., Lloyd R. S. 1,N-deoxyguanosine adduct of acrolein, crotonaldehyde, and trans-4-hydroxynonenal cross-link to peptides via Schiff-base linkage // *J. Biol. Chem.* — 2003. — **278**, № 8. — P. 5970-5976.
40. Lecour S., Rochette L., Opie L. Free radical trigger TNF-induced cardioprotection // *Cardiovascular Res.* — 2005. — **65**, № 1. — P. 239-243.
41. Li Y., Cao Z., Zhu H., Trush M. A. Differential role of 3H-1,2-dithiole-3-thione-induced glutathione, glutathione S-transferase and aldose reductase in protecting against 4-hydroxy-2-nonenal toxicity in cultured cardiomyocytes // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — **439**, № 1. — P. 80-90.
42. Lukaschek K., Baumert J., Kruse J., et al. Relationship between posttraumatic stress disorder and type 2 diabetes in a population-based cross-sectional study with 2970 participants // *J. Psychosom. Res.* — 2013. — **74**, № 4. — P. 340-345.
43. Madamanchi N. R., Li S., Patterson C., Runge M. S. Reactive oxygen species regulate heat-shock protein 70 via the JAK/STAT pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — **21**. — P. 321-326.
44. Maulik N., Das D. Redox signaling in vascular angiogenesis // *Free Radical. Biol. Med.* — 2002. — **33**, № 8. — P. 1047-1060.
45. Müller-Werdan U., Meise M., Schirdewahn P., Werdan K. Elderly patients with cardiovascular diseases // *Internist.* — 2007. — **48**, № 11. — P. 1211-1219.
46. Nakata K., Inagawa H., Soma G. Lipopolysaccharide IP-PA1 from *Pantoea agglomerans* prevents suppression of macrophage function in stress-induced diseases // *Anticancer Res.* — 2011. — **31**, № 7. — P. 2437-2440.
47. O'Brein P. J., Siraki A. G., Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health // *Clin. Rev. Toxicol.* — 2005. — **5**. — P. 669-662.
48. Oshawa I., Nishimaki K., Yasuda C. et al. Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells // *J. Neurochem.* — 2003. — **84**, № 5. — P. 1110-1117.
49. Priebe H. J. The aged cardiovascular risk patient // *Br. J. Anaesth.* — 2000. — **85**, № 5. — P. 763-778.
50. Pryor W. A., Porter N. A. Suggested mechanisms for the production of 4-hydroxynonenal from the autooxidation of polyunsaturated fatty acids // *Free Radical. Biol. Med.* — 1990. — **8**. — P. 541-543.
51. Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation.* — 1999. — **99**, № 16. — P. 2192-2217.
52. Sanches A. M., Kozekov I. D., Harris T. M., Lloyd R. S. Formation of inter- and intrastrand imine type DNA-DNA cross-links through secondary reactions of aldehydic adducts // *Chem. Res. Toxicol.* — 2005. — **18**, № 11. — P. 1683-1690.
53. Saner H. Stress as a cardiovascular risk factor // *Ther. Umsch.* — 2005. — **62**, № 9. — P. 597-602.
54. Sans S., Kestoloot H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // *Eur. Heart. J.* — 1997. — **18**. — P. 1231-1248.
55. Scheider C., Tallman K. A., Porter N. A. Two distinct pathways of formation of 4-hydroxynonenal // *J. Biol. Chem.* — 2001. — **276**, № 24. — P. 20831-20838.
56. Slatter D. A., Avery N. C. Bailey Identification of a new cross-link and unique histidine adduct from bovine serum albumin incubated with malondialdehyde // *J. Biol. Chem.* — 2004. — **279**, № 1. — P. 61-69.
57. Spitteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases // *Exp. Gerontol.* — 2001. — **36**, № 9. — P. 1425-1457.
58. Srivastava S., Dixit B. L., Cai J. et al. Metabolism of lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal [HNE] in rat erythrocytes: role of aldose reductase // *Free Radical. Biol. Med.* — 2000. — **29**, № 13. — P. 642-652.
59. Tacchini L., Fuar-Poli F., Bernelli-Zazzera A. Activation of transcription factors by drug inducing oxidative stress in rat liver // *Biochem. Pharmacology.* — 2002. — **63**. — P. 139-148.
60. Thornalley P. J., Langborg A., Minhas H. S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose // *Biochem. J.* — 1999. — **344**. — P. 109-116.
61. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease // *Free Radical. Biol. Med.* — 2000. — **28**, № 12. — P. 1685-1696.
62. Vina J., Borras C., Gomez-Cabrera M. C., Orr W. C. Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signaling and gene expression role of reactive oxygen species and phyto estrogens in the modulation of adaptive response to stress // *Free Radic. Res.* — 2006. — **40**, № 2. — P. 111-119.
63. Volkova Yu. V., Sukhova L. L., Davydov V. V., Goloborodko A. V. Activity of the first line antioxidant defense enzymes in the liver of pubertal rats during stress // *Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomed. Chem.* — 2011. — **5**, № 4. — P. 389-391.

64. *Yoon M., Madden M. C., Barton H. A.* Developmental expression of aldehyde dehydrogenase in rat: a comparison of liver and lung development // *Toxicol. Sci.* — 2006. — **89**, № 2. — P. 386-398.
65. *Zhou X., Taghizadeh K., Dedon P. C.* Chemical and biological evidence for base propenal as the major source of the endogenous M1dG adduct in cellular DNA // *J. Biol. Chem.* — 2005. — **280**, № 27. — P. 25377-25382.
66. *Zhu H., Zhang L., Xi X. et al.* 4-Hydroxy-2-nonenal upregulates endogenous antioxidants and phase 2 enzymes in rat H9c2 myocardial cells: protection against overt oxidative and electrophilic injury // *Free Radic. Res.* — 2006. — **40**, № 8. — P. 875-884.

Получено 25.10.2013

## **КАРБОНІЛЬНИЙ СТРЕС ЯК НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ЧИННИК ПАТОГЕНЕЗУ (огляд літератури та власних досліджень)**

**В. В. Давидов, А. І. Божков\***

Державна установа “Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМН України”, 61154 Харків  
\*Інститут біології Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, 61022 Харків

Дані літератури і власних досліджень свідчать про те, що карбонільний стрес виступає в якості неспецифічної ланки патогенезу більшості захворювань у людини. У процесі онтогенезу чутливість до нього змінюється за рахунок модуляції експресії генів ізоферментів, що каталізують реакції катаболізму цитотоксичних карбонільних продуктів вільнорадикального окислення. На етапі статевого дозрівання знижується стійкість тканин до ушкоджуючих ефектів карбонільного стресу, що призводить до послаблення резистентності організму до стресу. Як наслідок цього у підлітків зростає захворюванність серцево-судинної, центральної нервової, ендокринної систем і шлунково-кишкового тракту. Перспективним напрямом в їх терапії та профілактиці може бути стимуляція синтезу ферментів катаболізму ендогенних альдегідів у тканинах.

## **CARBONYL STRESS IS A NONSPECIFIC FACTOR OF PATHOGENESIS (review of literature and own data)**

**V. V. Davydov, A. I. Bozhkov\***

State institution “Institute of Children and Adolescent Health Care NAMS Ukraine”, 61154 Kharkov  
\*Institute of Biology, V. N. Karazin Kharkov National University, 61022 Kharkov

The literature data and data of own research show that carbonyl stress plays a role of nonspecific link of pathogenesis of most human diseases. During pathogenesis sensitivity to it changes as a result of age modulation of gene expression of isozymes, which catalyze the reactions of catabolism of cytotoxic carbonyl products of free radical oxidation. At the stage of maturation the stability of tissues to the damaging effects of carbonyl stress is decreased, thus leading to a weakening of organism's resistance to stress. As a result, the morbidity of cardiovascular, central nervous, endocrine systems and gastrointestinal tract increase in adolescents. A stimulation of synthesis of enzymes of endogenous aldehydes catabolism in the tissues may be a prospective direction of their therapy and prevention.