

УДК 577.12

## РОЛЬ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗ И ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ ПРИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

### Обзор

© 2021 М.Г. Шарапов<sup>1\*</sup>, С.В. Гудков<sup>2,3,4</sup>, В.З. Ланкин<sup>5</sup>, В.И. Новоселов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биофизики клетки ФИЦ ПНЦБИ РАН, 142290 Пущино, Московская обл., Россия;  
электронная почта: sharapov.mars@gmail.com

<sup>2</sup> Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991 Москва, Россия

<sup>3</sup> Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
Институт биологии и биомедицины, 603022 Нижний Новгород, Россия

<sup>4</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, 143050 Большие Вяземы, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.05.2021

После доработки 19.09.2021

Принята к публикации 19.09.2021

В обзоре рассмотрен патогенез заболеваний, сопряжённых с развитием окислительного стресса, таких как: атеросклероз, диабет и лучевая болезнь. Обсуждаются возможности терапевтического использования низкомолекулярных природных и синтетических антиоксидантов для коррекции свободнорадикальных патологий. Основное внимание в обзоре уделено роли двух филогенетически близких семейств гидропероксид-восстанавливающих антиоксидантных ферментов: пероксиредоксинов и глутатионпероксидаз. Обсуждается роль этих ферментов в противодействии окислительному стрессу, а также рассматривается их участие в предупреждении свободнорадикальных патологий. Представлены примеры успешного применения экзогенных рекомбинантных ферментов-антиоксидантов в качестве терапевтических агентов при лечении патологических состояний, связанных со свободнорадикальными процессами. Обсуждаются перспективы дальнейших исследований экзогенных ферментов-антиоксидантов, а также способы улучшения их терапевтических свойств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** активные формы кислорода, дикарбонилы, лучевая болезнь, атеросклероз, диабет, пероксиредоксины, глутатионпероксидазы.

DOI: 10.31857/S0320972521110038

### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время общепринято, что многие заболевания связаны с нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза, в частности, с активацией свободнорадикальных процессов в тканях. К патологиям такого рода можно отнести: лучевую болезнь, сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, инсульт, инфаркт), диабет, бронхолегочные патологии, злокачественные новообразования, нейродегене-

ративные болезни и т.д. [1, 2]. Для всех указанных патологий характерны следующие признаки: 1) увеличение концентрации в клетках и тканях свободных радикалов (СР), активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА, которые также обозначаются как РФА – реактивные формы азота); 2) повышенный уровень содержания продуктов свободнорадикального окисления биомолекул; 3) интенсификация собственной биолюминесценции тканей и клеток; 4) уменьшение содержания в клетках и тканях тушителей (скавенджеров) радикалов и антиоксидантов (включая снижение активности антиоксидантных ферментов); 5) наличие характерных клинических синдромов (снижение фертильности, хрупкость сосудов, ослабление реакции на внешние раздражители, вялость, сниженная гемолитическая устойчивость эритроцитов, преобладание катаболических процессов над анаболическими, преждевременное старение и т.п.); 6) возможность моделирования

Принятые сокращения: АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; ЛНП – липопротеины низкой плотности; МДА – малоновый диальдегид; ПОЛ – перекисное окисление липидов; СР – свободный радикал; СНО – клетки яичника китайского хомячка; GPx – глутатионпероксидаза; LOOH – липогидропероксид; NO<sup>•</sup> – оксид азота; Prx (Prdx) – пероксиредоксин; RCS – активные карбонильные соединения; SOD – супероксиддисмутаза.

\* Адресат для корреспонденции.

СР-патологии за счёт индукции генерации СР, АФК/АФА в биологической системе; 7) при СР-патологии выраженный профилактический или лечебный эффекты оказывают препараты антиоксидантного действия. Таким образом, основным признаком свободнорадикальной патологии является нарушение регуляции СР-процессов в клетке, а именно: дисбаланс в системах генерации и утилизации АФК/АФА [3].

**Окислительный стресс.** Окислительный стресс – нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза в биологических системах, в результате которого уровень образующихся окислителей (в первую очередь – АФК) превосходит возможности антиоксидантной системы. Образующиеся в ходе окислительного стресса АФК способны модифицировать все важнейшие макромолекулы (нуклеиновые кислоты, белки и липиды), что приводит к нарушению их структуры и функции и в конечном счёте – гибели клетки [4]. Окислительный стресс сопровождается образованием не только АФК, но и некоторых других «побочных» продуктов СР-окисления, таких как: нитрозилы (АФА) и карбонилы, которые, в свою очередь, при превышении предельной концентрации вызывают развитие нитрозивного и карбонильного стресса соответственно [5]. Таким образом, окислительный стресс можно считать триггером каскада патологических процессов и связующим звеном карбонильного и нитрозивного стрессов.

**Карбонильный стресс.** Карбонильный стресс представляет собой острое или хроническое увеличение количества активных карбонильных соединений (reactive carbonyl species – RCS), ведущее к повреждению/гибели клетки. Природные RCS представлены широким спектром соединений, которые содержат одну или несколько карбонильных групп. На сегодняшний день идентифицировано более двух десятков RCS, участвующих в развитии карбонильного стресса. К наиболее известным RCS относятся:  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенные альдегиды (акролеин, кротоновый альдегид), диальдегиды (малоновый диальдегид (МДА), глиоксаль) и кето-альдегиды (метилглиоксаль, рибозон, глюкозон, 3-дезоксиглюкозон). Эндогенные RCS образуются в качестве промежуточных продуктов в ферментативных процессах гликолиза, окисления аминокислот в результате гликирования (сахароаминовая конденсация или реакция Майяра) и липидной перекисидации. Следует отметить, что дикарбонилы (такие как малоновый диальдегид) образуются в качестве вторичных продуктов окисления, при окислительной деструкции липогидропероксидов (LOOH) – первичных молекулярных продуктов СР-окисления полиеновых ли-

пидов [5]. Таким образом, окислительный стресс с неизбежностью переходит в карбонильный стресс. По сравнению с АФК карбонильные соединения относительно стабильны. Отсутствие заряда на молекуле RCS и относительно большое время жизни (часы) позволяют им диффундировать через клеточную мембрану и атаковать мишени далеко от места продукции. RCS обладают высокой реакционной способностью, атакуя в биологических макромолекулах аминогруппы, гуанидины, тиолы, имидазолы, гидроксильные группы, пуриновые и пиримидиновые основания. Воздействие RCS приводит к необратимым изменениям в структуре белков, нуклеиновых кислот и фосфолипидов, вызывая нарушение их функции в клетке [5].

Карбонильные соединения, по аналогии с АФК, играют двойную роль в клетке: в норме они участвуют в сигнальных и защитных процессах, а при повышенном уровне приводят к необратимым повреждениям [6]. Например, нейтрофилы (с участием миелопероксидазы) продуцируют ненасыщенные альдегиды, такие как гликолевый альдегид, 2-гидроксипропаналь и акролеин, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов [7]. Метилглиоксаль может подавлять рост злокачественных клеток и ряда патогенных бактерий [8]. В клетках существует специализированная система катаболизма RCS, включающая следующие классы ферментов: альдегиддегидрогеназы, альдегидредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Вероятно, наибольшее значение во внутриклеточной нейтрализации альдегидов имеет процесс их ферментативной конъюгации с глутатионом в глутатион-S-трансферазной реакции. Однако экстремальное накопление RCS (возникающее при длительном карбонильном стрессе), превышающее возможности «антикарбонильной» защиты, приводит к цитотоксическим и генотоксическим эффектам и является причиной развития множества патологических состояний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, хроническая обструктивная болезнь лёгких и др. [5, 6].

**Нитрозивный стресс.** Нитрозивный и окислительный стресс тесно связаны, и их разделение может быть достаточно условным. Образующиеся в ходе окислительного стресса АФК реагируют с оксидом азота ( $\text{NO}^{\bullet}$ ) с образованием АФА. По аналогии с АФК превышение порогового уровня АФА приводит к повреждениям клетки и развитию нитрозивного стресса.

В биологических системах  $\text{NO}^{\bullet}$  образуется из аминокислоты L-аргинина в результате реакции ( $\text{L-аргинин} + \text{NADPH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{NO}^{\bullet} +$

+ L-цитруллин), которую катализируют ферменты NO-синтазы [9]. У млекопитающих известно 3 изоформы NO-синтаз (2 конститутивных и 1 индуцибельная), которые отличаются распределением в тканях/клетках, особенностями активации и ингибирования. Конститутивные изоферменты называют по типу ткани, в которой они впервые были обнаружены: нейрональная NO-синтаза (nNOS) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). nNOS содержится во многих тканях, но в большем количестве она представлена в тканях центральной и периферической нервной системы [9]. Изофермент eNOS присутствует преимущественно в клетках эндотелия кровеносных сосудов. Конститутивные nNOS и eNOS присутствуют в цитоплазме клеток, их активность зависит от уровня кальция в цитоплазме. В ответ на стимуляцию конститутивные nNOS и eNOS синтезируют небольшое количество NO<sup>•</sup> (пикомоли). Индуцибельная iNOS в нормальных условиях практически не экспрессируется и обнаруживается только после стимуляции провоспалительными цитокинами (IL-1, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  и др.) или в условиях окислительного стресса. В отличие от конститутивных изоформ iNOS продуцирует NO<sup>•</sup> на 3 порядка больше (наномоли), и её активность не зависит от ионов Ca<sup>2+</sup> [9].

NO<sup>•</sup> не имеет заряда, однако легко окисляется или восстанавливается с образованием NO<sup>+</sup> и NO<sup>-</sup> соответственно. NO хорошо растворим в воде (при 20 °C растворимость 46 мл в 1 литре воды), его молекулы легко диффундируют в биологических средах. Радиус диффузии свободного NO (вне комплекса) около 0,1 мм. Среднее время жизни NO<sup>•</sup> в биологических тканях 5–6 с, в физиологическом растворе – 6–30 с, в деоксигенированной воде NO<sup>•</sup> сохраняется в течение нескольких суток. Кроме того, NO<sup>•</sup> образует стабильные комплексы с гемоглобином и сывороточным альбумином и таким образом может транспортироваться в организме, причём время существования таких комплексов в организме млекопитающих может достигать десятков минут [10, 11]. Повреждающее действие NO<sup>•</sup> во многом зависит от образования таких его метаболитов, как: диоксида (NO<sub>2</sub>) и триоксида азота (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), нитрата (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) и пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>). Продукция высоких концентраций NO<sup>•</sup> (продуцируемая iNOS) в условиях окислительного стресса приводит к образованию высокотоксичного пероксинитрита (O<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sup>•</sup> → ONOO<sup>-</sup>). Период полураспада пероксинитрита короткий (~10–20 мс), но достаточен для пересечения биологических мембран, диффузии от одного до двух диаметров клеток и обеспечения взаимодействия с наиболее важными биомоле-

кулами. Пероксинитрит способен окислять липиды, белки (преимущественно остатки Cys, Met и Tyr) и нуклеиновые кислоты (атакуя как основания, так и сахаро-фосфатный остов, что приводит к одноцепочечным разрывам). Кинетические исследования показали, что пероксинитрит окисляет молекулы посредством двух механизмов. Во-первых, пероксинитрит и его протонированная форма – пероксиазотистая кислота (ONOOH), время полураспада которой около 1 с [12], напрямую окисляют молекулы посредством одно- или двухэлектронного окисления. Второй механизм опосредован образованием высокореактивных радикалов [13]. Пероксинитрит может образовывать гидроксильный радикал (HO<sup>•</sup>) и радикал диоксида азота (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>) при гомолитическом разложении пероксиазотистой кислоты (ONOO<sup>-</sup> + H<sup>+</sup> → ONOOH → HO<sup>•</sup> + NO<sub>2</sub><sup>•</sup>). Однако образование HO<sup>•</sup> по этому механизму, вероятно, играет лишь незначительную роль *in vivo* из-за особенно быстрой реакции пероксинитрита с диоксидом углерода (CO<sub>2</sub>). Прямая реакция пероксинитрита с CO<sub>2</sub> даёт нестабильный продукт нитрозопероксикарбонат (ONOOCO<sub>2</sub><sup>-</sup>), который быстро распадается на CO<sub>3</sub><sup>-</sup> (карбонатный радикал) и NO<sub>2</sub><sup>•</sup>. Поскольку содержание углекислого газа в клетках составляет около 1 мМ (примерно в 10 000 раз больше, чем количество ионов водорода), образование карбонатных радикалов происходит *in vivo* с большей вероятностью, чем гидроксильного радикала из ONOOH. Карбонатный радикал более селективен, чем гидроксильный радикал, но инициирует многие повреждающие реакции, обычно приписываемые гидроксильному радикалу в биологической литературе, и, возможно, более значим как биологический окислитель [10].

В норме пероксинитрит образуется макрофагами (с участием iNOS и NAD(P)H-оксидаз) и участвует в антимикробной и противоопухолевой активности иммунной системы [14]. В настоящее время только для пероксиредоксинов и селен-содержащих глутатионпероксидаз показана способность нейтрализовать пероксинитрит [15].

Таким образом, окислительный, карбонильный и нитрозивный стрессы тесно взаимосвязаны, так или иначе участвуя в стимуляции некроза и апоптоза клеток. По-видимому, в реальных условиях процессы окисления, карбонилирования и нитрозилирования протекают одновременно.

## ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Лучевая болезнь является наиболее известной и хорошо изученной свободнорадикальной

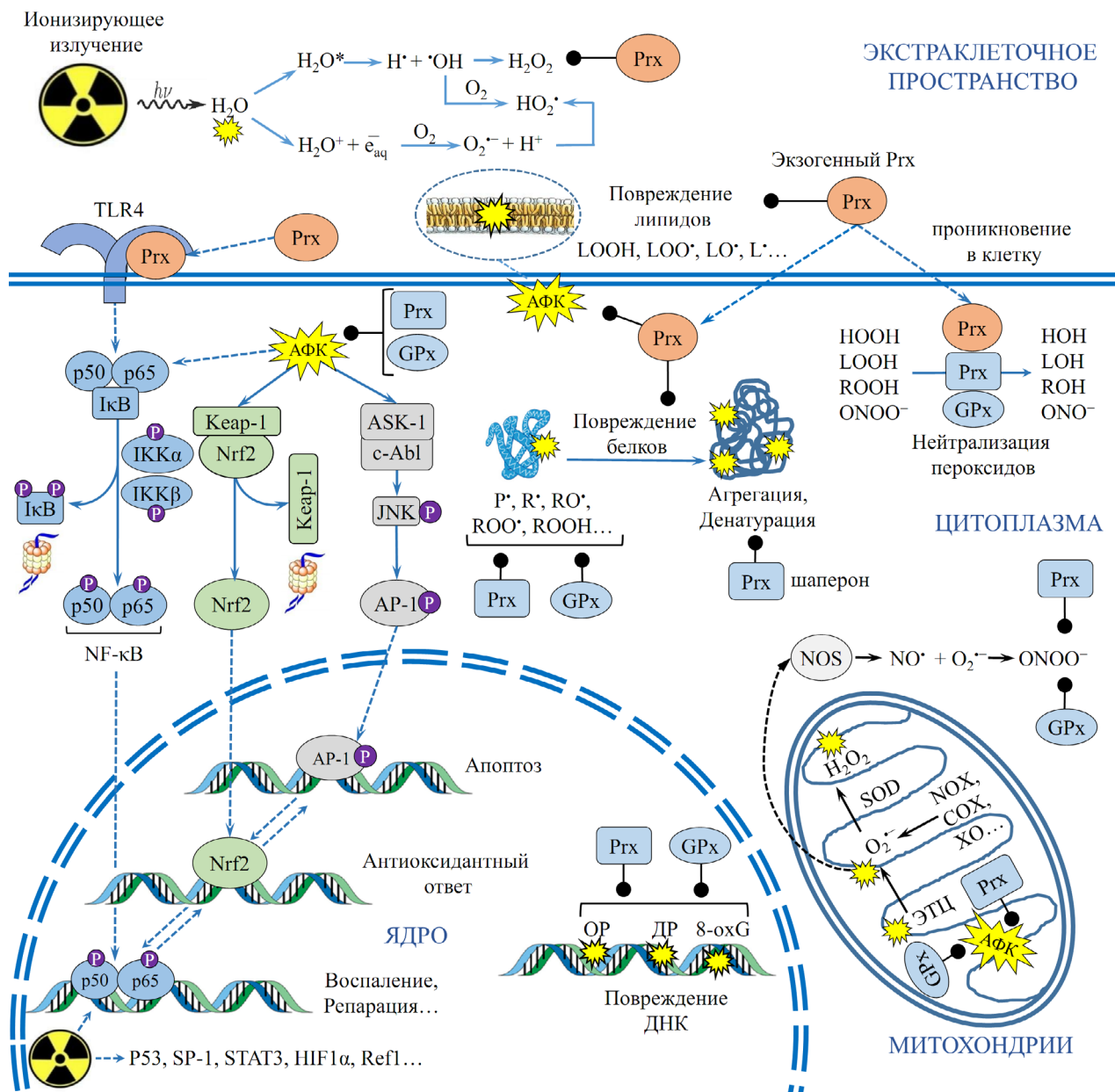
патологией. Под лучевой болезнью понимают определенный комплекс проявлений поражающего действия ионизирующих излучений на организм в дозе свыше 1 Гр. Симптоматика лучевой болезни зависит от нескольких факторов: вида ионизирующего излучения (рентгеновское излучение,  $\gamma$ -излучение,  $\beta$ -излучение,  $\alpha$ -частицы и т.д.), локализации облучаемого участка тела (общее/тотальное или местное), локализации источника излучения (внешнее или инкорпорированное), равномерности облучения (равномерное или неравномерное) и времени облучения (однократное, повторное, пролонгированное, хроническое облучение) [16, 17]. В 1954 г. Gerschman et al. [18] предположили, что токсическое действие кислорода и радиоактивного излучения имеют общий механизм действия, который обусловлен образованием свободнорадикальных молекул. Позже исследование механизмов лучевой болезни явилось первым доказательством патофизиологического эффекта свободных радикалов *in vivo* [19]. В настоящее время угроза лучевой болезни сохраняется на объектах, связанных с техногенными источниками ионизирующих излучений (АЭС, ускорители и т.п.) и при лучевой терапии рака (при облучении опухолей могут поражаться соседние здоровые ткани пациента).

**Механизм действия ионизирующего излучения.** Ионизирующее излучение — это потоки фотонов, элементарных частиц или осколков деления атомов, способных ионизировать вещество. Ионизация сопровождается превращением нейтральных атомов или молекул в ионы или радикалы (рис. 1).

Ионизирующее излучение имеет прямое и непрямое воздействие на живые организмы. Прямое воздействие включает повреждение биологических молекул за счёт непосредственного контакта с квантом или частицей ионизирующего излучения. Непрямое воздействие ионизирующего излучения связано с образованием в клетке продуктов радиолиза воды (СР, АФК) и различных вторичных продуктов СР-окисления (гидропероксиды, нитрозилы, дикарбонилы и др.). На 100 электрон-вольт поглощённой энергии ионизирующего излучения в водной среде в среднем образуется: 2,4 гидроксильных радикала  $\text{HO}^\cdot$ , 2,8 сольватированных электронов, 0,4 атома водорода, 0,8 молекул  $\text{H}_2\text{O}_2$  и других соединений [20]. Примечательно, что помимо генерирования СР и АФК, вызванного ионизирующим излучением (экзогенный источник), после облучения наблюдается рост эндогенных АФК (преимущественно митохондриальных), который связан с нарушением функции электрон-транспортной цепи митохондрий (утечка

электронов на кислород и генерация супероксидного анион-радикала  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) и активацией ряда оксидаз: NAD(P)H-оксидаз (NOX), моноаминоксидаз (MAO), ксантиноксидаз (XO), циклооксигеназ (COX), миелопероксидазы (MPO), NO-синтаз (NOS) и др. Рост уровня СР и АФК/АФА (вызванный как экзогенными, так и эндогенными факторами) приводит к развитию окислительного стресса в облучённых тканях. Развитие окислительного стресса сопровождается массовой гибелью активно делящихся клеток (особенно клеток костного мозга, половых желёз, эпителия кишечника и бронхов), причём это может быть как программируемая гибель (апоптоз, пироптоз), так и некроз в зависимости от дозы облучения [21].

При действии ионизирующей радиации скорость образования АФК и вторичных продуктов СР-окисления зачастую значительно превышает способность живых клеток к их элиминации, что приводит к массовому повреждению нуклеиновых кислот, белков и липидов. Повреждение биомакромолекул является одной из основных причин пострадиационной гибели. На практике для предотвращения пагубных последствий действия ионизирующей радиации используют радиозащитные препараты. По способу применения и механизму действия можно выделить три основных класса радиозащитных соединений: 1) соединения, предотвращающие радиационное поражение — радиопротекторы (применяются до облучения); 2) соединения, стимулирующие пострадиационное восстановление — радиомитигаторы (применяются после облучения на ранних стадиях до клинических проявлений острого лучевого поражения); 3) терапевтические соединения, которые применяются после проявления первых клинических признаков острой лучевой болезни. К 1-му классу можно отнести низкомолекулярные антиоксиданты (полифенолы, некоторые витамины, сульфгидрильные соединения и т.п.), ферменты-антиоксиданты, индукторы синтеза антиоксидантов, соединения, вызывающие гипоксию и т.д. Ко 2-му и 3-му классам относятся большое количество соединений, влияющих на пострадиационное восстановление: стимуляторы гемопоэза, иммуномодуляторы и т.д. (преимущественно цитокины, гормоны) [22]. Радиозащитные соединения представлены достаточно гетерогенной группой соединений, которые отличаются по структуре, механизму действия и эффективности. Более подробно с основными классами радиозащитных соединений можно ознакомиться в обзорных работах [23–25]. Также следует отметить, что наиболее чувствительны к воздействию ионизирующего излучения актив-



**Рис. 1.** Механизм действия ионизирующего излучения: прямое (ионизация макромолекул) и не прямое воздействие (генерация АФК). Радиозащитная роль пероксиредоксинов – Prx (эндогенных и экзогенных) и глутатионпероксидаз – GPx, которые осуществляются во всех компартаментах клетки, осуществляется через подавление свободнорадикальных реакций (отмечено линией с точкой). Стимулирующий эффект отмечен стрелкой. Опосредованный эффект (стимуляция сигнального каскада, пересечение плазматической мембраны) отмечен пунктирной стрелкой. Представлена реакция радиолитического распада воды, а также основные продукты радиолитического распада органических молекул: липидные радикалы (LOO•, LO•, L•), алкильные радикалы (R•), алкоксильные радикалы (RO•), гидропероксильные радикалы (ROO•) и радикалы белков (P•). Основные субстраты GPx и Prx: липогидропероксиды (LOOH), алкилгидропероксиды (ROOH), пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>). В условиях окислительного стресса 2-Cys Prx (Prx1–4) проявляют шаперонную активность, которая препятствует денатурации и агрегации белков. Повреждения ДНК: ОП – одноцепочечные разрывы, ДР – двуцепочечные разрывы, 8-oxG – 8 оксо-гуанин. ЭТЦ – электрон-транспортная цепь митохондрий. NAD(P)H-оксидазы (NOX), циклооксигеназы (COX), ксантинооксидазы (XO), NO-синтазы (NOS). Отмечены основные сигнальные пути клетки (TLR4/NF-κB, Keap-1/Nrf2, ASK-1/AP-1), которые активируются при действии ионизирующего излучения и на которые влияют Prx и GPx

но делящиеся клетки (эпителиальные, стволовые и эмбриональные), поэтому именно этот тип клеток особенно нуждается в радиозащите. В настоящее время разработка новых эффектив-

ных радиозащитных препаратов, направленных в первую очередь на сохранение этих типов тканей, остаётся важной и актуальной задачей. При этом особый интерес вызывает направление по

созданию радиопротекторов на основе ферментов-антиоксидантов [22], т.к. они отличаются низкой токсичностью и высокой эффективностью (см. далее).

**Роль глутатионпероксидаз в радиозащитном ответе.** В ответ на действие ионизирующего излучения и рост уровня АФК в клетке происходит адаптивная индукция синтеза ферментов-антиоксидантов. В частности, в клетках яичника китайского хомячка (СНО) после облучения наблюдается мощная индукция экспрессии генов супероксиддисмутаза (Mn-SOD, Cu/Zn-SOD) и глутатионпероксидаз (GPx). Суперэкспрессия указанных генов (достигаемая трансфекцией клеток экспрессирующими векторами с соответствующими генами) приводит к росту радиорезистентности клеток. Так, после облучения рентгеновскими лучами дозой 10 Гр выживаемость трансфицированных клеток СНО (с суперэкспрессией GPx) выросла на 40% по сравнению с исходными клетками [26]. Кроме того, в экспериментах с клетками СНО AA8 было обнаружено, что внесение соединений селена в культуральную среду приводило к существенному росту (в 4 раза) активности GPx, увеличению радиорезистентности клеток и снижению уровня радиационно-индуцированных мутаций [27, 28]. В то же время в других экспериментах было показано, что рост экспрессии GPx в клетках лимфобластомы человека (Sup-T1) и китайского хомячка (СНО AA8) приводит к увеличению активности этого фермента в 8 и 30 раз соответственно, но радиорезистентность при этом меняется незначительно [29]. Снижение уровня эндогенных глутатионпероксидаз до 17% (вызванное диетой с дефицитом селена) и глутатиона до 3–4% (вызванное комбинацией ингибиторов бутионинсульфоксимида и диэтилмалеата) снижает радиорезистентность клеток почек мыши примерно в 1,4 раза [28, 30].

Таким образом, глутатионпероксидазы, несомненно, играют важную роль в радиорезистентности клеток животных, которая в первую очередь связана с их антиоксидантной активностью. Для GPx показана высокая пероксидазная активность и наиболее эффективный механизм катализа среди пероксидаз (особенно для селен-содержащих GPx), позволяющий восстанавливать пероксид водорода или органические гидропероксиды до воды или соответствующих спиртов (рис. 1), в широком диапазоне концентраций [31]. Суперэкспрессия GPx позволяет эффективно элиминировать возникшие после облучения гидропероксиды и зачастую приводит к росту радиорезистентности клеток, что особенно характерно для различных форм раковых клеток [32]. Например, в радиорезистентных

клетках глиобластомы человека U251 активность GPx примерно в 4 раза выше, чем в исходных глиальных клетках [33]. Тем не менее роль глутатионпероксидаз в канцерогенезе неоднозначна, т.к. для некоторых изоформ (GPx1, GPx3, GPx4) показана онкосупрессорная, а для других (GPx2) онкогенная роль [32].

**Роль пероксиредоксинов в радиозащитном ответе.** Высокая радиозащитная способность семейства пероксиредоксинов была показана в серии экспериментов на животных и клеточных моделях. Установлено, что при воздействии рентгеновского излучения на кожу крыс происходит рост уровня пероксиредоксинов в клетках [34]. Рентгеновское облучение семенников мыши приводит к многократному усилению экспрессии генов *PRDX1* и *PRDX2* [35]. Кроме того, было показано, что у облучённых мышей значительно возрастает уровень Prx1 и Prx2 в мозгу [36], а в печени и селезёнке значительно возрастает уровень Prx6 [37].

Было обнаружено, что многие линии раковых клеток, обладающие высокой устойчивостью к действию ионизирующего излучения, имеют высокий уровень экспрессии пероксиредоксинов. Например, установлена ведущая роль Prx2 в радиоустойчивости клеток рака прямой кишки (HCT116, Caco-2, T84 и LoVo) и молочной железы (MCF+FIR3) человека [38, 39]. При агрессивной радиорезистентной форме рака мозга (глиобластоме) наблюдается высокий уровень экспрессии *PRDX4*. Значительное повышение уровня Prx6 обнаружено при различных формах рака (мозга, лёгких, молочной железы и т.д.), многие из которых обладают высокой радиоустойчивостью [40].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что подавление экспрессии генов *PRDX1–6* в раковых клетках приводило к потере их радиорезистентности [38, 41–45], что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных мишеней при радиотерапии рака [46]. Так, подавление экспрессии *PRDX2* существенно снижало устойчивость раковых клеток Caco-2 и MCF+FIR3 к действию радиации [38, 39]. Нокдаун *PRDX4* в раковых клетках приводит к повышению чувствительности клеток к действию ионизирующего излучения, подавлению роста и метастазирования опухолей [47]. Нокдаун *PRDX6* подавляет рост клеток (A549 и NCI-H460) и стимулирует апоптоз [48], а нокдаун *PRDX6* в клетках эмбриональных фибробластов мыши 3T3 снижает их устойчивость к действию рентгеновского излучения на 40–50% [49].

Радиозащитное действие эндогенных пероксиредоксинов реализуется благодаря их способности восстанавливать широкий спектр неорга-



нических и органических пероксидов, а также их участию в сигнально-регуляторных путях клетки, опосредованных гидропероксидами и через образование межмолекулярных дисульфидных связей с регуляторными белками [40]. Кроме того, в условиях окислительного стресса 2-Cys пероксиредоксины (Prx1–4) проявляют шаперонную активность, которая препятствует инактивации и агрегации белков, тем самым сохраняя жизненно важные функции клетки [40].

### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Болезни системы кровообращения являются главной причиной смертности от неинфекционных болезней в различных странах. В России её показатели составляют в среднем 55% от общей смертности, при этом в 90% случаев причиной являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт мозга. Известно, что как с морфологической, так и с патогенетической точки зрения решающую роль в формировании ИБС и инсульта играет атеросклероз. К настоящему моменту накоплены многочисленные данные, указывающие на ведущую роль процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) в инициации и развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [50].

**Атеросклероз.** Атеросклероз – хроническое заболевание артерий, сопровождающееся образованием атероматозных бляшек на стенке сосудов, суживающих их просветы и способствующих тромбообразованиям и нарушениям кровотока. Предположение о том, что свободнорадикальные процессы играют важную роль в патогенезе атеросклероза были высказаны ещё в конце 50-х годов прошлого века, тем не менее конкретные данные, подтверждающие увеличение содержания первичных молекулярных продуктов СР-окисления (гидропероксидов) в сосудистой стенке при атерогенезе, были получены лишь через два десятилетия [50, 51]. В настоящее время общепринято, что атеросклероз является свободнорадикальной патологией [52]. Было показано, что активация СР-процессов после тотального облучения мышцей рентгеновским излучением приводит к образованию в сосудах бляшек, подобных атеросклеротическим [53]. Применение антиоксидантов в экспериментальных моделях предотвращало образование атеросклеротических бляшек и снижало риск возникновения заболевания [52]. Одним из ведущих факторов, играющих важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза, является накопление окисленных липопротеинов низкой

плотности (ЛНП). Гиперлипидемия, сопровождающая развитие атеросклероза, создает условия для значительного увеличения содержания субстрата окисления – полиеновых липидов в крови, что неизбежно должно приводить к увеличению скорости их СР-окисления [50, 51]. В работах, выполненных в Кардиологическом центре РАМН, впервые было показано, что в крови и атеросклеротически поврежденной стенке сосудов больных атеросклерозом обнаруживается существенное увеличение содержания молекулярных продуктов СР-окисления – липогидропероксидов, преимущественно 13-гидропероксилинолеата [51]. При детальном анализе методом ВЭЖХ на колонке с хиральной фазой по соотношению стереоизомеров удалось установить, что выявляемые при атеросклерозе LOOH в тканях образуются исключительно в результате неферментативного ПОЛ [50, 51]. Одновременно у больных атеросклерозом было обнаружено снижение активности утилизирующего LOOH фермента – эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GPx), причём в повреждённой при атеросклерозе стенке сосудов также наблюдали уменьшение активности GPx и Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), прогрессирующее с нарастанием степени атеросклеротического повреждения [5]. Было показано, что у больных атеросклерозом ЛНП значительно более окислены, чем частицы ЛНП практически здоровых людей [50]. Окисление ЛНП в плазме крови может происходить как путём многоступенчатой активации различных оксидаз (NAD(P)H-оксидазы, ксантинооксидазы, NO-синтазы, липоксигеназы и миелопероксидазы), так и за счёт автоокисления при катализе ионами металлов переменной валентности на фоне снижения антиоксидантной защиты. Известно, что СР-окисление углеводов протекает двухстадийно, причём на первой стадии образуются первичные молекулярные продукты СР-окисления – нестойкие гидропероксиды, которые подвергаются дальнейшей окислительной деструкции с образованием карбонильных соединений. Таким образом, окислительный стресс при атерогенезе, характеризующийся резким увеличением содержания LOOH в тканях, неизбежно переходит в карбонильный стресс, сопровождающийся накоплением вторичных продуктов ПОЛ, таких как гидроксиноненили и МДА [5]. Альдегидные группы МДА способны легко реагировать с аминогруппами биополимеров (включая нуклеиновые кислоты), вследствие чего МДА может проявлять свойства природного мутагена. МДА также может вызывать модификацию белков, образуя внутри- и межмолекулярные сшивки в их моле-

кулах. В частности, было показано, что МДА способен модифицировать аполипопротеин В-100 частиц ЛНП [5]. Окислительно модифицированные частицы ЛНП, взаимодействуя со скавенджер-рецепторами макрофагов стенки сосудов, эффективно захватываются этими клетками и накапливаются в их липидных вакуолях. Вследствие этого макрофаги превращаются в так называемые «пенистые клетки», образуя липидные кластеры (зоны липоидоза) — первичные предатеросклеротические повреждения стенки сосудов. Было установлено, что ферментативное окисление полиеновых ацилов фосфолипидов наружного слоя частиц ЛНП не вызывает увеличения скорости захвата ЛНП культивируемыми макрофагами, тогда как МДА-модифицированные ЛНП поглощаются этими клетками с экстремально высокой эффективностью. Из этого следует, что ведущую роль в атерогенном повреждении стенки сосудов играют не окисленные ЛНП (обогащённые LOOH-производными фосфолипидов в наружном слое частиц), а частицы ЛНП, включающие МДА-модифицированный апопротеин В-100 [54]. Кроме того, в последние годы стало понятно, что окисленные ЛНП (по всей видимости, карбонил-модифицированные ЛНП) играют важную роль в развитии дисфункции эндотелия [55]. Скавенджер-рецептор эндотелиоцитов LOX-1 может взаимодействовать с частицами окислительно-модифицированных ЛНП, и этот комплекс вызывает экспрессию NAD(P)H-оксидазы, которая генерирует  $O_2^-$ , вызывая повреждение эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов. Следовательно, начальные стадии дисфункции эндотелия сосудов — процесса, играющего ведущую роль в атерогенезе, напрямую зависят от образования окислительно-модифицированных ЛНП. Следует отметить, что широкое использование в последние годы антиатерогенных холестерин-снижающих препаратов из класса ингибиторов  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов) вызывает необходимость дополнительной защиты ЛНП от окисления [19]. Статины ингибируют не только биосинтез холестерина, но и синтез коэнзима Q, восстановленная форма которого защищает наружный фосфолипидный монослой частиц ЛНП от окисления, таким образом, при терапии статинами защита частиц ЛНП от окисления должна быть ослаблена. Увеличение окисляемости ЛНП при терапии статинами было подтверждено нами экспериментально [19], причём дотации коэнзима Q или синтетического фенольного антиоксиданта пробуккола полностью нивелировали негативное действие статинов по индукции СР-окисления

ЛНП *in vivo* [19]. Коэнзим Q, следовательно, играет ведущую роль в защите частиц ЛНП от СР-окисления, причём восстановление образующихся семихинонных радикалов обеспечивается при их взаимодействии с аскорбатом, присутствующим в плазме крови в высокой концентрации [50]. Эта система биорегенерации настолько эффективна, что для обеспечения защиты ЛНП от окисления достаточно присутствия всего нескольких молекул коэнзима Q на частицу липопротеина. Поскольку биорегенерация фенолов осуществляется неферментативно, очевидно, что эта система может участвовать также и в регенерации синтетических фенольных антиоксидантов. Действительно, показано, что в присутствии аскорбиновой кислоты происходит эффективное восстановление радикалов синтетического антиоксиданта пробуккола *in vitro* и *in vivo* [56]. Необходимо подчеркнуть, что, хотя витамин E транспортируется в организме частицами ЛНП, он не участвует в защите ЛНП от окисления, поскольку витамин E (как и другие жирорастворимые витамины) переносится в гидрофобном ядре частицы и не может восстанавливать гидропероксильные радикалы ( $ROO^{\cdot}$ ), образующиеся в полиеновых ацилах фосфолипидов, т.к. окисленные ацилы вследствие увеличения полярности «выдвигаются» в водную фазу [57]. Отсутствие влияния высоких доз введённого витамина E на окисляемость частиц ЛНП *in vivo* подтверждена нами экспериментально [58]. Таким образом, исследования по использованию антиоксидантов (преимущественно витамина E) при атеросклерозе, исходившие из правильной установки о необходимости подавления окислительной модификации ЛНП, не могли увенчаться успехом, и разочарование в результатах этих исследований вполне понятно, поскольку проекты по использованию антиоксидантов были весьма трудоёмкими и затратными [41]. На основании вышеизложенного можно утверждать, что перспективы использования низкомолекулярных фенольных антиоксидантов (включая синтетические) в кардиологии далеко не исчерпаны, однако будущие исследования в этой области должны опираться на теоретические знания об окислительном метаболизме биофенолов в организме.

В конечном итоге  $O_2^-$ -зависимое повреждение эндотелиоцитов провоцирует стимуляцию апоптоза и гибель клеток эндотелия, что, в свою очередь, облегчает проникновение окислительно-модифицированных ЛНП в стенку сосудов, вызывая их предатерогенное (липоидозное) повреждение [55]. Таким образом, можно утверждать, что развитие окислительного и последующего карбонильного стресса при атерогенезе

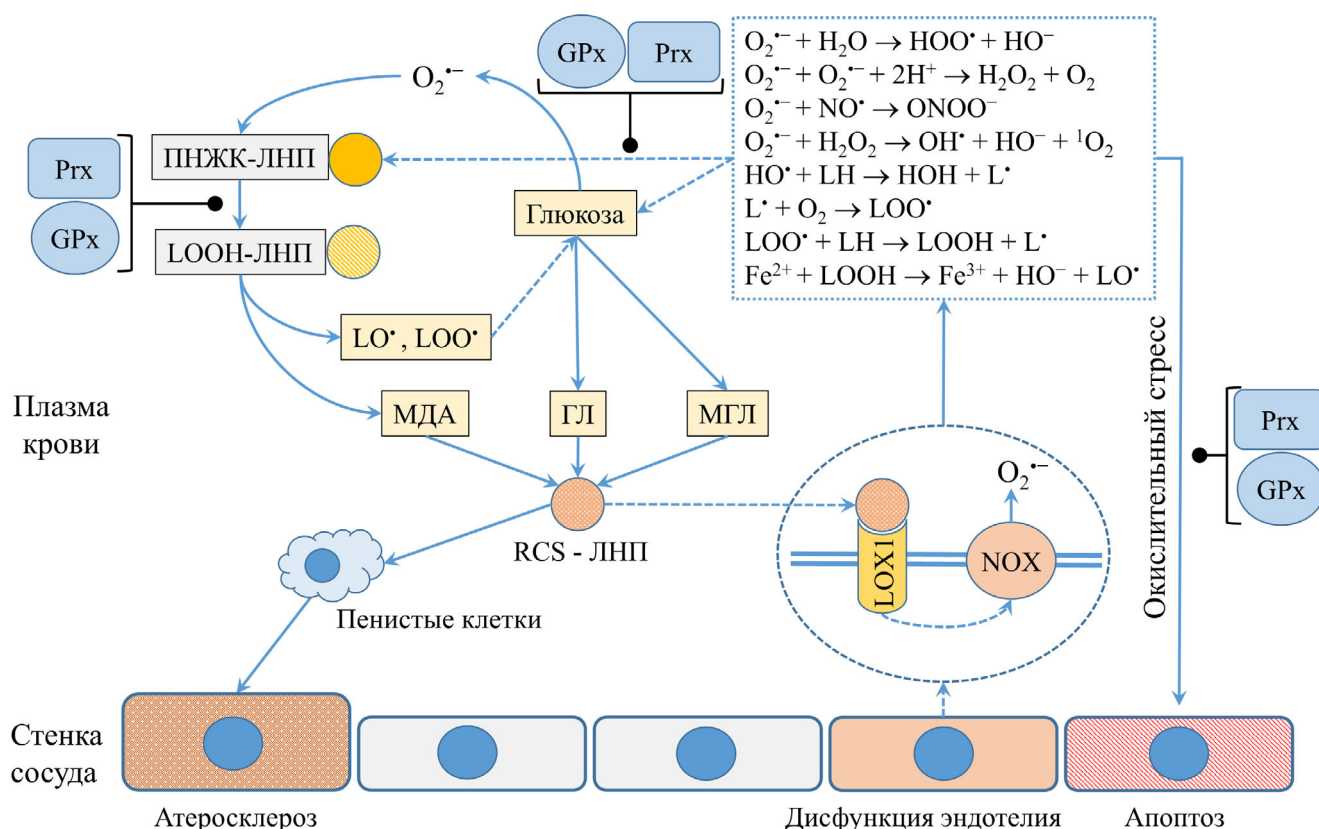


приводит к нарушению сбалансированности процессов образования и утилизации физиологически активных липогидропероксидов и является ключевым фактором, вызывающим предатерогенные повреждения стенки сосудов и последующее формирование атеросклеротических бляшек (рис. 2) [59].

**Роль глутатионпероксидаз в атеросклерозе.** Известно, что основную функцию по нейтрализации липогидропероксидов, являющихся пусковым механизмом атерогенеза, выполняют два семейства пероксидаз: глутатионпероксидазы и пероксиредоксины. Среди глутатионпероксидаз наиболее изученной в отношении атерогенеза является широко распространенная изоформа GPx1. Нарушение экспрессии гена *GPx1* провоцирует повышенную восприимчивость эндотелиоцитов к окислительным агентам. У мышей, нокаутных по *ApoE* и *GPx1*, ускорился процесс

атеросклеротического поражения, в то время как у трансгенных животных с повышенной экспрессией *GPx1* наблюдали улучшение состояния эндотелия [60]. Следует отметить, что активность GPx (как и большинства других ферментов) может ингибироваться дикарбонилами, образуя межмолекулярные сшивки в белках, приводят к конформационным изменениям, что негативно влияет на активность ферментов [61].

**Роль пероксиредоксинов в атеросклерозе.** Вероятно, пероксиредоксины играют ключевую роль в ферментативной антиоксидантной защите эндотелиоцитов, на что указывает их высокий уровень экспрессии, на порядки превосходящий уровень экспрессии других ферментов-антиоксидантов [62]. Показано, что дефицит Prx1 приводит к развитию воспалительных процессов, а также к повреждению сосудов и росту



**Рис. 2.** Механизм развития атеросклероза, роль пероксиредоксинов (Prx) и глутатионпероксидаз (GPx) в этом процессе. Подавление свободнорадикальных реакций под действием Prx и GPx отмечено линией с точкой. Стимулирующий эффект отмечен обычной стрелкой, опосредованный эффект отмечен пунктирной стрелкой. LOX-1 (lectin-type oxidized LDL receptor 1) – рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности; NOX – NAD(P)H-оксидаза; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ЛНП – липопротеины низкой плотности; МДА – малоновый диальдегид; ГЛ – глиоксаль; МГЛ – метилглиоксаль; RCS-ЛНП – карбонил-модифицированные ЛНП. Представлены основные продукты окисления в плазме крови при атеросклерозе под действием супероксидного анион-радикала: гидроксильный радикал (HO•), липоалкильный радикалы (L•), липоксильный радикалы (LO•), липопероксильный радикалы (LOO•) и липогидропероксиды (LOOH), пероксид водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>). GPx и Prx осуществляют восстановление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ONOO<sup>-</sup> и LOOH, тем самым препятствуя развитию окислительного стресса и прогрессированию атеросклероза

тромбообразований [63]. Мыши, нокаутированные по генам *PRDX1* и *ApoE*, имеют более обширные атеросклеротические поражения сосудов, нежели мыши, нокаутированные только по одному гену – *ApoE* [63]. Кроме того, нокаут *PRDX1* приводит к развитию дефектов гладкомышечных клеток сосудов (VSMC) [64]. Недостаток Ptx2 также усугубляет атеросклероз у мышей, нокаутных по *ApoE* [65]. Экстраклеточная форма Ptx4 связывается с поверхностью эндотелиальных клеток (через гепарансульфат) и обеспечивает защиту клеток от внеклеточных АФК. Суперэкспрессия человеческого *PRDX4* у трансгенных мышей, нокаутных по *ApoE*<sup>-/-</sup>, значительно подавляет развитие атеросклероза, препятствует развитию воспаления, окислительного стресса и некротической гибели клеток [66]. Мыши, нокаутные по гену *PRDX6*, имеют значительно большее количество атеросклеротических поражений аорты, чем мыши дикого типа [67, 68]. Таким образом, многие экспериментальные данные указывают на важную антиатерогенную роль Ptx1–6 в клетках эндотелия [69]. Следует также отметить, что пероксиредоксины (как и в случае глутатионпероксидаз) ингибируются низкомолекулярными дикарбонилами [70]. Очевидно, что подавление активности Ptx1–6 ослабляет антиоксидантную защиту эндотелиальных клеток, способствуя прогрессированию окислительного стресса и дальнейшему повреждению эндотелия, приводящему к его дисфункции.

**Диабет.** Диабет – это системное заболевание, связанное с нарушением в обмене углеводов. Диабет 1-го типа (инсулин-зависимый диабет) связан с деструкцией  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, что влечёт за собой недостаточную секрецию инсулина. Диабет 2-го типа (инсулин-независимый диабет) связан с изменением чувствительности клеток к инсулину. Одним из признаков диабета является кетоз и/или ацидоз. В свою очередь, и кетоз, и большая часть случаев развития ацидоза связаны с развитием окислительного стресса [71].

При дефиците инсулина развивается гипергликемия. При гипергликемии существенно повышается концентрация свободной глюкозы в крови и тканях, что приводит к более интенсивному гликированию белков, в первую очередь гемоглобина, альбуминов, коллагена, кристаллинов и апопротеина ЛНП. К наиболее распространённым конечным продуктам гликирования относятся карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин и аргпиримидин [72]. При взаимодействии продуктов гликирования с рецепторами увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, молекул ад-

гезии, факторов роста), которые нарушают функцию эндотелия сосудов.

Кроме того, интенсивное гликирование белков приводит к активации ряда оксидаз (NAD(P)H-оксидазы, глюкооксидазы), в результате чего возрастает продукция CP, АФК и АФА в клетке. На модели аллоксанового диабета, основанной на повышенном генерировании O<sub>2</sub><sup>•-</sup> в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, было установлено, что гипoinsулинемия и гипергликемия у животных в этих условиях непосредственно связаны со свободнорадикальным повреждением и снижением активности Cu/Zn-SOD и GPx. В связи с этим показательно, что у морских свинок (в отличие от крыс, резистентных к действию аллоксана) активность Cu/Zn-SOD и GPx в поджелудочной железе в несколько раз выше, чем у крыс. Вместе с тем индукция синтеза Cu/Zn-SOD и GPx в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы крыс делает этих животных резистентными к действию аллоксана, подобно морским свинкам [73]. Рост уровня окислительных процессов, подавление активности антиоксидантных ферментов, приводит к развитию окислительного стресса, который снижает эффективность сигнально-регуляторной функции инсулина, что способствует ещё большему росту уровня глюкозы в крови. При диабете наблюдается увеличение окислительной модификации ЛНП, что происходит вследствие соокисления глюкозы с полиеновыми липидами, которое сопровождается образованием O<sub>2</sub><sup>•-</sup> и липидных радикалов. Кроме того, у больных диабетом происходит увеличение окислительной деструкции молекул ДНК, характеризующееся уменьшением длины теломер в ядерных клетках крови с одновременным увеличением уровня конечного продукта окислительного катаболизма ДНК – 8-гидроксигуанина, в крови и моче, что сопряжено со вторичной индукцией окислительного стресса у этих больных [59].

Активация окислительных процессов приводит к интенсификации ПОЛ и автоокислению сахаров, что способствует росту уровня дикарбониллов (МДА, глиоксаля и метилглиоксаля) и развитию карбонильного стресса. Диабетическая гипергликемия сопровождается интенсификацией автоокисления глюкозы, в результате чего образуется дикарбонил – глиоксаль (гомолог МДА). Активация гликолиза при гипергликемии приводит к накоплению триозофосфатов, при ферментативном превращении которых образуется изомер МДА – метилглиоксаль [74]. Кроме того, свободные радикалы, образующиеся при разложении органических гидропероксидов могут индуцировать неферментативное образование метилглиоксаля при ради-

кальной атаке промежуточных продуктов гликолиза — фосфорилированных производных глюкозы [75]. У больных сахарным диабетом 2-го типа обнаруживается значительное увеличение глиоксала и метилглиоксала в плазме крови. Эти дикарбонилы, подобно МДА, могут вызывать модификацию апопротеина В-100 ЛНП, которая опознаётся скавенджер-рецепторами макрофагов и тем самым индуцирует накопление ЛНП в стенке сосудов с последующим развитием липидозных повреждений. Метформин, применяемый сегодня при терапии сахарного диабета 2-го типа, позволяет существенно снизить уровень окисления и карбонильной модификации ЛНП [5]. Метформин относится к бигуанидам, т.е. его структура включает две гуанидиновых группы ( $\text{H}_2\text{N}(\text{NH})\text{C}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ), которые «охотно» атакуются глиоксалем/метилглиоксалем с образованием гуанидин-дикарбонильных продуктов, благодаря чему концентрация свободных карбониллов в крови снижается.

Известно, что МДА, глиоксаль и метилглиоксаль легко проникают через мембрану клеток и способны ингибировать внутриклеточные антиоксидантные ферменты. Примечательно, что глиоксаль и метилглиоксаль, накапливающиеся при диабетической гипергликемии, являются более эффективными ингибиторами большинства антиоксидантных ферментов по сравнению с МДА [75]. Интересно, что несмотря на структурное сходство МДА, глиоксаль и метилглиоксаль оказывают разное влияние на физико-химические характеристики белков. Например, метилглиоксаль в большей степени, чем глиоксаль и другие карбонильные соединения, влияет на кинетические параметры катализируемой GPx реакции восстановления пероксида водорода. Было показано, что при взаимодействии аминокислот и белков с метилглиоксалем образуется супероксидный радикал и другие СР-интермедиаты, которые могут усиливать модифицирующее действие метилглиоксала. По-видимому, основное ингибирующее действие дикарбониллов на ферменты связано с модификацией структуры белков. В результате взаимодействия дикарбониллов с аминокислотными группами белков (реакция Майяра) образуются межмолекулярные сшивки, меняющие конформацию и нативную структуру ферментов. Благодаря этим свойствам активные карбонильные соединения (RCS) по сравнению с гидропероксидами являются более сильными модификаторами. Было показано, что у больных сахарным диабетом 2-го типа наблюдается резкое падение активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов: каталазы, Cu/Zn-SOD и GPx [76], причём при терапии с использованием метфор-

мина активность эритроцитарной Cu/Zn-SOD значительно возрастала [77].

**Роль глутатионпероксидаз в диабете.** Несомненно, глутатионпероксидазы являются важнейшими антиоксидантами, однако их роль в диабете неоднозначна. Например, нокаут GPx1 у мышей вызывает диабетоподобный фенотип 1-го типа, в то время как его суперэкспрессия приводит к фенотипу диабета 2-го типа [78]. В другом исследовании было показано, что повышенный уровень GPx1 препятствует патологическому ремоделингу левого желудочка, вызванному диабетом [79]. Недостаток GPx3 ассоциирован с ростом уровня пероксидов в крови и снижением сигнальной функции инсулина [78]. У трансгенных мышей с суперэкспрессией GPx4 (в 2–3 раза выше нормы) наблюдался рост устойчивости  $\beta$ -клеток к длительным повышениям уровня свободных жирных кислот в крови, вызывающим поражение поджелудочной железы [80].

**Роль пероксиредоксинов в диабете.** Совсем недавно было показано, что Prx1 является важнейшим антиоксидантным ферментом  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Нокаут гена PRDX1 с помощью короткой интерферирующей РНК (siRNA) или ингибирование фермента Prx1 с помощью коноидина А увеличивало чувствительность  $\beta$ -клеток к действию  $\text{H}_2\text{O}_2$  и пероксинитрита. Напротив, суперэкспрессия PRDX1 увеличивала резистентность  $\beta$ -клеток крыс к окислительному стрессу [81]. Суперэкспрессия PRDX4 также увеличивала выживаемость  $\beta$ -клеток у трансгенных мышей, нормализовала морфофункциональное состояние поджелудочной железы в ответ на действие стрептозотцина, часто используемого для моделирования диабета у животных [82]. У нокаутных по гену PRDX6 мышей развивался фенотип, сходный с ранней стадией диабета, вызванный как сниженной глюкозозависимой секрецией инсулина, так и повышенной инсулинорезистентностью. Нарушение сигнализации инсулина у таких мутантных животных приводило к снижению поглощения глюкозы мышцами, наблюдались морфологические и ультраструктурные изменения островков Лангерганса, печени, а также рост ПОЛ и уровня провоспалительных цитокинов в тканях [83].

**Общность диабета и атеросклероза.** Нарушения углеводного обмена при диабете могут стимулировать развитие карбонильного стресса и интенсификацию атерогенной модификации ЛНП. Это объясняет известный факт прогрессирования атеросклероза при наличии диабета, причём, в соответствии с полученными нами данными, можно высказать гипотезу о едином молекулярном механизме повреждения

стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете с участием карбонил-модифицированных ЛНП. Следовательно, молекулярный механизм повреждения стенки сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете сходен и состоит в увеличении окислительной модификации ЛНП, вызванной низкомолекулярными карбонильными продуктами СР-окисления липидов при атеросклерозе или автоокисления молекул глюкозы при сахарном диабете (рис. 2). Таким образом, выдвигаемая нами гипотеза удовлетворительно объясняет возможность индукции атерогенеза при диабете, а также тот факт, что наличие диабета сильно увеличивает риск возникновения атеросклероза [74].

Приведённые данные позволяют полагать, что образование окислительно-модифицированных ЛНП является ключевым фактором атерогенеза и дисфункции эндотелия – процессов, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза и диабета. Антиоксидантная терапия, как способ противодействия развитию окислительного стресса у диабетических пациентов, была предложена более десяти лет назад. Однако опыт показывает, что классические антиоксиданты (типа витаминов Е и С) недостаточно эффективны для нейтрализации окислительных процессов у больных диабетом [71]. Очевидно, что необходимо применение препаратов, способных нейтрализовать не только окислительный, но и карбонильный стресс.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФЕРМЕНТОВ-АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Вышеописанные свободнорадикальные патологии, несмотря на различия в клинических проявлениях, имеют общий механизм инициации – активация СР-процессов и последующее развитие окислительного стресса. После понимания механизмов развития окислительного стресса, начиная с 50-х годов XX века начались активные работы по созданию препаратов антиоксидантного действия. На сегодняшний день изучено несколько тысяч соединений как природного, так и синтетического происхождения, обладающих антиоксидантной активностью [24, 25, 84]. Низкомолекулярные препараты антиоксидантного действия широко используются в современной медицине. Однако они не всегда эффективны, что связано с их быстрой инактивацией, т.к. прореагировав с АФК, они зачастую необратимо окисляются и исключаются из пула антиоксидантов. Такие свойства низкомолекулярных антиоксидантов требуют их применения

в высоких концентрациях, что также не всегда возможно из-за проявления токсичных свойств в этих дозах [25, 84, 85]. Более того, некоторые из низкомолекулярных антиоксидантов (например, аскорбиновая кислота) в определённых условиях (гипероксия, присутствие ионов металлов переменной валентности и т.д.) могут проявлять прооксидантную функцию или же, прореагировав с первичными радикалами, превратиться во вторичный радикал. Ферменты лишены такого недостатка, например, одна молекула каталазы способна восстановить несколько миллионов молекул  $H_2O_2$  за 1 мин, не теряя своих каталитических свойств. Кроме того, ферменты не обладают цитотоксичностью, как большинство низкомолекулярных соединений (особенно синтетического происхождения) [25, 84, 85]. В этой связи создание терапевтических препаратов антиоксидантного действия на основе ферментов представляется перспективным направлением. Ранее мы рассматривали основные типы ферментов-антиоксидантов в организме млекопитающих: супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), тиоредоксины (Trx), глутатионпероксидазы (GPx), глутатион-S-трансферазы (GST), пероксиредоксины (Prx) и др. [86]. Мы отмечали, что восстановление гидропероксидов с участием ферментов-пероксидаз может играть ключевую роль в предотвращении окислительного стресса, поскольку гидропероксиды ( $H_2O_2$ , ROOH) при их разложении (гомолизе) служат основными источниками активных свободных радикалов ( $HO\cdot$ ,  $RO\cdot$ ), способных инициировать/продолжить цепную СР-окисление биомолекул, тем самым усиливая окислительный стресс [86]. В настоящее время с практической точки зрения наибольший интерес вызывают супероксиддисмутаза (восстанавливающие супероксидный анион-радикал:  $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ ), а также каталаза (восстанавливающая пероксид водорода:  $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ) и другие пероксидазы, способные восстанавливать органические и неорганические гидропероксиды ( $ROOH + 2R'SH \rightarrow ROH + R'SSR' + H_2O$ ) [86].

**Супероксиддисмутаза и их производные.** После открытия McCord и Fridovich [87] в 1969 г. нового класса ферментов – супероксиддисмутаза, и понимания их важной антиоксидантной функции, начались работы по их использованию в качестве антиоксидантных агентов. Уже спустя 5 лет после открытия SOD была проведена первая работа, посвящённая исследованию радиозащитных свойств Cu/Zn-SOD из эритроцитов быка. Внутривенное введение супероксиддисмутаза (Mn-SOD, Cu/Zn-SOD) до воздействия радиации уменьшает уровень радиационных

повреждений геномной ДНК, защищает клетки костного мозга, снижает степень поражения слизистых и способствует росту выживаемости животных [25]. Внутривентрикулярное введение мышам рекомбинантной Mn-SOD человека (в дозе 0,08 мг/кг) защищает животных от летальных доз радиации. Более того, рекомбинантная Mn-SOD защищает нормальные клетки от радиации, но радиосенсибилизирует раковые, что может найти применение в лучевой терапии рака [88]. Подкожное введение рекомбинантной Mn-SOD эффективно защищает клетки мозга от действия гамма-излучения и потока нейтронов, имитирующих уровни излучения, которым могут подвергаться космонавты во время длительных миссий в дальний космос. Нейропротекторный эффект рекомбинантной Mn-SOD, помимо антиоксидантного действия, обусловлен активацией сфингомиелиназы (SMase) [89]. Кроме того, была показана нефропротекторная активность рекомбинантной Mn-SOD человека на животной модели острого почечного поражения, что проявлялось в сохранении их нормального морфофункционального состояния [90]. Рекомбинантная Cu/Zn-содержащая супероксиддисмутаза человека (SOD3), применяется в настоящее время в качестве лекарственного препарата (глазных капель и раствора для инфузий) при открытоугольной глаукоме, аденовирусном поражении глаз и вторичных кератопатиях, а также в комплексной профилактике развития интраоперационных осложнений при эндопротезировании крупных суставов. Применение рекомбинантной SOD3 человека подавляет СР-процессы, окисление белков и липидов, нормализует окислительно-восстановительный статус тканей и предупреждает гибель клеток [91].

Несмотря на важную антиоксидантную роль супероксиддисмутаза, у этих ферментов есть существенное ограничение, связанное с тем, что они нейтрализуют только супероксидный анион-радикал, тогда как в общем пуле АФК/АФА при окислительном стрессе значительная часть представлена гидропероксидами, которые супероксиддисмутаза не способна нейтрализовать. Это побудило исследователей модифицировать SOD с целью расширения её субстратной специфичности путём химической сшивки SOD с пероксидазами. Например, были получены конъюгаты Cu/Zn-SOD дрожжей и Mn-SOD *Escherichia coli* с каталазой быка, которые сохраняли как пероксидазную, так и супероксиддисмутазную активности [92]. Были получены химические конъюгаты супероксиддисмутаза и каталазы из печени быка, которые обладали высокой терапевтической активностью [93]. Известно,

что химическая сшивка белков происходит случайным образом, что может приводить к экранированию активных центров ферментов и снижению их активности; для решения этой проблемы были получены химерные рекомбинантные белки. Например, был получен химерный фермент (Mn-SOD-VHb), совмещающий в себе человеческую Mn-SOD и бактериальный гемоглобин (VHb) грамотрицательных аэробных бактерий рода *Vitreoscilla* [95]; химерный рекомбинантный белок, совмещающий в себе человеческую глутатионпероксидазу GPx-1 и супероксиддисмутаза SOD термофильного глубоководного червя *Alvinella pompejana* [96]; а также рекомбинантный химерный белок PSH, состоящий из Prx6 человека и Mn-SOD *E. coli* [95]. Благодаря широкой субстратной специфичности химерные антиоксидантные ферменты демонстрируют высокий терапевтический потенциал, что делает их весьма привлекательными в практическом применении.

**Пероксиредоксины и их производные.** Ранее мы отмечали важную роль пероксиредоксинов в нейтрализации окислительного стресса при различных СР-патологиях. Мы предположили, что применение экзогенных пероксиредоксинов позволит существенно скорректировать течение болезней, связанных с окислительным стрессом. Проведено исследование радиозащитного действия рекомбинантных пероксиредоксинов (Prx1, Prx2, Prx6 и химерного белка PSH) на модели тотального облучения мышей сублетальными и летальными дозами (5–11 Гр) рентгеновского излучения. Внутривенное введение животных рекомбинантных пероксиредоксинов и их модифицированных форм незадолго до облучения существенно снижает костномозговой (лейкопения и тромбопения) и кишечный (поражение слизистой) синдромы острой лучевой болезни [97, 98]. Фактор изменения дозы для рекомбинантных пероксиредоксинов равен примерно 1,3–1,4, что является хорошим показателем для природных субстанций [22, 98–101]. Важно отметить, что радиозащитный эффект проявляла даже мутантная форма пероксиредоксина, не обладающая пероксидазной активностью (Prx6-C47S), что обусловлено сигнально-регуляторной функцией белка. Показано, что радиозащитный эффект пероксиредоксинов может быть опосредован стимуляцией Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и активацией NF-κB, фосфорилированного по Ser536 [49], что приводит к реализации антиапоптотического эффекта. Кроме того, было показано, что экзогенный Prx6 может проникать в клетки ЗТЗ (по-видимому, благодаря фосфолипазной активности iPLA2), тем самым повышая их антиоксидант-

ный статус и непосредственно оказывая влияние на сигнально-регуляторные пути клетки [49]. На рис. 1 представлены основные сигнальные пути клетки (TLR4/NF- $\kappa$ B, ASK-1/AP-1, KEAP-1/Nrf2), в которые может быть вовлечён экзогенный Ргхб. Следует отметить, что эти сигнальные каскады тесно связаны друг с другом. Несмотря на то что транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B, Nrf2 и AP-1 регулируют различные процессы клетки и их активация приводит к разным последствиям, они зачастую активируются одними и теми же стимулами. Во многих исследованиях было показано, что эти транскрипционные факторы могут как взаимно подавлять, так и активировать друг друга [102]. Например, экспрессия многих генов требует одновременного присутствия AP-1 и NF- $\kappa$ B [103]. По-видимому, в зависимости от физиологического состояния клетки и уровня внутриклеточных СР-повреждений, клетка определяет, какой из сигнальных путей будет преобладать. Причём в этом процессе важную роль играют пероксиредоксины в качестве редокс-переключателей [40]. Введение экзогенного Ргхб корректирует окислительно-восстановительный статус клетки, а также направляет её по сигнально-регуляторному пути, опосредованному NF- $\kappa$ B, что в комплексе приводит к подавлению апоптоза и выживанию клетки в условиях окислительного стресса [49].

Совсем недавно нами были проведены эксперименты по исследованию противодиабетического действия пероксиредоксинов на мышах (модель аллоксан-индуцированного диабета) и  $\beta$ -клетках инсулиномы крысы (модель гипергликемии) [104, 105]. Было установлено, что введение рекомбинантного Ргхб вызывает снижение уровня АФК и защищает  $\beta$ -клетки RIN-m5F от гипергликемии, снижая их гибель по сравнению с контролем в несколько раз. Более того, экзогенный Ргхб стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками, что, вероятно, обусловлено регуляцией активности сигнального каскада NF- $\kappa$ B, в частности, через активацию фосфорилирования RelA/p65 по Ser536 (по аналогии с TLR4-опосредованным радиозащитным действием Ргхб). Было показано, что экзогенный Ргхб предотвращает гипергликемию, снижает уровень смертности, восстанавливает нормальный профиль цитокинов в плазме крови, подавляет апоптоз клеток селезёнки и снижает разрушение  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса у мышей с тяжёлой формой диабета, индуцированного аллоксаном [104, 105].

Кроме того, внутривенное введение пероксиредоксинов и их модифицированных форм перед ишемически-реперфузионным пораже-

нием сердца [106, 107], кишечника [108, 109] и почек [110, 111] увеличивает выживаемость животных, подавляет окислительные процессы и способствует сохранению морфофункционального состояния ишемизированных тканей на стадии реперфузии. Помимо нейтрализации гидропероксидов, экзогенные пероксиредоксины вызывают индукцию экспрессии NO-синтаз (eNOS, iNOS) в ишемизированных тканях и последующий рост уровня NO в крови, что приводит к вазодилатации сосудов, подавлению тромбообразования и быстрой нормализации микроциркуляции кровотока при ишемии-реперфузии [108, 109].

**Перспективы применения ферментов-антиоксидантов.** Основными недостатками препаратов на основе ферментов-антиоксидантов является их ограниченная биодоступность и недостаточная стабильность. В настоящее время с помощью генно-инженерных и биохимических методов активно ведутся работы по устранению этих проблем. Например, инкапсуляция ферментов в наночастицы, гидрогели или липосомы позволяет увеличить время их действия, а также защитить белки от деградации [112]. Помимо инкапсуляции, эффективным способом доставки ферментов является их сорбция на поверхности наночастиц, которые сами могут служить терапевтическими агентами [113]. Например, сорбция каталазы и Cu/Zn-SOD на поверхности наночастиц диоксида церия (CeO<sub>2</sub>) позволила получить частицы с большим антиоксидантным потенциалом, чем при использовании ферментов по отдельности [114]. Стабилизация ферментов и пролонгирование времени их действия (циркуляции в организме) достигается благодаря конъюгированию ферментов с полиэтиленгликолем (ПЭГ) или сахарами (галактозой или маннозой). Было показано, что конъюгирование каталазы с ПЭГ практически не оказывает влияния на её активность, но при этом увеличивает время её выведения из кровотока (спустя 60 мин после введения модифицированной каталазы её уровень в крови примерно в 2 раза выше, чем исходного фермента) и в 3–4 раза увеличивает устойчивость конъюгата к действию протеаз, что позволяет достичь большего терапевтического эффекта [115].

Эффективность терапевтического действия антиоксидантного фермента зависит от его способности достигать места образования СР или АФК/АФА и длительности его нахождения в этом месте. Имобилизация супероксиддисмутазы и каталазы на суперпарамагнитных наночастицах оксида железа (SPION) размером около 400 нм, последующее введение в организм и удержание с помощью внешнего магнитного

поля в зоне поражения позволяет значительно повысить терапевтическую активность этих антиоксидантных ферментов. Конъюгация SOD и каталазы с частицами SPION незначительно влияет на ферментативную активность, что позволяет надеяться на возможность применения подобного подхода для широкого спектра ферментов [116].

Для адресной доставки антиоксидантных ферментов также используется генно-инженерный подход, позволяющий получать ферменты с РТД-пептидами (РТД – protein transduction domain), которые обеспечивают проникновение белка через плазматическую мембрану клетки. Например, таким образом были получены РТД-модифицированные пероксиредоксины [117, 118]. Следует отметить, что некоторые пероксиредоксины способны проникать в клетки без РТД-пептидов. Нами было обнаружено, что введение рекомбинантного Ргхб в культуру

клеток эмбриональных фибробластов 3Т3 приводит к частичному проникновению белка в клетки [49]. Таким образом, благодаря своим уникальным антиоксидантным и сигнально-регуляторным свойствам Ргхб является перспективным объектом исследования при разработке препаратов на основе ферментов-антиоксидантов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 19-04-00080 и 20-34-70037).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ланкин В. З., Тихазе А. К. (2016) Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета, *Кардиология*, **56**, 97-105.
2. Forman, H. J., Zhang, H. (2021) Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **20**, 689-709, doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
3. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017) Oxidative stress, *Annu. Rev. Biochem.*, **86**, 715-748, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
4. Sies, H., and Jones, D. P. (2020) Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 363-383, doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.
5. Ланкин, В. З., Тихазе, А. К., Капел'ко, В. И., Шепел'кова, Г. С., Шумаев, К. В., et al. (2007) Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress, *Biochemistry (Moscow)*, **72**, 1081-1090, doi: 10.1134/s0006297907100069.
6. Altomare, A., Baron, G., Gianazza, E., Banfi, C., Carini, M., and Aldini, G. (2021) Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms as an index of lipid peroxidation: limits and perspectives, *Redox Biol.*, **42**, 101899, doi: 10.1016/j.redox.2021.101899.
7. Anderson, M. M., Hazen, S. L., Hsu, F. F., Heinecke, J. W. (1997) Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to convert hydroxyamino acids into glycolaldehyde, 2-hydroxypropanal, and acrolein: a mechanism for the generation of highly reactive  $\alpha$ -hydroxy and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes by phagocytes at sites of inflammation, *J. Clin. Invest.*, **99**, 424-432, doi: 10.1172/JCI119176
8. Talukdar, D., Chaudhuri, B. S., Ray, M., and Ray, S. (2009) Critical evaluation of toxic versus beneficial effects of methylglyoxal, *Biochemistry (Moscow)*, **74**, 1059-1069, doi: 10.1134/s0006297909100010.
9. Król, M., Kepinska, M. (2020) Human nitric oxide synthase – its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 56, doi: 10.3390/ijms22010056.
10. Augusto, O., Bonini, M. G., Amanso, A. M., Linares, E., Santos, C. C. X., and De Menezes, S. L. (2002) Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology, *Free Radic. Biol. Med.*, **32**, 841-859, doi: 10.1016/s0891-5849(02)00786-4.
11. Aicardo, A., Martinez, D. M., Campolo, N., Bartesaghi, S., and Radi, R. (2016) Biochemistry of nitric oxide and peroxynitrite: sources, targets and biological implications, *Biochem. Oxid. Stress*, 49-77, doi: 10.1007/978-3-319-45865-6\_5.
12. Gupta, D., Harish, B., Kissner, R., and Koppenol, W. H. (2009) Peroxynitrate is formed rapidly during decomposition of peroxynitrite at neutral pH, *Dalt. Trans.*, **29**, 5730-5736, doi: 10.1039/b905535e.
13. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., and Periyasamy, L. (2015) Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases, *Ind. J. Clin. Biochem.*, **30**, 11-26, doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.
14. Xue, Q., Yan, Y., Zhang, R., and Xiong, H. (2018) Regulation of iNOS on immune cells and its role in diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3805, doi: 10.3390/ijms19123805.
15. Radi, R. (2013) Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant, *J. Biol. Chem.*, **288**, 26464-26472, doi: 10.1074/jbc.R113.472936.
16. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. (2004) *Радиобиология человека и животных*, Высшая школа, Москва.
17. Mu, H., Sun, J., Li, L., Yin, J., Hu, N., et al. (2018) Ionizing radiation exposure: hazards, prevention, and biomarker screening, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **25**, 15294-15306, doi: 10.1007/s11356-018-2097-9.
18. Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., Dwyer, P., and Fenn, W. O. (1954) Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common, *Science*, **119**, 623-626, doi: 10.1126/science.119.3097.623.
19. Bernheim, F. (1963) Biochemical implications of pro-oxidants and antioxidants, *Radiat. Res.*, **Suppl 3**, 17-32.
20. Ward, J.F. (1988) DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of for-



- mation, and reparability, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **35**, 95-125, doi: 10.1016/s0079-6603(08)60611-x.
21. Dong, S., Lyu, X., Yuan, S., Wang, S., Li, W., et al. (2020) Oxidative stress: a critical hint in ionizing radiation induced pyroptosis, *Radiat. Med. Prot.*, **1**, 179-185, doi: 10.1016/j.radmp.2020.10.001.
  22. Sharapov, M. G., Novoselov, V. I., and Gudkov, S. V. (2019) Radioprotective role of peroxiredoxin 6, *Antioxidants (Basel)*, **8**, 15, doi: 10.3390/antiox8010015.
  23. Vasin, M. V., and Ushakov, I. B. (2020) Radiomodulators as agents of biological protection against oxidative stress under the influence of ionizing radiation, *Biol. Bull. Rev.*, **10**, 251-265, doi: 10.1134/S2079086420040106.
  24. Legeza, V. I., Grebenyuk, A. N., and Drachev, I. S. (2019) Radiomitigators: classification, pharmacological properties, and application prospects, *Biol. Bull.*, **46**, 1625-1632, doi: 10.1134/S1062359019120045.
  25. Gudkov, S. V., Popova, N. R., and Bruskov, V. I. (2015) Radioprotective substances: history, trends and prospects, *Biophysics*, **60**, 659-667, doi: 10.1134/S0006350915040120.
  26. Sun, J., Chen, Y., Li, M., and Ge, Z. (1998) Role of antioxidant enzymes on ionizing radiation resistance, *Free Radic. Biol. Med.*, **24**, 586-593, doi: 10.1016/s0891-5849(97)00291-8.
  27. Diamond, A. M., Murray, J. L., Dale, P., Tritz, R., Sandstrom, P. A., and Grdina, D. J. (1995) Effects of selenium on glutathione peroxidase activity and radioprotection in mammalian cells, *Radiat. Oncol. Invest.*, **3**, 383-386.
  28. Verma, P., Kunwar, A., Arai, K., Iwaoka, M., and Priyadarsini, K. I. (2018) Mechanism of radioprotection by dihydroxy-1-selenolane (DHS): effect of fatty acid conjugation and role of glutathione peroxidase (GPx), *Biochimie*, **144**, 122-133, doi: 10.1016/j.biochi.2017.10.021.
  29. Mansur, D. B., Kataoka, Y., Grdina, D. J., Diamond, A. M. (2001) Radiosensitivity of mammalian cell lines engineered to overexpress cytosolic glutathione peroxidase, *Radiat. Res.*, **155**, 536-542, doi: 10.1667/0033-7587(2001)155[0536:romcle]2.0.co;2.
  30. Stevens, G. N., Joiner, M. C., Joiner, B., Johns, H., and Stratford, M. R. (1989) Role of glutathione peroxidase in the radiation response of mouse kidney, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **16**, 1213-1217, doi: 10.1016/0360-3016(89)90286-1.
  31. Toppo, S., Flohé, L., Ursini, F., Vanin, S., and Maiorino, M. (2009) Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **1790**, 1486-1500, doi: 10.1016/j.bbagen.2009.04.007.
  32. Jiao, Y., Wang, Y., Guo, S., and Wang, G. (2017) Glutathione peroxidases as oncotargets, *Oncotarget*, **8**, 80093-80102, doi: 10.18632/oncotarget.20278.
  33. Lee, H. C., Kim, D. W., Jung, K. Y., Park, I. C., Park, M. J., et al. (2004) Increased expression of antioxidant enzymes in radioresistant variant from U251 human glioblastoma cell line, *Int. J. Mol. Med.*, **13**, 883-887.
  34. Zhang, S., Wang, W., Gu, Q., Xue, J., Cao, H., et al. (2014) Protein and miRNA profiling of radiation-induced skin injury in rats: the protective role of peroxiredoxin-6 against ionizing radiation, *Free Radic. Biol. Med.*, **69**, 96-107, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.019.
  35. Lee, K., Park, J. S., Kim, Y. J., Soo Lee, Y., Sook Hwang, T., et al. (2002) Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their up-regulation by radiation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **296**, 337-342, doi: 10.1016/s0006-291x(02)00801-x.
  36. Miura, Y., Kano, M., Yamada, M., Nishine, T., Urano, S., et al. (2007) Proteomic study on X-irradiation-responsive proteins and ageing: search for responsible proteins for radiation adaptive response, *J. Biochem.*, **142**, 145-155, doi: 10.1093/jb/mvml118.
  37. An, J. H., Seong, J. S., Proteomics, R., and Radiosusceptibility, A. (2006) Proteomics analysis of apoptosis-regulating proteins in tissues with different radiosensitivity, *J. Radiat. Res.*, **47**, 147-155, doi: 10.1269/jrr.47.147.
  38. Cerda, M.B., Lloyd, R., Batalla, M., Giannoni, F., Casal, M., and Policastro, L. (2017) Silencing peroxiredoxin-2 sensitizes human colorectal cancer cells to ionizing radiation and oxaliplatin, *Cancer Lett.*, **388**, 312-319, doi: 10.1016/j.canlet.2016.12.009.
  39. Diaz, A.J.G., Tamae, D., Yen, Y., Li, J., and Wang, T. (2013) Enhanced radiation response in radioresistant MCF-7 cells by targeting peroxiredoxin II, *Breast Cancer Targets Ther.*, **5**, 87-101, doi: 10.2147/BCTT.S51378.
  40. Sharapov, M. G., and Novoselov, V. I. (2019) Catalytic and signaling role of peroxiredoxins in carcinogenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 79-100, doi: 10.1134/S0006297919020019.
  41. Chen, M.-F., Keng, P. C., Shau, H., Wu, C.-T., Hu, Y.-C., et al. (2006) Inhibition of lung tumor growth and augmentation of radiosensitivity by decreasing peroxiredoxin I expression, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **64**, 581-591, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.012.
  42. Li, G., Xie, B., Li, X., Chen, Y., Xu, Y., et al. (2015) Downregulation of peroxiredoxin-1 by  $\beta$ -elemene enhances the radiosensitivity of lung adenocarcinoma xenografts, *Oncol. Rep.*, **33**, 1427-1433, doi: 10.3892/or.2015.3732.
  43. Kwee, J. K. (2014) A paradoxical chemoresistance and tumor suppressive role of antioxidant in solid cancer cells: a strange case of Dr. Jekyll and Mr. Hyde, *Biomed Res. Int.*, **2014**, 209845, doi: 10.1155/2014/209845.
  44. Song, I.-S., Kim, H.-K., Jeong, S.-H., Lee, S.-R., Kim, N., et al. (2011) Mitochondrial peroxiredoxin III is a potential target for cancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 7163-7185, doi: 10.3390/ijms12107163.
  45. Chen, W. C., McBride, W. H., Iwamoto, K. S., Barber, C. L., Wang, C. C., et al. (2002) Induction of radioprotective peroxiredoxin-I by ionizing irradiation, *J. Neurosci. Res.*, **70**, 794-798, doi: 10.1002/jnr.10435.
  46. Zhang, B., Wang, Y., and Su, Y. (2009) Peroxiredoxins, a novel target in cancer radiotherapy, *Cancer Lett.*, **286**, 154-160, doi: 10.1016/j.canlet.2009.04.043.
  47. Jia, W., Chen, P., and Cheng, Y. (2019) PRDX4 and its roles in various cancers, *Technol. Cancer Res. Treat.*, **18**, 1533033819864313, doi: 10.1177/1533033819864313.
  48. Ho, J. N., Lee, S. B., Lee, S. S., Yoon, S. H., Kang, G. Y., et al. (2010) Phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6 promotes invasion and metastasis of lung cancer cells, *Mol. Cancer Ther.*, **9**, 825-832, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0904.
  49. Sharapov, M. G., Glushkova, O. V., Parfenyuk, S. B., Gudkov, S. V., Lunin, S. M., and Novoselova, E. G. (2021) The role of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling in the radioprotective effects of exogenous Prdx6, *Arch. Biochem. Biophys.*, **702**, 108830, doi: 10.1016/j.abb.2021.108830.
  50. Lankin, V. Z., and Tikhaze, A. K. (2016) Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: a personal look back on 50 years of research, *Curr. Aging Sci.*, **10**, 18-25, doi: 10.2174/1874609809666160926142640.
  51. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K. (2003) *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam.
  52. Mushenkova, N. V., Bezsonov, E. E., Orekhova, V. A., Popkova, T. V., Starodubova, A. V., and Orekhov, A. N. (2021) Recognition of oxidized lipids by macrophages and

- its role in atherosclerosis development, *Biomedicines*, **9**, 915, doi: 10.3390/biomedicines9080915.
53. Tribble, D. L., Barcellos-Hoff, M. H., Chu, B. M., and Gong, E. L. (1999) Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **19**, 1387-1392, doi: 10.1161/01.atv.19.6.1387.
  54. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Kumskova, E. M. (2012) Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low density lipoprotein, *Mol. Cell. Biochem.*, **365**, 93-98, doi: 10.1007/s11010-012-1247-5.
  55. Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., and Bobryshev, Y. V. (2016) LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis, *Cell. Physiol. Biochem.*, **38**, 1851-1859, doi: 10.1159/000443123.
  56. Shumaev, K. B., Ruuge, E. K., Dmitrovsky, A. A., Bykhovsky V. Ya., and Kukharchuk, V. V. (1997) Effect of lipid peroxidation products and antioxidants on the formation of probucol radical in low density lipoproteins, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 657-660.
  57. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., and Osis, Y. G. (2002) 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 (Moscow)*, **67**, 566-574, doi: 10.1023/a:1015502429453.
  58. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., Kukharchuk, V. V., Konovalova, G. G., Pisarenko, O. I., et al. (2003) Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins, *Mol. Cell. Biochem.*, **249**, 129-140.
  59. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., Konovalova, G. G., Odinokova, O. A., Doroshchuk, N. A., and Chazova, I. E. (2018) Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes, *Ter. Arkh.*, **90**, 46-50, doi: 10.26442/terarkh201890104-50.
  60. Sena, C. M., Pereira, A. M., and Seica, R. (2013) Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1832**, 2216-2231, doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
  61. Lankin, V. Z., Shumaev, K. B., Tikhaze, A. K., and Kurganov, B. I. (2017) Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **475**, 287-290, doi: 10.1134/S1607672917040123.
  62. Sharapov, M. G., Goncharov, R. G., Gordeeva, A. E., Novoselov, V. I., Antonova, O. A., et al. (2016) Enzymatic antioxidant system of endotheliocytes, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **471**, 410-412, doi: 10.1134/S1607672916060090.
  63. Kisucka, J., Chauhan, A. K., Patten, I. S., Yesilaltay, A., Neumann, C., et al. (2008) Peroxiredoxin1 prevents excessive endothelial activation and early atherosclerosis, *Circ. Res.*, **103**, 598-605, doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.108.174870.
  64. Ihida-Stansbury, K., Ames, J., Chokshi, M., Aiad, N., Sanyal, S., et al. (2015) Role played by Prx1-dependent extracellular matrix properties in vascular smooth muscle development in embryonic lungs, *Pulm. Circ.*, **5**, 382-397, doi: 10.1086/681272.
  65. Park, J.-G., Yoo, J.-Y., Jeong, S.-J., Choi, J.-H., Lee, M.-R., et al. (2011) Peroxiredoxin 2 deficiency exacerbates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Circ. Res.*, **109**, 739-749, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.245530.
  66. Jeong, S. J., Park, J. G., and Oh, G. T. (2021) Peroxiredoxins as potential targets for cardiovascular disease, *Antioxidants (Basel)*, **10**, 1244, doi: 10.3390/antiox10081244.
  67. Wang, X., Phelan, S. A., Forsman-Semb, K., Taylor, E. F., Petros, C., et al. (2003) Mice with targeted mutation of peroxiredoxin 6 develop normally but are susceptible to oxidative stress, *J. Biol. Chem.*, **278**, 25179-25190, doi: 10.1074/jbc.M302706200.
  68. Wang, X., Phelan, S. A., Petros, C., Taylor, E. F., Ledinski, G., et al. (2004) Peroxiredoxin 6 deficiency and atherosclerosis susceptibility in mice: significance of genetic background for assessing atherosclerosis, *Atherosclerosis*, **177**, 61-70, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.06.007.
  69. Burillo, E., Jorge, I., Martínez-López, D., Camafeita, E., Blanco-Colio, L. M., et al. (2016) Quantitative HDL proteomics identifies peroxiredoxin-6 as a biomarker of human abdominal aortic aneurysm, *Sci. Rep.*, **6**, 38477, doi: 10.1038/srep38477.
  70. Lankin, V. Z., Sharapov, M. G., Goncharov, R. G., Tikhaze, A. K., and Novoselov, V. I. (2019) Natural dicarbonyls inhibit peroxidase activity of peroxiredoxins, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **485**, 132-134, doi: 10.1134/S1607672919020157.
  71. Maruhashi, T., and Higashi, Y. (2021) Pathophysiological Association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction, *Antioxidants (Basel)*, **10**, 1306, doi: 10.3390/antiox10081306.
  72. Vladimirov, Y. A., and Proskurnina, E. V. (2009) Free radicals and cell chemiluminescence. *Biochemistry (Moscow)*, **74**, 1545-1566, doi: 10.1134/s0006297909130082.
  73. Lankin, V. Z., Antonovsky, V. L., and Tikhaze, A. K. (2004) Regulation of free radical lipoperoxidation and organic peroxides metabolism during normal station and pathologies, in *Peroxides at the Beginning of the Third Millennium*, Nova Sci. Publ., p. 85-111.
  74. Lankin, V., Konovalova, G., Tikhaze, A., Shumaev, K., Kumskova, E., and Viigimaa, M. (2014) The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes, *Mol. Cell. Biochem.*, **395**, 241252, doi: 10.1007/s11010-014-2131-2.
  75. Lankin, V. Z., Shadyro, O. I., Shumaev, K. B., Shumaev, K. B., Tikhaze, A. K., and Sladkova, A. A. (2019) Non-enzymatic methylglyoxal formation from glucose metabolites and generation of superoxide anion radical during methylglyoxal-dependent cross-links reaction, *J. Antioxid. Act.*, **1**, 33-45, doi: 10.14302/issn.2471-2140.jaa-19-2997.
  76. Lankin, V. Z., Konovalova, G. G., Tikhaze, A. K., Shumaev, K. B., Belova Kumskova, E. M., et al. (2016) Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients, *J. Diabetes*, **8**, 398-404, doi: 10.1111/1753-0407.12309.
  77. Oberley, L. W. (1988) Free radicals and diabetes, *Free Radic. Biol. Med.*, **5**, 113-124, doi: 10.1016/0891-5849(88)90036-6.
  78. Huang, J. Q., Zhou, J. C., Wu, Y. Y., Ren, F. Z., and Lei, X. G. (2018) Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases, *Free Radic. Biol. Med.*, **127**, 108-115, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077.
  79. Matsushima, S., Kinugawa, S., Ide, T., Matsusaka, H., Inoue, N., et al. (2006) Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart, *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.*, **291**, 2237-2245, doi: 10.1152/ajpheart.00427.2006.
  80. Koulajian, K., Ivovic, A., Ye, K., Desai, T., Shah, A., et al. (2013) Overexpression of glutathione peroxidase 4 prevents  $\beta$ -cell dysfunction induced by prolonged elevation of lipids in vivo, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **305**, 254-262, doi: 10.1152/ajpendo.00481.2012.

81. Stancill, J. S., Happ, J. T., Broniowska, K. A., Hogg, N., and Corbett, J. A. (2020) Peroxiredoxin 1 plays a primary role in protecting pancreatic  $\beta$ -cells from hydrogen peroxide and peroxynitrite, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **318**, R1004-R1013, doi: 10.1152/ajpregu.00011.2020.
82. Ding, Y., Yamada, S., Wang, K. Y., Shimajiri, S., Guo, X., et al. (2010) Overexpression of peroxiredoxin 4 protects against high-dose streptozotocin-induced diabetes by suppressing oxidative stress and cytokines in transgenic mice, *Antioxidants Redox Signal.*, **13**, 1477-1490, doi: 10.1089/ars.2010.3137.
83. Pacifici, F., Arriga, R., Sorice, G. P., Capuani, B., Scioli, M. G., et al. (2014) Peroxiredoxin 6, a novel player in the pathogenesis of diabetes, *Diabetes*, **63**, 3210-3220, doi: 10.2337/db14-0144.
84. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. (2006) *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*, Слово, Москва, с. 556.
85. Vasin, M. V., and Ushakov, I. B. (2019) Potential ways to increase body resistance to damaging action of ionizing radiation with radiomitigators, *Biol. Bull. Rev.*, **9**, 503-519, doi: 10.1134/S2079086419060082
86. Sharapov, M. G., Gudkov, S. V., and Lankin, V. Z. (2021) Hydroperoxide-reducing enzymes in the regulation of free-radical processes, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1256-1274, doi: 10.1134/S0006297921100084.
87. McCord, J. M., and Fridovich, I. (1969) Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein), *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049-6055, doi: 10.1016/S0021-9258(18)63504-5.
88. Borrelli, A., Schiattarella, A., Mancini, R., Morrica, B., Cerciello, V., et al. (2009) A recombinant MnSOD is radioprotective for normal cells and radiosensitizing for tumor cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 110-116, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.
89. Cataldi, S., Borrelli, A., Ceccarini, M. R., Nakashidze, I., Codini, M., et al. (2019) Neutral sphingomyelinase modulation in the protective/preventive role of rMnSOD from radiation-induced damage in the brain, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 5431, doi: 10.3390/ijms20215431.
90. Pisani, A., Sabbatini, M., Riccio, E., Rossano, R., Andreucci, M., et al. (2014) Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury, *Clin. Exp. Nephrol.*, **18**, 424-431, doi: 10.1007/s10157-013-0828-2.
91. Жариков А. А., Терехов О. В., Пасов В. В. (2013) Лечение больных с поздними лучевыми повреждениями органов малого таза с применением препарата рексол, *Онкология*, **5**, 26-30.
92. Guo Dong Mao, Thomas, P. D., Lopaschuk, G. D., and Poznansky, M. J. (1993) Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity, *J. Biol. Chem.*, **268**, 416-420.
93. Maksimenko, A. V. (2016) Widening and elaboration of consecutive research into therapeutic antioxidant enzyme derivatives. Oxidative medicine and cellular longevity, **2016**, 3075695, doi: 10.1155/2016/3075695.
94. Isarankura-Na-Ayudhya, C., Yainoy, S., Tantimongcolwat, T., Bülow, L., and Prachayasittikul, V. (2010) Engineering of a novel chimera of superoxide dismutase and Vitreoscilla Hemoglobin for rapid detoxification of reactive oxygen species, *J. Biosci. Bioeng.*, **110**, 633-637, doi: 10.1016/j.jbiosc.2010.07.001.
95. Guan, T., Song, J., Wang, Y., Guo, L., Yuan, L., et al. (2017) Expression and characterization of recombinant bifunctional enzymes with glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities, *Free Radic. Biol. Med.*, **110**, 188-195, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.005.
96. Sharapov, M. G., Novoselov, V. I., Ravin, and V. K. (2016) Construction of a fusion enzyme exhibiting superoxide dismutase and peroxidase activity, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 420-427, doi: 10.1134/S0006297916040131.
97. Sharapov, M. G., Gudkov, S. V., Gordeeva, A. E., Karp, O. E., Ivanov, V. E., et al. (2016) Peroxiredoxin 6 is a natural radioprotector, *Dokl. Biochem. Biophys.*, **467**, 110-112, doi: 10.1134/S1607672916020095.
98. Sharapov, M. G., Novoselov, V. I., Fesenko, E. E., Bruskov, V. I., and Gudkov, S. V. (2017) The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postirradiation survival of animals, *Free Radic. Res.*, **51**, 148-166, doi: 10.1080/10715762.2017.1289377.
99. Sharapov, M. G., Novoselov, V. I., Samygina, V. R., Konarev, P. V., Molochkov, A. V., et al. (2020) A chimeric recombinant protein with peroxidase and superoxide dismutase activities: physico-chemical characterization and applicability to neutralize oxidative stress caused by ionizing radiation, *Biochem. Eng. J.*, **159**, 107603, doi: 10.1016/j.bej.2020.107603.
100. Sharapov, M. G., and Gudkov, S. V. (2021) Peroxiredoxin 1 – Multifunctional antioxidant enzyme, protects from oxidative damages and increases the survival rate of mice exposed to total body irradiation, *Arch. Biochem. Biophys.*, **697**, 108671, doi: 10.1016/j.abb.2020.108671.
101. Sharapov, M. G., Novoselov, V. I., Penkov, N. V., Fesenko, E. E., Vedunova, M. V., et al. (2019) Protective and adaptive role of peroxiredoxin 2 (Prx2) in neutralization of oxidative stress induced by ionizing radiation, *Free Radic. Biol. Med.*, **134**, 76-86, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.032.
102. Hellweg, C. E., Spitta, L. F., Henschenmacher, B., Diegeler, S., and Baumstark-Khan, C. (2016) Transcription factors in the cellular response to charged particle exposure, *Front. Oncol.*, **6**, 61, doi: 10.3389/fonc.2016.00061
103. Ji, Z., He, L., Regev, A., and Struhl, K. (2019) Inflammatory regulatory network mediated by the joint action of NF- $\kappa$ B, STAT3, and AP-1 factors is involved in many human cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 9453-9462, doi: 10.1073/pnas.1821068116
104. Novoselova, E. G., Glushkova, O. V., Lunin, S. M., Khrenov, M. O., Parfenyuk, S. B., et al. (2020) Peroxiredoxin 6 attenuates alloxan-induced type 1 diabetes mellitus in mice and cytokine-induced cytotoxicity in RIN-m5F Beta cells, *J. Diabetes Res.*, **2020**, 7523892, doi: 10.1155/2020/7523892.
105. Novoselova, E. G., Glushkova, O. V., Parfenyuk, S. B., Khrenov, M. O., Lunin, S. M., et al. (2019) Protective effect of peroxiredoxin 6 against toxic effects of glucose and cytokines in pancreatic RIN-m5F  $\beta$ -cells, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 637-643, doi: 10.1134/S0006297919060063.
106. Karaduleva, E. V., Mubarakshina, E. K., Sharapov, M. G., Volkova, A. E., Pimenov, O. Y., et al. (2016) Cardioprotective effect of modified peroxiredoxins in retrograde perfusion of isolated rat heart under conditions of oxidative stress, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **160**, 639-642, doi: 10.1007/s10517-016-3237-1.
107. Grudinina, N. V., Bogdanov, V. K., Sharapov, M. G., Bunenkov, N. S., Mozheiko, N. P., et al. (2020) Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat, *Vestn. Transplantologii i Iskusstv. Organov*, **22**, 132-136, doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164.
108. Sharapov, M. G., Gordeeva, A. E., Goncharov, R. G., Tikhonova, I. V., Ravin, V. K., et al. (2017) The effect of

- exogenous peroxiredoxin 6 on the state of mesenteric vessels and the small intestine in ischemia–reperfusion injury, *Biophysics*, **62**, 998–1008, doi: 10.1134/S0006350917060239.
109. Gordeeva, A. E., Temnov, A. A., Charnagalov, A. A., Sharapov, M. G., Fesenko, E. E., and Novoselov, V. I. (2015) Protective effect of peroxiredoxin 6 in ischemia/reperfusion-induced damage of small intestine, *Dig. Dis. Sci.*, **60**, 3610–3619, doi: 10.1007/s10620-015-3809-3.
  110. Goncharov, R. G., Rogov, K. A., Temnov, A. A., Novoselov, V. I., and Sharapov, M. G. (2019) Protective role of exogenous recombinant peroxiredoxin 6 under ischemia-reperfusion injury of kidney, *Cell Tissue Res.*, **378**, 319–332, doi: 10.1007/s00441-019-03073-z.
  111. Sharapov, M. G., Goncharov, R. G., Filkov, G. I., Trofimenko, A. V., Boyarintsev, V. V., and Novoselov, V. I. (2020) Comparative study of protective action of exogenous 2-cys peroxiredoxins (Prx1 and Prx2) under renal ischemia-reperfusion injury, *Antioxidants (Basel)*, **9**, 680, doi: 10.3390/antiox9080680.
  112. Li, Z., Wang, F., Roy, S., Sen, C. K., and Guan, J. (2009) Injectable, highly flexible, and thermosensitive hydrogels capable of delivering superoxide dismutase, *Biomacromolecules*, **10**, 3306–3316, doi: 10.1021/bm900900e.
  113. Guryev, E. L., Volodina, N. O., Shilyagina, N. Y., Gudkov, S. V., Balalaeva, I. V., et al. (2018) Radioactive (90Y) upconversion nanoparticles conjugated with recombinant targeted toxin for synergistic nanotheranostics of cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 9690–9695, doi: 10.1073/pnas.1809258115.
  114. Gil, D., Rodriguez, J., Ward, B., Verzegel, A., Ivanov, V., and Reukov, V. (2017) Antioxidant activity of SOD and catalase conjugated with nanocrystalline ceria, *Bioengineering (Basel)*, **4**, 18, doi: 10.3390/bioengineering4010018.
  115. Simone, E. A., Dziubla, T. D., Arguiri, E., Vardon, V., Shuvaev, V. V., et al. (2009) Loading PEG-catalase into filamentous and spherical polymer nanocarriers, *Pharm. Res.*, **26**, 250–260, doi: 10.1007/s11095-008-9744-7.
  116. Lacramioara, L., Diaconu, A., Butnaru, M., and Verestiuc, L. (2016) Biocompatible SPIONs with superoxide dismutase/catalase immobilized for cardiovascular applications, *IFMBE Proc.*, **55**, 323–326, doi: 10.1007/978-981-287-736-9\_78.
  117. Novoselov, V. I., Ravin, V. K., Sharapov, M. G., Sofin, A. D., Kukushkin, N. I., and Fesenko, E. E. (2011) Modified peroxiredoxins as prototypes of drugs with powerful antioxidant action, *Biophysics*, **56**, 836–842, doi: 10.1134/S0006350911050137.
  118. Chhunchha, B., Kubo, E., Kompella, U. B., and Singh, D. P. (2021) Engineered sumoylation-deficient prdx6 mutant protein-loaded nanoparticles provide increased cellular defense and prevent lens opacity, *Antioxidants (Basel)*, **10**, 1245, doi: 10.3390/antiox10081245.

## THE ROLE OF GLUTATHIONE PEROXIDASES AND PEROXYREDOXINS IN FREE-RADICAL PATHOLOGIES

### Review

M. G. Sharapov<sup>1\*</sup>, S. V. Gudkov<sup>2,3,4</sup>, V. Z. Lankin<sup>5</sup>, and V. I. Novoselov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cell Biophysics, Federal Research Center PSCBI RAS, 142290 Pushchino, Moscow region, Russia; E-mail: sharapov.mars@gmail.com

<sup>2</sup> Institute of General Physics named after A.M. Prokhorov Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 603022 Nizhny Novgorod, Russia

<sup>4</sup> All-Russian Research Institute of Phytopathology, 143050 Bolshiye Vyazemy, Russia

<sup>5</sup> FGBU “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of Russia; 121552 Moscow, Russia

In a review of the development of modern concepts of the molecular mechanisms of free radical pathologies. The pathogenesis of some socially significant diseases associated with the development of oxidative stress, such as atherosclerosis, diabetes and radiation sickness, is considered. The possibilities of the therapeutic use of low molecular weight natural and synthetic antioxidants for the correction of free radical pathologies are discussed. The main focus of the review is the role of two phylogenetically close families of hydroperoxide-reducing antioxidant enzymes: peroxiredoxins and glutathione peroxidases. The role of these enzymes in counteracting oxidative stress is discussed. Examples of the use of exogenous recombinant antioxidant enzymes as therapeutic agents in the treatment of pathological conditions associated with free radical processes are presented. Further studies of exogenous enzymes – antioxidants, as well as ways to improve their therapeutic properties are discussed.

**Keywords:** reactive oxygen species, dicarbonyls, peroxiredoxins, glutathione peroxidases, radiation sickness, atherosclerosis, diabetes