

---

---

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

---

---

**ИНТЕГРАТИВНАЯ РОЛЬ АЛЬБУМИНА: ЭВОЛЮЦИОННЫЕ,  
БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

© 2021 г. Д. А. Белинская<sup>1, \*</sup>, П. А. Воронина<sup>1</sup>, Н. В. Гончаров<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия*

<sup>2</sup>*НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека,  
г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская обл., Россия*

*\*E-mail: daria.belinskaya@iephb.ru*

Поступила в редакцию 26.02.2021 г.

После доработки 02.04.2021 г.

Принята к публикации 02.04.2021 г.

Будучи одним из главных белков в организме человека и многих видов животных, альбумин играет решающую роль в транспортировке различных ионов, электронейтральных молекул и в поддержании коллоидно-осмотического давления крови. Альбумин способен связывать практически все известные лекарства, многие нутрицевтики и токсические вещества, в значительной степени определяя их фармако- и токсикокинетику. Однако альбумин не только пассивный, но и активный участник фармакокинетических и токсикокинетических процессов, обладающий рядом ферментативных активностей. Благодаря тиоловой группе в составе Cys34 альбумин может служить ловушкой для активных форм кислорода и азота, участвуя таким образом в окислительно-восстановительных процессах. Большое значение имеет взаимодействие белка с клетками крови, кровеносных сосудов, а также с клетками тканей за пределами сосудистого русла. Взаимодействие с эндотелиальным гликокаликсом и клетками эндотелия сосудов во многом определяет интегративную роль альбумина. В данном обзоре представлены сведения исторического характера, информация об эволюционных изменениях, воспалительных и антиоксидантных свойствах альбумина, о его структурно-функциональных модификациях и их значении в патогенезе некоторых заболеваний.

*Ключевые слова:* альбумин, плазма крови, оксидативный стресс, эндотелий, гликокаликс, транспортная функция, транцитоз

DOI: 10.31857/S0869813921120037

**ВВЕДЕНИЕ: ЭВОЛЮЦИОННЫЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, СТРУКТУРНЫЕ  
И ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЬБУМИНА**

Альбумин был, возможно, первым белком, на который обратили внимание врачи древних цивилизаций. Так, Гиппократ в V в. до нашей эры связывал заболевание почек у своих пациентов с наличием у них пенистой мочи, которая, как теперь известно, становится такой из-за присутствия в ней альбумина. Первые зарегистрированные в исторических анналах попытки выделения альбумина из мочи с помощью укуса были предприняты в 16 в. Парацельсом, но лишь в 1894 г. Гурбер впервые кристаллизовал альбумин из конской сыворотки [1]. Так как поначалу объектом исследования и источником альбумина была сыворотка крови, за альбу-

мином закрепилось определение “сывороточный альбумин”, хотя современные технологии выделения альбумина предполагают использование плазмы крови в качестве его источника [2]. При этом исходная причина частого употребления словосочетания “сывороточный альбумин” – необходимость подчеркнуть его отличие от яичного, молочного и растительных альбуминов.

Сывороточный альбумин принадлежит к суперсемейству альбуминоидов, которое также включает витамин D-связывающий белок (VDP), альфа-фетопротейн и альфа-альбумин (афамин); соответственно семейство генов включает гены этих четырех глобулярных белков [3]. Это семейство встречается только у позвоночных [4], так что сывороточный альбумин имеется не только у млекопитающих, но и у птиц, некоторых видов лягушек, миног и саламандр (исчерпывающий список представлен на сайте [albumin.org](http://albumin.org)). В количественном отношении альбумин является доминирующим белком плазмы или сыворотки крови и, наряду с другими представителями семейства, действует как переносчик эндогенных и экзогенных веществ, включая тироксин, жирные кислоты и лекарства, тогда как основным “грузом” VDP является 25-гидрокси витамин D [3]. Все альбуминоиды эволюционно связаны с сывороточным альбумином [5, 6]. Это один из наиболее эволюционно изменчивых белков: у разных видов различия между доменами альбумина составляют 70–80%. Очевидно, это связано с развитием в ходе эволюции его особых связывающих характеристик по отношению к новым лигандам – гормонам, метаболитам, токсинам. В отличие от альбумина, различия в структуре ретинол-связывающего белка составляют в среднем 40%, а в структуре гистонов – менее 10% [7]. Исследование альбуминоидных генов показало, что в наибольшей степени отбор затронул сайты связывания жирных кислот и тироксина, поверхность контакта с неонатальным Fc-рецептором, а также аминокислотные остатки альбумина, образующие карман для связывания простагландинов [3]. Однако, несмотря на то что альбумин является быстро эволюционирующим белком, он обладает двумя консервативными характеристиками: это третичная структура, которая состоит из преимущественно спиральных участков при полном отсутствии каких-либо фрагментов бета-листа, а также паттерн дисульфидных связей, которых в молекуле альбумина семнадцать [8]. Благодаря присутствию у всех позвоночных сывороточный альбумин может служить своеобразным индикатором времени эволюции вида [9]. Так, в результате исследования филогенетического древа альбуминов приматов было установлено, что орангутанги первыми отделились от приматов, следующими были гориллы, позже шимпанзе и, наконец, люди [10].

Предковый ген альбумина претерпел утроение в процессе эволюции около 525 миллионов лет назад [11], когда впервые появились позвоночные. Молекула сывороточного альбумина человека (HSA, Human Serum Albumin) состоит из 585 аминокислотных остатков (а. о.), образующих одну полипептидную цепь с молекулярной массой 66439 Да, однако эти цифры могут варьировать из-за видовых различий, генетических и посттрансляционных модификаций. Архитектура альбумина преимущественно спиральная и состоит из трех доменов с очень похожими формами, которые в совокупности образуют форму сердца. Однако у миноги, так называемого “живого ископаемого”, альбумин состоит из семи доменов [12]. Четыре канонических представителя семейства альбуминоидов человека тандемно расположены в области 4q13.3 [13]. Ген *alb* HSA состоит из 16961 пар нуклеотидов от предполагаемого “кэп-сайта” до первого сайта присоединения поли(А). Он разделен на 15 экзонов, которые симметрично размещены в трех доменах. Предшественник сывороточного альбумина (препроальбумин) имеет N-концевой пептид, который отщепляется перед тем как белок покидает шероховатый эндоплазматический ретикулум. Продукт (проальбумин) транспортируется в аппарат Гольджи. В секреторных гранулах происходит ограниченный протеолиз и зрелый негликози-

лированный альбумин секретируется во внеклеточную среду [1]. Синтез белка происходит главным образом в полисомах гепатоцитов; у здорового взрослого человека производится 10–15 г альбумина в день, что составляет почти 10% всего синтеза белка в печени [14]. В плазме остается около 1/3 синтезированного альбумина, тогда как большая часть переходит в межклеточное пространство мышечной ткани и кожи. Синтез альбумина в печени во многом зависит от коллоидно-осмотического давления, экспрессия гена регулируется по принципу обратной связи [15].

Альбумин вырабатывается исключительно гепатоцитами. Для доставки вновь синтезированного альбумина к базолатеральной стороне клеток и последующей секреции альбумина в кровотоки необходим рецептор Fc новорожденных (FcRn). FcRn локализован преимущественно внутри клеток и, помимо IgG, может связывать альбумин. Отсутствие экспрессии FcRn в гепатоцитах приводит к повышению уровня альбумина в желчи, его внутриклеточному накоплению и снижению уровня циркулирующего альбумина [16]. Например, в процессе онкогенеза клетки могут терять или подавлять экспрессию FcRn. В этих случаях клетки не смогут перерабатывать альбумин после его интернализации, вместо этого он разлагается, обеспечивая опухоль питательными веществами и способствуя ее росту. Благодаря особенностям структуры и отсутствию прямой связи с иммунными ответами FcRn был классифицирован как неклассический FcγR [17]. IgG и альбумин являются мажорными сывороточными белками, которые обладают относительно длительным периодом полужизни в сыворотке во многом благодаря их взаимодействию с FcRn, что спасает их от внутриклеточной деградации через механизм клеточного рециклинга.

Все представители семейства альбуминов водорастворимы и умеренно растворимы в концентрированных солевых растворах. Ключевые физико-химические свойства сывороточного альбумина – кислый, хорошо растворимый и очень стабильный белок, выдерживающий температуру 60°C в течение 10 ч [1]. HSA имеет в общей сложности 83 положительно заряженных аминокислотных остатка (Arg + Lys) и 98 отрицательно заряженных остатков (Asp + Glu) с теоретическим значением pI 5.12. Отличие альбумина от других белков крови состоит в том, что в норме он не гликозилирован (не гликирован, если иметь в виду исключительно неферментативное гликозилирование), хотя даже небольшой процент гликированного альбумина вносит существенный вклад в патогенез диабета и других заболеваний. Наиболее хорошо изучено гликирование по остаткам лизина. Также известны редокс-модификации альбумина – цистеинилирование, гомоцистеинилирование и сульфинилирование по Cys34 [18]. Молекула альбумина содержит 17 дисульфидных связей и одну свободную тиоловую группу в Cys34, которая определяет участие альбумина в окислительно-восстановительных реакциях. В соответствии с редокс-состоянием Cys34 существует три изоформы HSA: меркаптальбумин (восстановленный альбумин, HMA) и немеркаптальбумином-1 и -2 (варианты окисленного альбумина HNA-1 и HNA-2) [19].

Существуют десятки генетических вариантов HSA (полный список представлен на сайте [albumin.org](http://albumin.org)). Возможные эффекты некоторых точечных мутаций на лиганд-связывающую способность HSA были исследованы при взаимодействии пяти структурно охарактеризованных генетических вариантов белка с высокоаффинными к альбумину фармпрепаратами варфарин, салицилатом и диазепамом [20]. Данные равновесного диализа позволяют выявить выраженное снижение высокоаффинного связывания всех трех лигандов с HSA Canterbury (313Lys → Asn) и с HSA Parklands (365Asp → His). В случае HSA Verona (570Glu → Lys) изменения аффинности не было выявлено. Сродство к модификации HSA Niigata (269Asp → Gly) было снижено только для салицилата, а к HSA Roma (321Glu → Lys) – для салицилата и диазепама. В половине случаев снижение константы первичной ассоциации достигало одного порядка, что приводило к увеличению несвязанной фракции

фармпрепаратов минимум на 500% при терапевтически релевантных молярных соотношениях фармпрепарата и белка. Основной причиной уменьшения связывания лигандов являются конформационные изменения в области 313–365, тогда как изменения заряда молекулы играют второстепенную роль [20].

Альбумин может связывать различные эндогенные и экзогенные лиганды: воду и катионы металлов, жирные кислоты, гормоны, билирубин, металлопорфирины, оксид азота, аспирин, варфарин, ибупрофен, фенилбутазон и др. [21]. Связывание низкомолекулярных лигандов происходит в двух основных сайтах (сайт Sudlow I в субдомене IА и сайт Sudlow II в субдомене IIIА) и нескольких второстепенных. Когда альбумин взаимодействует с различными веществами, возникают эффекты кооперативности и аллостерической модуляции, которые обычно присущи мультимерным макромолекулам [22, 23]. Альбумин является не только пассивным, но и активным участником фармакокинетических и токсикокинетических процессов. Многочисленные эксперименты показали наличие у альбумина (псевдо)эстеразной, фосфатазной, пероксидазной и других типов ферментативной активности. Более детально ферментативная активность белка рассмотрена в наших предыдущих обзорах [24–26]. Ранее в литературе было высказано предположение, что некоторые простые реакции, катализируемые сывороточным альбумином с кинетикой Михаэлиса–Ментен, включают неспецифическое связывание субстрата и катализ локальными функциональными группами [27]. Большинство ферментов способны катализировать физиологически нерелевантные (вторичные, “неразборчивые”) реакции в дополнение к тем реакциям, которые в результате эволюции стали для них основными; количество “неразборчивых” реакций при детальном рассмотрении вопроса оказалось довольно большим [28, 29], так что является скорее правилом, чем исключением. Однако каталитическая “неразборчивость” альбумина, на наш взгляд, возникла в результате утраты (а не приобретения) некоторых специализированных активностей, например, таких как активности эстераз (гидролаз) с пищеварительными функциями. В механизме “неразборчивости” альбумина определенную роль играет т.н. элиминация Кемпа – прототипная реакция отщепления протона от углерода. Реакция происходит в слое Штерна, на границе раздела между головкой мицеллы или поверхностью белка и водой, так что значительное ускорение реакции может быть достигнуто независимо от пространственного расположения субстрата [30, 31]. Механизм элиминации Кемпа в белковых молекулах связан с присутствием остатков ароматических аминокислот (Тгр, Туг, Рне), обеспечивающих стэкинг-взаимодействие с донорами водородной связи (Lys, Arg, Ser, Туг, His, молекула воды) [32]. Ранее мы предложили объяснение опосредованного альбумином гидролиза некоторых субстратов существованием каталитических диад (в отличие от каталитических триад в холинэстеразах) His-Туг или Lys-Туг, в которых остатки гистидина или лизина функционируют как кислотные остатки и доноры протона, а остаток тирозина является каталитическим основанием [24].

## РЕДОКС-МОДУЛЯЦИЯ И РЕДОКС-АКТИВНОСТЬ АЛЬБУМИНА

Редокс-статус тиоловой группы остатка Cys34 обеспечивает гетерогенность изоформ альбумина: меркаптальбумин человека (HMA) имеет свободную форму тиола; смешанный дисульфид с Cys или цистеинилглицином (CysGly), в меньшей степени с гомоцистеином (HCys) или глутатионом (GSH), получил название немеркаптальбумин-1 (HNA-1); альбумин с остатком цистеина, окисленным до сульфинового или сульфоновой кислоты, получил название HNA-2. У здоровых людей молодого возраста HMA составляет 70–80%, HNA-1 составляет 20–30%, тогда как HNA-2 – от 2 до 5% от общего количества альбумина [33]. Окисленные формы альбумина отличаются по физико-химическим свойствам от восстановленной формы. Так,

повышение коллоидного осмотического давления окисленного альбумина было показано в экспериментах *in vitro* с использованием гипохлорита, а также установлено у пациентов с хронической болезнью почек [34]. Аффинность к эндогенным лигандам билирубину и триптофану, а также к экзогенным фармпрепаратам варфарину и диазепаму снижается пропорционально уровню окисленного альбумина (цистеинилирование по Cys34) [35]. Аффинность к липидам также различается: проатеросклеротические лизофосфатидилхолин и лизофосфатидная кислота имеют более высокое сродство к окисленной изоформе, тогда как антиатеросклеротические производные эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот обладают более высоким сродством к восстановленной изоформе альбумина [36].

Остатки альбумина человека (HSA), подверженные окислению, это в первую очередь Cys34, но также остатки тирозина Tyr84, 138, 140, 161, 263, 319, 332, 334, 353 и 370, остаток метионина Met87 и Met123, остаток триптофана Trp214 [37]. В плазме крови здорового человека около 80% всех тиолов приходится на остаток Cys34 альбумина [38]. Он способен стехиометрически инактивировать пероксид водорода, пероксинитрит, супероксид-анион и хлорноватистую кислоту, окисляясь при этом до сульфеновой кислоты (HSA-SOH) [39, 40]. При оксидативном стрессе, вызванном активными формами кислорода (АФК), Cys34 образует дисульфид со свободным цистеином или глутатионом; окисление изменяет трехмерную структуру HSA и влияет на связывание многих ксенобиотиков (фармпрепаратов и токсических веществ). В зависимости от характера и степени окисления HSA окисленные производные можно разделить на обратимые (HNA-1) и необратимые (HNA-2). Предполагается, что как HNA-1, так и HNA-2 обуславливают развитие воспалительных процессов, что сопряжено с повышением уровня провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения тех или иных тканей и органов [37]. Недавние исследования позволяют предполагать, что окисленные изоформы альбумина являются самостоятельными патогенетическими факторами многих распространенных и социально-значимых заболеваний, а их уровень тесно связан с характером питания человека [19]. Однако во многом остается неясным, в чем состоит специфика ответа разных тканей на воздействие разных форм модифицированного альбумина.

Перечень активностей альбумина, связанных с редокс-модуляцией плазмы крови и межклеточной жидкости, включает активность тиоэстеразы [41, 42], глутатионпероксидазы и цистеинпероксидазы, а также активность пероксидазы в отношении гидропероксидов липидов [43–45]. Следует отметить важную роль двух цистеиновых остатков альбумина, Cys392 и Cys438, которые образуют редокс-чувствительный дисульфид в комплексе альбумина с пальмитоил-КоА [45]. Cys34 является наиболее важной “ловушкой” АФК, хотя и не единственной: шесть остатков метионина также вносят вклад в антиоксидантные свойства альбумина [39, 46]. Остатки Met87 и Met123 обычно окисляются до сульфоксида метионина, особенно при почечной недостаточности и диабете.

Альбумин участвует в транспорте меди [47] – кофактора многих ферментов и участника окислительно-восстановительных реакций и сигнальных путей в организме в норме и при патологии [48]. Основным сайтом связывания катионов Cu(II) является N-концевой участок альбумина человека Asp-Ala-His-Lys (N-концевой сайт, NTS) [49]. Предполагается, что в структуре альбумина есть сайт и для связывания Cu(I). С помощью спектроскопических и вычислительных методов было показано, что в связывании катиона Cu(I) ключевую роль играют имидазольные кольца двух гистидинов [50]. N-концевая область HSA в комплексе с ионами меди обладает супероксиддисмутазной активностью [51]. Кроме того, следует отметить прооксидантные свойства альбумина: связанные с альбумином ионы  $\text{Cu}^{2+}$

усиливают образование аскорбатного радикала с последующим окислением образовавшихся ионов  $\text{Cu}^+$  молекулярным кислородом и протонами снова до  $\text{Cu}^{2+}$  [52].

Редокс-активность альбумина может быть дополнена реакцией детоксикации цианидов с образованием тиоцианата, которая катализируется участками субдомена IIIA без участия Tug411 [53]. Процент окисленного альбумина служит одним из биомаркеров оксидативного стресса, сопровождающего различные заболевания: так, уровень Cys34-цистеинилированного альбумина значительно повышен у пациентов, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек [35]. При заболевании почек чрезмерное образование АФК способствует окислительному повреждению, воспалению, эндотелиальной дисфункции и фиброзу почечной ткани [54]. У пациентов с сахарным диабетом часто встречается хроническая болезнь почек, так что основной причиной повреждения почек считается гликированный альбумин, хотя сравнительный анализ гликированного и окисленного альбумина не проводился. Отрицательные эффекты альбумина (как модифицированного, так и немодифицированного) на эпителиальные клетки канальцев изучены недостаточно. Предполагается, что окисление альбумина предшествует или происходит на ранних стадиях хронического заболевания почек. Альбумин у здоровых людей частично преодолевает барьер клубочковой фильтрации, но реабсорбируется посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза в проксимальных (71%) и дистальных клетках канальцев (26%) [37]. Альбумин связывается с рецептором комплекса мегалин-кубулин и направляется в покрытые клатрином везикулы, далее следует эндоцитоз и происходит закисление эндосом, что вызывает диссоциацию альбумина из комплекса мегалин-кубулин и связывание альбумина с неонатальным рецептором Fc (FcRn). Затем альбумин либо переносится в лизосомы, либо по транцитозному маршруту возвращается в кровь, в то время как рецепторы подвержены рециклизации. Однако уровень окисленного в плазме альбумина коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации. Окисленный альбумин оказывает прямое влияние на нейтрофилы, увеличивая уровни липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов, который является общепринятым биомаркером почечного повреждения у пациентов и в различных экспериментальных условиях. Более того, окисленный альбумин у пациентов с заболеванием почек независимо коррелирует с более высокими уровнями в плазме провоспалительных цитокинов TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 [37].

Жирные кислоты, по-видимому, играют важную роль в регуляции антиоксидантных свойств альбумина. Впервые к такому выводу пришли Грызунов с соавт. [52]. Связывание жирных кислот альбумином изменяет конформацию сайтов Sudlow I и II и увеличивает квантовый выход флуоресценции дансиламида (лиганд сайта Sudlow I) и дансилсаркозина (лиганд сайта Sudlow II); кроме того, жирные кислоты увеличивали стерическую доступность тиоловой группы Cys34 и усиливали ее реакционную способность по отношению к 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоте (DTNB). Таким образом, связывание жирных кислот создает предпосылки для одновременной регуляции двух важных функций белка: транспортной и антиоксидантной [52]. Кроме того, альбумин усиливает антиоксидантный статус организма за счет связывания билирубина (лиганд Сайта III [55]) и полиненасыщенных жирных кислот, которые взаимодействуют с остатками Arg117, Lys351 и Lys475 [39].

### ГЛИКИРОВАННЫЙ АЛЬБУМИН – БИОМАРКЕР И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР САХАРНОГО ДИАБЕТА. КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Сахарный диабет сродни глобальной эпидемии, которая растет тревожными темпами и ассоциируется с увеличением уровня смертности населения. В 2018 г.

только в США количество больных диабетом составило 34.2 миллиона человек. Во всем мире их количество составляет 425 миллионов человек, и ожидается, что к 2045 г. эта цифра вырастет до 629 миллионов [56]. Гестационный диабет ежегодно поражает от 2 до 14% беременных женщин в США [57]. У диабетиков имеет место усиление процесса неферментативной конденсации сахаров с нуклеиновыми кислотами, белками и липидами, что в конечном итоге формирует конечные продукты гликирования (КПГ). Гликирование изменяет их структуру и функцию, что приводит к нарушению функции клеток и цитотоксическим эффектам, вследствие чего КПГ получили название гликотоксины. КПГ могут возникать в результате физиологических процессов, когда они не уравниваются механизмами детоксикации, или поступать в организм из внешних источников, таких как еда, сигаретный дым и загрязнение воздуха. Их накопление ведет к воспалению и оксидативному стрессу, в основном посредством активации специфических рецепторов КПГ (РКПГ, RAGE, AGER) [58]. Рецептор КПГ был впервые описан в 1992 г., позже были идентифицированы изоформы: AGER-1, 2, 3, а также скавенджер-рецептор CD36 [59, 60]. RAGE и AGER-2 участвуют в инициации воспалительных процессов, тогда как рецепторы AGER-1, -3 и CD36 ответственны за детоксикацию КПГ [58, 61, 62]. RAGE – это рецептор, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов; его лиганд-связывающий домен распознает – помимо КПГ – большое количество молекул, среди которых наиболее важными являются белки S100, белок бокс-1 группы высокой подвижности (HMGB1),  $\beta$ -амилоид и антигенный комплекс макрофагов 1 (Mac-1) [63]. Т.е. RAGE действует как неспецифический рецептор распознавания образов, который может функционировать как экстраклеточный датчик [58]. Гликированные продукты и активация RAGE связаны с патофизиологией многих метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, пищевая аллергия, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, острая почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, синдром поликистозных яичников [64–66]. КПГ способствуют канцерогенезу при хроническом местном воспалении, индуцированном *Helicobacter pylori* [67].

Сигнальные пути при активации РКПГ включают p21ras, киназы MAP, Rho GTPases, N-концевую киназу Jun (JNK) и JAK/STAT, которые приводят к миграции транскрипционных факторов в ядро и экспрессии генов, регулирующих хемотаксис, активацию клеток и пролиферацию [58]. NF- $\kappa$ B, NFAT, STAT, AP-1, ERK1/2 и белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент, связываются со своими специфическими промоторами для транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины (например, IL-1, IL-2 и IL-4), проапоптотические белки (например, p53-Bax, который инициирует каскад каспаз) и поверхностные белки, такие как молекулы адгезии эндотелиальных клеток [68–70]. РКПГ конститутивно экспрессируются во многих тканях, тогда как гиперактивация РКПГ вызывает стимуляцию пути PI3K–PKB–IKK, что приводит к связыванию NF- $\kappa$ B на промоторе РКПГ и автоамплификации экспрессии [58]. Другая петля самоамплификации состоит в том, что КПГ индуцируют оксидативный стресс через активацию РКПГ с последующей гиперактивацией NADPH-оксидазы, генерацией АФК, повышением КПГ и усилением экспрессии РКПГ [71]. Экспрессия РКПГ может увеличиваться не только вследствие воздействия КПГ, но также вследствие воздействия провоспалительных цитокинов [72]. КПГ-активированные эндотелиальные клетки “притягивают” лимфоциты и задерживают апоптоз моноцитов, увеличивая продолжительность воспаления [73].

Модификации белков плазмы, структурных белков и других макромолекул усиливаются при диабете не только вследствие повышенного гликирования (вторичного по отношению к повышенным концентрациям глюкозы), но и вследствие оксидативного стресса, который возникает по ходу заболевания и может быть

признаком неосложненного сахарного диабета. Комбинированные эффекты гликирования и окисления могут ускорять развитие сопутствующих патологий при диабете. В то время как сама глюкоза содержит карбонильную группу, которая участвует в начальной реакции гликирования, наиболее важные и реактивные карбонилы образуются в результате реакций окисления, повреждающих либо углеводы (включая саму глюкозу), либо липиды. Образующиеся промежуточные продукты, содержащие карбонил, затем модифицируют белки, давая продукты “гликоксидирования” и “липоокисления” соответственно. Этот общий путь глюкозо- и липид-опосредованного стресса является основой гипотезы карбонильного стресса [74].

КПГ даже в здоровом организме образуются эндогенно, но недавние исследования показали, что диета является важным экзогенным источником КПГ [75, 76]. Поскольку мишенями гликирования являются свободные аминокислоты, потенциально любой белок может быть модифицирован, и каждая ткань может накапливать гликоксины. С точки зрения зрения длительности накопления КПГ, долгоживущие белки являются наиболее важными для изучения: это компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин и эластин), белок хрусталика  $\alpha$ -кристаллин, хрящ, гемоглобин [58, 68]. Например, в настоящее время стандартными биомаркерами для мониторинга диабета являются глюкоза и гликированный гемоглобин A1c (HbA1c), но HbA1c является репрезентативным показателем для гликемических данных за 2–3 предшествующих месяца и не является адекватным для мониторинга терапии, тогда как уровень глюкозы может существенно меняться даже в течение дня и при гестационном диабете легкой и средней степени тяжести, что может дезориентировать пациента и даже врача [57]. Кроме того, в определенных условиях измерение HbA1c ненадежно, в частности для пациентов с модифицированными эритроцитами или почечной недостаточностью [77, 78]. Таким образом, существует потребность в промежуточном биомаркере, который можно эффективно использовать для мониторинга гликемического статуса пациентов. Таким биомаркером может служить альбумин, который имеет относительно короткий период полуобновления (20–21 день). Альбумин, количество которого существенно превышает количество других белков плазмы крови, подвержен гликированию в первую очередь и позволяет прогнозировать риск развития диабета даже в случае эугликемии [79]. Одним из главных реагентов, обнаруженных *in vivo* в аддуктах с альбумином, является карбоксиметил-лизин (CML). Из других следует отметить глиоксаль (GO), метилглиоксаль (MG) и 3-дезоксиглюкозон (3-DG) [58, 80].

Как уже было упомянуто, альбумин синтезируется и попадает в кровоток в виде негликозилированного белка, но со временем в плазме крови даже здорового человека происходит гликирование определенной части молекул альбумина, что может влиять на его структурные и функциональные характеристики [81, 82]. По некоторым оценкам в нормогликемической крови от 10 до 18% циркулирующих белков гликируются *in vivo*, тогда как у диабетиков он достигает 40% [57, 83]. Сравнительный анализ способности различных сахаров взаимодействовать с бычьим альбумином (BSA) *in vitro* показал, что d-галактоза более реакционноспособна по сравнению с d-глюкозой или d-лактозой, хотя только конъюгаты альбумина с лактозой распознавались специфическими лектинами [84]. К настоящему времени идентифицировано более 60 сайтов гликирования альбумина человека. Наиболее доступными для конъюгации оказались лизины Lys256 и Lys420, хотя наиболее реактивным у HSA считается Lys525 [85, 86]. Помимо лизина, наиболее реакционноспособными аминокислотными остатками являются аргинин и гистидин [58]. Окисленный альбумин легче гликируется, причем даже при физиологической концентрации глюкозы (5 мМ) [83]. Накопление КПГ изменяет структуру и функцию белков, превращая их в потенциальные мишени иммунной системы, результатом



чего может стать продукция аутоантител против КПП. Альбумин не стал исключением: в крови пациентов с атеросклеротическим повреждением сосудов и признаками сахарного диабета были обнаружены антитела против альбумина [87]. Более того, аутоантитела IgG и IgA к HSA могут иметь диагностическое значение при аутоиммунных буллезных дерматозах (АБД), притом что кожные аутоантигены все еще не идентифицированы [88]. Сигнальный путь фосфо-p38, связанный с повреждением ДНК, является потенциальной мишенью для лечения больных с АБД-позитивными сывороточными аутоантителами к HSA.

Гликированный альбумин используется как в целях диагностики, так и для экспериментального исследования системных эффектов КПП, многие из которых опосредованы NF- $\kappa$ B – универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [89]. Как уже отмечалось, в настоящее время в качестве маркеров диабета общепризнанными являются глюкоза плазмы крови и HbA<sub>1c</sub>. Альтернативой HbA<sub>1c</sub> в качестве маркера сахарного диабета стал фруктозамин, играющий все более важную роль в диагностике этого заболевания и являющийся мерой гликирования циркулирующих белков, главным из которых с точки зрения доступности и оценки масштаба наблюдаемых изменений является альбумин [56]. Альбумин плазмы крови напрямую подвергается воздействию циркулирующей глюкозы, так что он постепенно вытесняет HbA<sub>1c</sub> при гликемическом мониторинге пациентов с сахарным диабетом [77]. Однако точность определения степени гипергликемии по фруктозамину относительно невысока не только потому, что разные белки по-разному взаимодействуют с глюкозой и другими сахарами, но еще и потому, что свой вклад в погрешность метода вносят билирубин, мочевиная кислота и ряд других низкомолекулярных соединений. Среди других недостатков теста называют отсутствие общепринятого стандарта и даже невысокую его доступность [90]. Нельзя сказать, что разнообразные методики определения гликированного альбумина отличаются простотой и доступностью: отметим здесь ионообменную высокоэффективную жидкостную хроматографию, боронатную аффинную хроматографию, иммуноанализы (радиоиммуноанализ и иммуноферментный анализ), колориметрический метод с тиобарбитуровой кислотой, ферментативные методы с использованием протеиназы и кетаминооксидазы. Тем не менее, в последние годы наибольшую популярность получил ферментативный метод “Lucica GA-LR” (Asahi Kasei Pharma Corporation, Япония), имеющий высокую воспроизводимость, точность и хорошую корреляцию с A<sub>1c</sub> [90]. Разработана тест-система на индикаторной полоске для измерения доли гликированного альбумина от общего сывороточного альбумина. Для проведения колориметрических измерений использовались аптамеры с наночастицами золота. Как гликированный, так и негликированный альбумин можно измерять в соответствующих физиологических диапазонах концентраций – от 50 до 300 мкМ с пределом обнаружения (LoD) 6.5 мкМ для гликированного альбумина и от 500 до 750 мкМ с LoD 21 мкМ для негликированного альбумина [57].

Смысл измерения гликированного альбумина в клинической практике состоит в его универсальности и как медиатора воспаления, и как маркера гипергликемии. Более глубокое понимание роли гликированного альбумина может привести к принятию его в качестве независимого маркера воспалительного процесса [91]. Гликированный альбумин позволяет прогнозировать риск смерти у диализных пациентов с сахарным диабетом [77], а в сочетании с hsCRP максимально повышает точность прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, особенно сопряженных с гипертрофией левого желудочка у пациентов с диабетической хронической болезнью почек [78]. Особо следует отметить, что гликированный альбумин может трансформироваться в амилоидные фибриллы, богатые  $\beta$ -слоями [92].

Как и в случае влияния окисления Cys34 на связывающую активность сайтов Sudlow, данные о влиянии гликирования на антиоксидантные свойства альбумина противоречивы [39, 93–95], что может быть связано с межвидовыми различиями, природой и концентрацией участвующих в реакции углеводов (глюкоза, метилглиоксаль), условиями инкубации с моносахаридами. Особый интерес представляют различия между альбумином человека и быка: гликирование HSA резко снижает его антиоксидантную активность, тогда как гликирование BSA несколько усиливает его антиоксидантные свойства. Эти данные коррелируют с результатами вычислительных экспериментов, направленных на изучение влияния редокс-статуса HSA и BSA на их связывающую и эстеразную активность по отношению к параоксону [26, 96]. С точки зрения эволюционной и сравнительной биохимии/физиологии представляется важным следующий факт: концентрация глюкозы в плазме крови птиц в 1.5–2 раза выше, чем у млекопитающих аналогичной массы (т.н. доброкачественная гипергликемия), однако птичий альбумин (на примере CSA, Chicken Serum Albumin) гликуруется в меньшей степени, чем BSA, даже когда в эксперименте *in vitro* альбумины подвергали воздействию увеличивающихся концентраций глюкозы вплоть до 500 мМ [97]. Анализ белковых структур позволяет предположить, что относительная устойчивость CSA к гликированию может быть связана с меньшим количеством остатков лизина и вариациями в укладке белка, которые защищают остатки лизина от взаимодействия с глюкозой плазмы. Сравнительный анализ реконструированных последовательностей альбумина свидетельствует о том, что у предка птиц в молекуле альбумина было на 6–8 меньше остатков лизина по сравнению с альбумином млекопитающих [97]. Доброкачественная гипергликемия – общая физиологическая особенность птиц, и развитие механизмов устойчивости к гликированию альбумина, по-видимому, неразрывно было связано с их эволюцией. Полагают, что развитие доброкачественной гипергликемии у птиц совпало с радикальной перестройкой генома, в результате которой произошла потеря важных генов, в том числе гена, кодирующего GLUT4 – переносчика, ответственного за инсулинозависимый транспорт глюкозы в чувствительных к инсулину клетках других позвоночных. Эта потеря, по-видимому, привела к ремоделированию инсулин-зависимого сигнального пути в тканях птиц [98].

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЬБУМИНА С ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ: ГЛИКОКАЛИКС, ТРАНСЦИТОЗ И ГЛИКОПРОТЕИН CD36

КПГ вызывают множественные метаболические нарушения в стенке сосудов и могут привести к эндотелиальной дисфункции. Поскольку значительная часть КПГ представлена гликированным альбумином, необходимо рассмотреть особенности взаимодействия альбумина с эндотелием сосудов. Альбумин взаимодействует с эндотелиальными клетками (ЭК) посредством экстраклеточных молекулярных представителей, среди которых имеются рецепторы, но большая их часть объединена в гликокаликс – динамичную и неоднородную по своему составу “прослойку” между мембранами ЭК, с одной стороны, и компонентами крови (плазма и форменные элементы), с другой стороны. Эндотелиальный гликокаликс – это связанный с мембранами ЭК слой гликопротеинов, который в организме человека удерживает от 700 до 1000 мл практически не циркулирующего объема плазмы. Этот внутрисосудистый слой поддерживает собственное коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление (КОД) благодаря содержащимся в нем белкам плазмы (в первую очередь альбумина), которые удерживаются внутри эндотелиального гликокаликса (Endothelial Glycocalyx Layer, EGL). Следовательно, он имеет более высокое КОД, чем циркулирующая плазма [99]. По некоторым оценкам, EGL обеспечивает примерно 60% внутрисосудистого КОД [100]. Структурно EGL представ-

ляет собой отрицательно заряженный телеобразный слой, включающий в себя олигосахаридные и полисахаридные цепи гликозаминогликанов (гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гиалуронан), которые ковалентно связаны с гликопротеинами и протеогликанами – как мембранными (антитромбин III, интегрины, селектины, синдеканы, глипиканы), так и растворимыми (перлекан, бигликан, версикан, декорин, мимекан). EGL имеет толщину от 0.1 до 4.5 мкм, в зависимости от локализации и размера сосуда, и служит своеобразным резервуаром белков и полисахаридов, таких как антитромбин III и гепарансульфат [99].

Неповрежденный EGL поддерживает разделение между циркулирующей плазмой и эндотелием сосудов, создавая “зону исключения”, которая не позволяет форменным элементам крови контактировать с поверхностью ЭК. В присутствии неповрежденного EGL вода и электролиты свободно проходят сначала через этот слой, а затем и за пределы ЭК через межклеточные щели. Эта “зона исключения” также препятствует контакту с эндотелием высокомолекулярных коллоидов массой  $>70$  кДа. Альбумин является практически единственным белком плазмы, который легко перемещается между плазмой крови и EGL благодаря избирательной проницаемости EGL для природных коллоидов с молекулярной массой  $<70$  кДа [101].

Молекулярный радиус альбумина препятствует его прохождению между соседними клетками интактного эндотелиального монослоя, что ограничивает параклеточную диффузию молекулами размером менее 3–5 нм [102–104]. Однако обнаружение альбумина в интерстициальной и лимфатической жидкостях – до 40–60% от уровня в плазме – указывает на то, что белок способен покидать просвет микрососудов даже при отсутствии воспаления [105, 106]. В работе Palade и соавт. [107] было показано, что альбумин, введенный в кровоток животных, позже обнаруживался во внутриклеточных пузырьках капиллярного эндотелия; в некоторых случаях эти пузырьки высвобождали альбумин в интерстиций, хотя при этом никогда не наблюдался разрыв межэндотелиальных контактов. Такой везикулярный транспорт известен как транцитоз и опосредуется кавеолами; нокдаун или дефицит кавеолина-1, без которого кавеолы не могут существовать, предотвращает транцитоз альбумина [108, 109]. Таким образом, в физиологических условиях транцитоз альбумина является основным путем переноса альбумина из кровотока в интерстиций [107]. Учитывая важную роль альбумина в качестве транспортного средства лекарственных и токсических веществ, актуальность изучения кинетики и механизмов транцитоза альбумина в кровеносных сосудах трудно переоценить [110]. О регуляции транспорта трансэндотелиального переноса альбумина известно мало, что отчасти обусловлено техническими трудностями при его изучении. Так, при измерении проницаемости эндотелия культивируемыми клетками было сложно отличить вклад параклеточной утечки от истинного транцитоза [111]. Более серьезная причина слабого исследования транцитоза альбумина эндотелиальными клетками связана с неопределенностью физиологического значения этого процесса. Мыши с дефицитом кавеолина-1 не имеют кавеол и демонстрируют пониженную эндотелиальную интернализацию альбумина, но у этих животных наблюдается компенсаторное повышение параклеточного транспорта [112]. Эта модель подчеркивает важность транспортировки альбумина за пределы сосудистого русла, но не дает ответ о физиологической функции транцитоза. Учитывая многочисленные сайты связывания жирных кислот [113], можно предположить, что транцитоз альбумина важен для регулируемого переноса циркулирующих жирных кислот в различные ткани. В связи с этим представляется важным давно установленный феномен: дефицит альбумина коррелирует с повышенным уровнем циркулирующего холестерина и фосфолипидов [114, 115].

Большая часть работ, связанных с изучением транцитоза, была проведена на эндотелии легких, клетки которого связывают альбумин через гликопротеин 60

(gp60) в кавеолах и осуществляют его перенос при участии тирозинных киназ [116, 117]. Трансцитоз альбумина в легких стимулируется тромбином, этот процесс сопряжен с повышением активности кислой сфингомиелиназы, которая способствует синтезу церамида, кавеолина-1 и его рекрутированию на липидные рафты мембраны; стимуляция трансцитоза альбумина провоспалительными медиаторами может способствовать утечке альвеолярного белка при повреждении легких [118]. Однако в легких большое значение имеет и другой механизм трансцитоза – низкоаффинное поглощение альбумина в жидкой фазе по типу пиноцитоза [119]. Пиноцитоз представляет из себя процесс неселективного поглощения клеткой жидкой фазы из окружающей среды, содержащей растворимые вещества, за счет отшнуровывания внутрь небольших пузырьков (эндосом), которые сливаются с лизосомами [120].

Долгое время практически ничего не было известно о трансцитозе альбумина в других тканях. Учитывая выраженную гетерогенность эндотелия сосудов в разных органах [121], можно было предположить, что существуют разные механизмы трансцитоза альбумина. Это предположение нашло свое подтверждение в недавней работе Raheel и соавт.: согласно их данным, трансцитоз альбумина в коже – в отличие от легких – имеет кинетику насыщения, что свидетельствует о рецепторопосредованном процессе [122]. Было установлено, что для трансцитоза альбумина через эндотелий микрососудов дермы необходимым и достаточным условием является экспрессия гликопротеина CD36, который известен как рецептор-скавенджер (“мусорщик”) 3В класса (SR-B3), гликопротеин IV мембраны тромбоцитов (GPiV), гликопротеин IIIb (GPIIb), рецептор тромбоспондина, рецептор коллагена, транслоказа жирных кислот (FAT) и даже как рецептор врожденного иммунитета [123]. При связывании лиганда CD36 запускает сигнальный каскад, который опосредует широкий спектр провоспалительных ответов. Например, амилоид- $\beta$ 1-40 (A $\beta$ ), взаимодействуя с CD36, активирует генерацию супероксид-анионов NADPH-оксидазой [124]. При остром повреждении легких ключевую роль в дисфункции эндотелиального барьера играют повышенный уровень АФК и внутриклеточного кальция: индуцированное  $H_2O_2$  увеличение  $[Ca^{2+}]_i$  в ЭК микрососудов легких сопряжено с активацией TRPV4 (катионные ваниллоидные каналы 4-го типа с транзитным рецепторным потенциалом), причем CD36 играет важную роль в  $H_2O_2$ -опосредованном повреждении легких через CD36-зависимое закрепление киназы Fyn (из Src-семейства) на клеточной мембране для облегчения фосфорилирования TRPV4 [125].

Гликопротеин CD36 экспрессирован на поверхности не только эндотелиальных клеток микрососудов, но и тромбоцитов, моноцитов, гладкомышечных клеток, кардиомиоцитов и ряда других клеток, однако отсутствует в лимфатических сосудах дермы [126]. Несмотря на широкое распространение, CD36 долгое время оставался довольно загадочным белком. Постепенно было установлено, что CD36 может влиять на клеточные ответы за счет взаимодействия с различными лигандами, в частности, с тромбоспондином-1, окисленными LDL и длинноцепочечными жирными кислотами [127, 128]. В настоящее время CD36 считается главным мембранным белком, участвующим в гомеостазе липидов организма. CD36 действует согласованно с мембранным и цитоплазматическим белками, связывающими жирные кислоты. Скорость поглощения жирных кислот зависит от присутствия CD36 на поверхности клетки, которое регулируется субклеточной везикулярной рециркуляцией CD36 от эндосом к плазматической мембране [129]. Однако незетицированные жирные кислоты не могут свободно циркулировать в плазме, они связаны с альбумином [130], у которого имеется семь сайтов связывания жирных кислот [131]. Взаимодействие с CD36 сопряжено с активацией киназ Src-семейства и митоген-активируемых протеинкиназ, а также с участием Rho-ГТФаз и

транскрипционных факторов NF-κB [132]. Требуется ли связывание и транзитоз альбумина участия этих или других сигнальных путей, еще предстоит выяснить.

У мышей, избирательно дефицитных по эндотелиальному CD36, отмечен пониженный уровень подкожного жира, притом что уровень циркулирующих липидов был сопоставим с таковым у контрольных животных, и представители обеих групп имели близкую массу тела [122]. Это согласуется с дефектом транспорта или метаболизма липидов на границе между эндотелием и кожей. В соответствии с этой гипотезой, альбуминемические крысы демонстрируют выраженную гиперхолестеринемию [133], а пациенты с врожденным дефицитом альбумина демонстрируют повышенные концентрации холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови, которые временно возвращаются к норме после внутривенных инфузий альбумина [114, 115]. Дефицит CD36 или мутации в нем ранее не связывали с фенотипом кожи [134], но это объясняется тем, что в предыдущих исследованиях изучали эффект дефицита CD36 во всем организме, а не делеции, специфичной для ЭК. После открытия роли CD36 в коже возникает вопрос о роли CD36 в эндотелии микрососудов легких. Хотя он и не опосредует транзитоз альбумина, имеются сведения о том, что эндотелиальный CD36 легких участвует в реакции на вдыхаемые загрязнители [135] или на инфекцию [136].

Однако CD36 не является исключительным посредником воздействия жирных кислот на клетки эндотелия. В отсутствие или недостатке альбумина воспаление может возникать в результате их взаимодействия с Toll-подобными рецепторами, а не как следствие поглощения через CD36 [137]. Так, пальмитат, не связанный с альбумином, активирует воспалительные пути в ЭК микрососудов, усиливает в них генерацию и/или экспрессию IL-6, IL-8, TLR2 (Toll-подобный рецептор 2) и молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), нарушает транспорт инсулина и способствует трансмиграции моноцитов. Ингибирование CD36 не влияет на индуцированную пальмитатом экспрессию молекул адгезии; в то же время подавление передачи сигналинга через TLR4 к NF-κB снижает индуцированную пальмитатом экспрессию ICAM-1 [137]. Такие варианты переключения сигналинга важны для понимания важности альбумина как в предотвращении, так и в развитии заболелаваний сердечно-сосудистой системы.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛИКИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА С ЭНДОТЕЛИЕМ

У больных диабетом уровень гликированного альбумина составляет более 70 мкМ, он является одним из инициаторов апоптоза ЭК [138]. Вероятность образования атеросклеротических бляшек в каротидной артерии у больных диабетом 2-го типа коррелирует с повышенным уровнем гликированного альбумина и пониженным уровнем эндотелиальных прогениторов (CD34+/133+/309+) [139]. Интересно, что по мере формирования бляшек уровень гликированного альбумина снижался, равно как и соотношение гликированного альбумина к гликированному гемоглобину. Частично это объясняется тем, что при диабете ЭК аорты переключаются на биосинтетический фенотип с повышенным количеством кавеол и усиленным (примерно на 20%) транцитозом гликированного альбумина. В культуре ЭК 25 мМ глюкозы вызывает примерно 2.6-кратное увеличение pSTAT-3 и pERK1 и примерно 1.8-кратное увеличение pERK2; воздействие гликированного альбумина (5 мкМ) вызывает примерно 4.3-кратное увеличение pERK1/2 по сравнению с 5 мМ глюкозы [140].

Гликированный альбумин индуцирует экспрессию прокоагулянтных и воспалительных факторов эндотелиальными клетками [141, 142]. В то же время имеются данные о том, что повышенный уровень фактора Виллебранда у диабетиков обусловлен не гликированным альбумином, а влиянием манноза-специфических лек-

тинов на углеводородные детерминанты ЭК [143]. Правда, гликированный альбумин тестировали при невысоких его концентрациях в культуре ЭК пупочной вены человека (HUVES) (25–100 мкг/мл), тогда как физиологически гораздо более активные лектины (конканавалин А, ConA и агглютинин зародышей пшеницы, WGA) тестировали в концентрациях ненамного меньших (4–16 мкг/мл).

При сахарном диабете многие морфофункциональные отклонения клеток опосредуются ауто- и паракринным TGF- $\beta$ , который индуцируется высоким уровнем глюкозы в окружающей среде и гликозилированными белками. Для большинства типов клеток TGF- $\beta$  является индуктором апоптоза, который опосредуется рецептором TGF- $\beta$  типа I, Alk5. Напротив, ранняя диабетическая микроангиопатия характеризуется усилением пролиферации ЭК. ЭК уникальны тем, что экспрессируют второй рецептор TGF- $\beta$  типа I, Alk1, а также корецептор эндоглин, который увеличивает сродство лиганда к Alk1. В дифференцированных ЭК здоровых субъектов конститутивно экспрессируются Alk1 и эндоглин. Однако инкубация ЭК с высоким содержанием глюкозы и гликированного альбумина в среде индуцирует экспрессию Alk5 и увеличивает секрецию TGF- $\beta$  в 3 раза, не влияя на уровни Alk1 или эндоглина. “Диабетическая” среда ускоряет пролиферацию клеток, по крайней мере частично, за счет TGF- $\beta$ /Alk1–smad1/5 и, вероятно, с участием VEGF, а также промиграционных MMP2 ниже Alk1. Кроме того, частично увеличивается активность каспазы-3, что указывает на усиление апоптоза с использованием пути TGF- $\beta$ /Alk5–smad2/3. Эти данные свидетельствуют о плейотропии TGF- $\beta$  в ЭК, включая пролиферативные эффекты (через Alk1–smad1/5) и проапоптотические сигналы (через Alk5–smad2/3) [144]. Из других провоспалительных цитокинов, синтез которых индуцирует гликозилированный альбумин, следует отметить TNF- $\alpha$  [145]. Экспрессия IL-6 эндотелиальными клетками также повышается при воздействии гликированного альбумина, но это повышение можно предотвратить ангиотензином 1–7, продуктом активности АПФ-2 [146].

Гликированный альбумин усиливает экспрессию RAGE на фоне напряжения сдвига (shear stress) [147] и повышает экспрессию адгезионных молекул VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина [148]. Экспрессия адгезионных белков ЭК (в частности E-селектина или CD62E) повышается именно при воздействии гликированного альбумина, такого эффекта нет при действии разнородной смеси КПП, которые образуются в результате неферментативного гликирования и окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот [149]. Гликированный альбумин пациентов с сердечной недостаточностью и высоким уровнем гликирования также увеличивал экспрессию молекул адгезии в клетках HUVES и усиливал адгезию мононуклеарных клеток периферической крови к ЭК [150]. Как известно, мононуклеары являются мощными генераторами АФК, но что особенно важно, повышение экспрессии адгезионных молекул опосредовано генерацией АФК NADPH-оксидазой ЭК и сигнальным путем с участием киназ РКВ-ИКК и JNK, транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и AP-1. Методом ПЦР-ОТ установлено, что генерация АФК максимально выражена через 4 ч после начала воздействия гликозилированного альбумина и сопровождается повышением экспрессии мРНК Nox4 и p22rhoх [151]. Активация NOX2 эндотелия также вносит вклад в дисфункцию гломерулярного аппарата инсулин-зависимых мышей, снижая экспрессию гломерулярного гликокаликса и обуславливая морфофункциональные изменения подоцитов и мезангиальных клеток; в конечном счете, это способствует развитию диабетической нефропатии, одним из признаков которой является альбуминурия [152]. Помимо NOX4, другим источником АФК при действии гликозилированного альбумина на ЭК является разобшенная eNOS [153]. Гликированный альбумин может как усиливать, так и ослаблять активность NO-синтазы, причем оба варианта ответа отмечены при развитии апоптоза ЭК под действием гликированного альбумина [138, 154, 155].

Это соответствует представлениям о том, что при диабете ключевую роль в повреждении эндотелия играет оксидативный стресс, а степень гликирования альбумина влияет на его интенсивность через возможную связь между NADPH-оксидазами, митохондриями и другими источниками АФК [156]. Недавно было показано, что одним из важных посредников КПП-индуцированной диабетической дисфункции эндотелия является пероксидазин (PXDN), представитель семейства пероксидаз, катализирующий превращение пероксида водорода в гипохлористую кислоту. Полагают, что источником АФК при воздействии КПП является NOX2, а действие НОС1 приводит к ослаблению фосфорилирования eNOS по Ser1177 и снижению синтеза NO [157]. Еще одним участником антиоксидантной защиты ЭК и мишенью гликозилированного альбумина является внутриклеточная параоксоназа-2 (PON2). Гликозилированный альбумин, а также N-карбоксиметиллизин (КМЛ, наиболее известный представитель КПП) подавляют экспрессию и активность PON2 в клетках эндотелия [158]. Кроме того, воздействие гликированного альбумина и КМЛ на эндотелий приводит к повышению уровня маркеров стресса эндоплазматического ретикулума GRP78 и IRE1 $\alpha$ , а также к усилению экспрессии провоспалительных цитокинов MCP-1, IL-6, IL-8, белков адгезии ICAM1 и VCAM1. В то же время усиление экспрессии PON2 приводит к снижению уровня АФК и облегчает эндотелиальную дисфункцию, вызванную КПП [158].

### РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на доступность мажорных белков вообще и альбумина в частности, сведений о механизмах модификации альбумина и о механизмах влияния модифицированного альбумина на клетки, ткани и здоровье в целом недостаточно, а имеющиеся данные часто противоречивы. Специфика патогенеза того или иного органа обусловлена тем, что при повреждении эндотелия выход альбумина за пределы сосудистого русла выходит из-под контроля, что приводит к изменению биологической активности клеток паренхимы. Кроме того, клетки крови также могут служить мишенью КПП и гликированного альбумина, что, как правило, усугубляет состояние ЭК и обуславливает нарушение гематотканевых барьеров. Так, гликозилированный альбумин усиливает тромбогенный потенциал тромбоцитов вследствие повышения количества и чувствительности рецепторов [159].

Патогенная роль КПП и гликированного альбумина наиболее хорошо изучена при ожирении, диабетической полинейропатии и нефропатии [58, 160, 161]. Коронавирус SARS-CoV-2, ставший причиной пандемии COVID-19, стимулировал исследования взаимосвязи между восприимчивостью к инфекции и наличием других заболеваний в анамнезе, в том числе перечисленных выше, одним из патогенных факторов которых является гликированный альбумин.

#### *Ожирение*

Висцеральный жир – один из основных источников провоспалительных цитокинов благодаря активированным макрофагам, количество которых в нем намного больше по сравнению с подкожным жиром. Это связано прежде всего с аккумуляцией гликированного альбумина и повышенной экспрессией RAGE [160]. Среди цитокинов есть молекулы, которые взаимодействуют с RAGE (S100 $\beta$  и HMGB-1), а также молекулы, уровень которых повышается при активации RAGE (MCP-1, IL-6, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$  и ряд других). Хроническое воспаление поддерживается постоянным рекрутированием макрофагов за счет RAGE-зависимой экспрессии MCP-1 и дальнейшей активацией RAGE; эта петля самоамплификации получила название ось RAGE/MCP-1 [162]. Повышение уровня КПП, главным из которых является

гликированный альбумин, подпитывает как оксидативный стресс, так и ось КППГ/РКППГ (AGE/RAGE), что, в свою очередь, может усиливать воспаление в уже воспаленной ткани, тем самым ускоряя прогрессирование ожирения. Кроме того, адаптивные функции адипоцитов нарушаются посредством других рецепторов КППГ: так, захват и деградация КППГ скавенджером CD36 приводит к уменьшению генерации лептина адипоцитами, что может способствовать развитию ожирения [163].

#### *Диабетическая полинейропатия*

Установлено, что диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается у всех пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в течение 15 лет и у 30% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 25 лет [164]. Характерным признаком ДПН является гиперплазия ЭК и утолщение базальной мембраны эндоневральных капилляров и многих других микрососудов. Механизм этого явления остается непонятным: в какой степени он связан с полиольным путем метаболизма глюкозы в ЭК, а в какой – воздействием гликированного альбумина на рецепторы КППГ? Одним из молекулярных патогенетических факторов ДПН является снижение синтеза клаудина-5, важнейшего компонента плотных контактов, ЭК эндоневральных капилляров в результате воздействия КППГ на рецепторы ЭК, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и отеку нервного волокна. КППГ снижают количество клаудина-5 опосредованно, за счет увеличения аутокринной секреции эндотелиального фактора роста (VEGF) ЭК, образующими гистогематический барьер между кровью и содержимым эндоневрия (blood-nerve barrier, BNB) [161]. Кроме того, важную роль в формировании и поддержании базальной мембраны BNB играют перициты: они производят фибронектин и коллаген IV типа, а также тканевый ингибитор металлопротеазы-1 (TIMP-1), предотвращающий деградацию базальной мембраны. Оказалось, что при гипергликемии КППГ накапливаются в перицитах, усиливая аутокринную секрецию VEGF и TGF- $\beta$ . Сигналинг от VEGF и TGF- $\beta$  усиливает выработку фибронектина и коллагена IV типа, что приводит к утолщению базальной мембраны [161].

Интересно отметить, что лечение гипергликемии снижает частоту ДПН на 60–70% у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [165] и лишь на 5–7% у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [166]. Более того, как минимум у 40% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа развивается ДПН даже при контроле уровня глюкозы [167]. Данных о роли модифицированного (гликированного и/или окисленного) альбумина в патогенезе ДПН недостаточно для того, чтобы всерьез рассуждать о перспективах разработки эффективной терапии.

#### *Диабетическая нефропатия*

Каждая почка состоит примерно из 1 миллиона нефронов. Каждый нефрон состоит из клубочка (гломерула) и канальцев. Гломерулы состоят из четырех типов клеток: париетальный эпителий, гломерулярный эндотелий (ГЭК), подоциты (клетки висцерального эпителия) и мезангиальные клетки. Эндотелий и подоциты имеют общий внеклеточный матрикс – базальную мембрану клубочков (БМК). ГЭК и их отверстия покрыты эндотелиальным гликокаликсом. У подоцитов имеются отростки с щелевыми диафрагмами, которые окружают внешнюю часть капилляров. ГЭК с эндотелиальным гликокаликсом, БМК и подоциты составляют фильтрационный барьер почек, или барьер клубочковой фильтрации. При диабете в фильтрационном барьере нарушается обмен сигналами между клетками, при этом первичное нарастание синтеза подоцитами фактора роста эндотелия сосудов А (VEGFA), наблюдаемое на ранних стадиях, сменяется снижением синтеза VEGF



при прогрессировании заболевания. Также происходит потеря взаимодействия ангиопоэтина-1 (Angpt1) и рецептора тирозин-протеинкиназы (Tie2), а продукция активированного протеина C (APC) в клубочках снижается из-за подавления экспрессии тромбомодулина. Снижение функциональной активности APC влияет на проницаемость стенки капилляров клубочков и усиливает апоптоз гломерулярных ЭК и подоцитов. Метаболические изменения, связанные с сахарным диабетом, наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) обуславливают генерацию АФК и АФА (оксид азота, диоксид азота и пероксинитрит) в гломерулярных ЭК. Активность эндотелина-1 (Edn1) при диабете усиливает оксидативный стресс, обуславливает истощение эндотелиального оксида азота (NO) и деградацию эндотелиального гликокаликса [168].

Однако дисфункция гломерулярного эндотелия характеризуется не только повреждением эндотелиального гликокаликса и оксидативным стрессом в ЭК, но и эндотелиально-мезенхимальным переходом (EndMT) [169]. EndMT – это процесс, при котором ЭК теряют эндотелиальный фенотип (например, снижается экспрессия маркеров эндотелиальных клеток CD31 и CD144) и специфические для эндотелия функциональные характеристики (атромбогенность, барьерные функции). Снижение экспрессии эндотелиальных маркеров сопровождается увеличением экспрессии мезенхимальных маркеров, таких как  $\alpha$ -актин гладких мышц ( $\alpha$ SMA) и специфический для фибробластов белок 1 (FSP-1); кроме того, нарастает синтез белков внеклеточного матрикса (ECM) [170]. EndMT способствует развитию фиброза и наблюдается при заболеваниях самых разных органов, в т.ч. при онкологических заболеваниях [171–173]. В гломерулах пациентов с диабетической нефропатией также наблюдается EndMT, о чем свидетельствует коэкспрессия эндотелиальных и мезенхимальных маркеров [174]. Гипергликемия, КПП, гликированный альбумин, гипоксия и ряд других факторов вызывают дисфункцию гломерулярного эндотелия, которая характеризуется повреждением эндотелиального гликокаликса, оксидативным стрессом, воспалительным фенотипом ЭК и EndMT; это приводит к протеинурии, повреждению или потере подоцитов, активации мезангиальных клеток и, в конечном итоге, гломерулосклерозу. Дополнительный путь повреждения почек при диабете – трансдифференцировка клеток почечных канальцев в миофибробласты. Это происходит при активации РКПП, что вызывает экспрессию TGF- $\beta$  и других цитокинов, которые опосредуют эту трансдифференцировку [175]. Активация NF- $\kappa$ B, наряду с амплификацией RAGE и экспрессией цитокинов вызывает активацию гена *ZEB2*, кодирующего белок ZEB2 – фактор транскрипции, который приводит к потере адгезии подоцитов, эпителиально-мезенхимальному переходу, отслоению базальной мембраны и потере подоцитов в клубочках [68]. Активация РКС, TGF- $\beta$  и экспрессии генов в мезангиальных клетках, наряду с аналогичным влиянием на ЭК гломерулярного аппарата, также является причиной диабетической нефропатии, особенно при диабете 1-го типа [176, 177].

Следует отметить, что EndMT не является необратимым процессом, показана возможность обратного перепрограммирования трансформированных ЭК [170], также EndMT находится под контролем аутофагии [178, 179].

### COVID-19

В дополнение к многочисленным наблюдениям, свидетельствующим о модификациях и снижении уровня альбумина при различных заболеваниях, сопровождающихся воспалительными процессами, в том числе у многих пациентов с коронавирусной инфекцией [180], было выдвинуто предположение, что цитокиновый шторм, наблюдаемый у пациентов с COVID-19, обусловлен повышенным уровнем

окисленного альбумина [181]. В то же время РКПГ играют важную роль в патогенезе таких заболеваний легких как фиброз, пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Сверхэкспрессия/гиперактивация РКПГ усиливает негативное действие медиаторов ренин-ангиотензиновой системы (RAS) на хронические заболевания, которые являются основными факторами риска при коронавирусной инфекции: диабет, заболевания почек и сердечно-сосудистой системы [182]. После распознавания и связывания спайкового белка коронавируса ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2), SARS-CoV-2 проникает в клетку, что приводит к подавлению регуляции АПФ-2 и нарастанию ангиотензина II (AngII). Зараженные клетки подвергаются пироптозу и высвобождают DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), включая HMGB1. DAMP, цитокины и лиганды РКПГ приводят к усилению экспрессии РКПГ посредством NF-κB. В этих условиях РКПГ вызывают дальнейшее подавление ACE2, повышают экспрессию AT1R (рецептора AngII 1-го типа) и трансактивируются с AT1R, усиливая патогенетические эффекты оси ACE/AngII/AT1R. В то же время взаимодействие AngII с AT1R индуцирует активацию NF-κB и высвобождение лигандов РКПГ, формируется порочный круг. Связка РКПГ с эффекторами RAS способствует развитию “цитокинового шторма” в макрофагах и спленоцитах; вызывает дисфункцию эндотелия за счет увеличения проницаемости капилляров и высвобождения компонентов молекулярного паттерна, ассоциированных с повреждениями (DAMP); усиливает продукцию АФК и образование атеросклеротических бляшек; повышает риск тромбоза, индуцируя образование и высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилами (NET) с последующей агрегацией тромбоцитов; вызывают атрофию мышц, стимулируя апоптоз, увеличивая деградацию белка и снижая синтез белка. Сочетанное воздействие РКПГ и AT1R возникает в сосудах и паренхиме легких, головного мозга, сердца и почек, в клетках иммунной системы, вызывая необратимые повреждения многих органов [183]. Вопрос о том, что же все-таки первично (причина), а что вторично (следствие), в данном случае не просто имеет право на существование, но заслуживает самого серьезного отношения со стороны ученых и врачей.

#### *Роль альбумина в эпилептогенезе*

Результаты недавних исследований убедительно свидетельствуют о том, что КПГ вносят основной вклад в повреждение микрососудов мозга и нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [184]. Взаимодействия между ГЭБ, церебральными кровеносными сосудами, нейронами, астроцитами, микроглией и перичитами образуют динамическую функциональную нейроваскулярную единицу. Поражение коры головного мозга в результате травмы, интоксикации, ишемии или инфекции может привести к развитию посттравматической эпилепсии (ПТЭ), одного из наиболее распространенных неврологических расстройств, патогенез которого тесно связан с нарушением целостности ГЭБ [123, 185]. В свою очередь, это приводит к утечке компонентов плазмы в паренхиму мозга и усилению возбудимости нейронов – сначала в результате первичного повышения уровней  $K^+$  и глутамата, затем происходит запуск сопряженных механизмов: экстравазирванный альбумин поглощается астроцитами через TGF-βR и ведет к Smad2-опосредованному подавлению калиевого канала Kir4.1, тогда как астроцитарный TNF-α инициирует снижение экспрессии транспортера глутамата EAAT-2. Оба механизма усугубляют первичную гиперактивность нейронов из-за нарушения буферизации  $K^+$  и глутамата астроцитами, что приводит к накоплению внеклеточного калия, облегчению NMDA-опосредованной повышенной возбудимости и, в конечном итоге, проявлению эпилептиформной активности [186–188]. Следует отметить, что

этот же сигнальный путь активируется у стареющих людей с дисфункцией ГЭБ [189]. В настоящее время нет средств для выявления пациентов с риском развития ПТЭ или предотвращения его развития. Судороги могут возникать через месяцы или годы после инсульта, не реагируют на противосудорожные препараты более чем у трети пациентов и часто связаны со значительными нервно-психическими заболеваниями [190]. Повышенная концентрация альбумина вызывает увеличение  $[Ca^{2+}]$  при участии инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3); кроме того, альбумин индуцирует синтез ДНК. Эти процессы частично блокируются гепарином и антагонистами TGF- $\beta$  [191]. Так, применение SJN2511, специфического ингибитора астроцитарного пути ALK5/TGF- $\beta$ , предотвращает возбуждающий синаптогенез и эпилепсию, индуцированную альбумином [190]. В то же время, применение неспецифических препаратов, таких как лозартан (антагонист АТ1), также препятствует нарушению ГЭБ и развитию эпилептогенеза [185]. Однако остается неисследованным вопрос об отличиях в аффинности немодифицированного и модифицированного альбумина к цитокиновым рецепторам паренхимы мозга. Разработка специфических и неспецифических средств терапии ПТЭ с учетом патогенетической роли альбумина — одна из наиболее актуальных проблем современной фармакологии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ИНТЕГРАТИВНЫЕ КАЧЕСТВА АЛЬБУМИНА В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Уровень альбумина в плазме или сыворотке крови многие годы служил классическим маркером статуса питания, особенно в отношении белковой пищи, при этом уровень менее 35 г/л определяется как гипоальбуминемия. В последнее время низкий уровень альбумина все чаще рассматривается как фактор риска и предиктор заболеваемости/смертности независимо от пола, возраста, сопутствующих заболеваний и всякого рода полиморфизмов [192–194]. С точки зрения диагностики, уровень альбумина в плазме крови и в моче характеризует не просто уровень одного из белков, а, по сути, интегративные его характеристики с точки зрения оценки состояния всего организма, поскольку отражает белок-синтезирующую функцию печени (отсюда его роль в качестве отрицательного острофазного белка [195]) и функциональное состояние эндотелия сосудов, определяющее целостность гематотканевых барьеров. Взаимосвязь между целостностью эндотелия и уровнем альбумина в моче — наиболее изученное явление в медицинской практике, указывающее в первую очередь на патологию почек, но также и на состояние других компонентов крови и сердечно-сосудистой системы [196–198]. В ряду этих компонентов эндотелий сосудов мозга представляет наибольший интерес, поскольку по ту сторону барьера находится “святая святых” — паренхима мозга, функциональные единицы которой оказались чрезвычайно уязвимы к действию альбумина благодаря наличию на астроцитах рецептора, еще недавно считавшегося специфичным к TGF- $\beta$ , одному из минорных белков-цитокинов, регулирующих дифференцировку и апоптоз клеток [190, 191]. В период начала или даже расцвета исследований цитокиновой регуляции такое трудно было даже представить: общий рецептор к белкам, разница концентраций которых в сыворотке крови составляет более 9 (!) порядков. Разница в аффинности к рецептору компенсируется потенциальным превосходством в количестве молекул альбумина, которые могут получить доступ к рецепторам астроцитов при нарушении целостности ГЭБ. В связи с этим огромный интерес представляют цитотоксические характеристики редокс-модифицированного и гликированного альбумина не только по отношению к ЭК кровеносных сосудов, но и по отношению к цитокиновым рецепторам астроцитов.

Масштабный поиск новых диагностических показателей с использованием современных технологий метаболомики позволил выделить из огромного перечня

всего четыре простых показателя плазмы крови, которые позволяют с высокой точностью оценить состояние здоровья человека и прогнозировать вероятность летального исхода для пациентов независимо от их возраста, пола и характера имеющихся или перенесенных заболеваний; среди этих четырех показателей уровень альбумина по степени вклада в интегральную оценку, и прогноз оказался на втором месте после орозомукоида (альфа-1-кислый гликопротеин) [193]. Аналогичный результат получен при исследовании пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии: использование простого соотношения положительных (С-реактивный белок) и отрицательных (альбумин) острофазных белков может значительно повысить точность оценки риска смертельного исхода [199]. Близкое по своей структуре соотношение, но с маркерами повреждения мышечных волокон в числителе (креатинкиназа или миоглобин) существенно повышает корреляцию биохимических показателей с показателями функциональными и физиологическими (инструментальными) [200]. Соотношение альбумин/креатинин в моче является одним из наиболее чувствительных индикаторов клубочковой почечной дисфункции и гипертонии у пациентов с нейробластомой высокого риска, получавших миелоаблативные схемы терапии [201]. А уже в период пандемии коронавирусной инфекции было установлено, что существует обратная корреляция между смертностью от COVID-19 и концентрацией альбумина в крови [202]. Авторы исследования предположили, что эта ассоциация может быть связана с антикоагулянтными и антиоксидантными свойствами альбумина.

Грамотное применение методов регрессионного анализа позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностики диабетических осложнений за счет использования “внутренних” показателей альбумина, таких как соотношение его восстановленной и окисленной форм [203]. Отношение окисленного альбумина к общему альбумину может увеличиваться при заболеваниях печени, диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, что приводит к бактериальным или вирусным инфекциям. И опять же в период пандемии было установлено, что вследствие индукции цитокинового шторма уровень окисленного альбумина в крови пациентов с COVID-19 может быть положительным предиктором смертности [181].

Однако альбумин может служить не только биомаркером тяжести различных патологий, но и средством терапии. Вследствие своей важнейшей физиологической роли, альбумин человека пользуется наибольшим спросом среди других биофармацевтических препаратов. В настоящее время годовая потребность в HSA во всем мире оценивается примерно в 500 тонн [204]. Инъекции 5%-ного раствора альбумина (изоонкотический раствор) назначают при необходимости увеличения внутрисосудистого объема, инъекции 20–25%-ного раствора альбумина (гиперонкотический раствор) назначают для восстановления коллоидно-осмотического (онкотического) давления и сохранения баланса жидкости между внутрисосудистым и внесосудистыми компартментами [205]. Клиническими показаниями к применению 4–5%-ного раствора альбумина являются гиповолемический шок, острая печеночная недостаточность, проведение искусственного кровообращения [206]. Показания к применению 20–25%-ного раствора – гипоальбуминемия, сепсис или септический шок, цирроз печени с асцитом [207]. В то же время следует иметь в виду, что рутинная коррекция гипоальбуминемии у тяжелобольных не рекомендуется, а ее использование при сепсисе и септическом шоке остается дискуссионным. Постоянная инфузия раствора с 4% альбумина пациентам отделения интенсивной терапии снижает риск внутрибольничных инфекций [208]. Согласно полученным данным, альбумин восстанавливает окисленную форму вазостатина-1 и тем самым восстанавливает его антимикробные свойства. Альбумин можно использовать для доставки сераорганических соединений к клеткам меланомы с целью ингибирования синтеза меланина [209]. Способность альбумина связывать воду может быть

использована при лечении отравлений органофосфатами. Уменьшение гликокаликса приводит к снижению онкотического давления и гиповолемии, так что соответствующая компенсация могла бы стать одним из терапевтических факторов при остром отравлении органофосфатами с целью снижения риска гибели и предотвращения отставленной патологии. Действительно, описаны случаи успешного использования свежзамороженной плазмы при лечении так называемого “промежуточного синдрома”, одного из возможных последствий отравления фосфорорганическими соединениями [210].

В то же время, введение альбумина в некоторых ситуациях может оказаться опасным. Состояния, при которых использование альбумина противопоказано из-за риска острой перегрузки кровообращения, — сердечная и почечная недостаточность, острый или хронический панкреатит, отек легких или тяжелая анемия. Также не рекомендуется применение альбумина при таких состояниях как асцит, реагирующий на диуретики, негеморрагический шок, гипоальбуминемия без возникновения отеков или острой гипотензии, недоедание, открытые раны, острая нормоволемическая гемодилюция в хирургии, потеря белка вследствие энтеропатии или мальабсорбции. Кроме того, использование альбумина может оказаться опасным для жизни пациентов с церебральной ишемией и черепно-мозговой травмой [205, 211].

Наиболее простым и естественным с физиологической точки зрения способом влияния на уровень и свойства альбумина является т.н. “функциональное питание”, т.е. использование в пищу таких продуктов и применение таких способов их обработки, которые бы в максимальной степени сохраняли количество и полезные качества содержащихся в них нутрицевтиков, которые, в свою очередь, оказывали бы позитивное влияние и на микрофлору кишечника, и на функциональное состояние печени, где происходит частичный метаболизм нутрицевтиков и синтез альбумина, а также на состояние альбумина в плазме крови, т.к. многие полифенолы и другие нутрицевтики связываются и транспортируются в системном кровотоке преимущественно альбумином [212], изменяя его конформацию и конкурируя с другими лигандами, среди которых конечно же могут быть жирные кислоты и КПП. Связь между гликированным альбумином и другими КПП, поступающими с пищей, с одной стороны, и микробиотой кишечника, с другой стороны, относительно недавно стала предметом исследования [213]. Справедливо обозначена необходимость в разработке стандартизированных методов определения нормы потребления КПП. Многочисленные исследования показали, что полифенолы в значительной степени определяют численность, состав и состояние кишечных бактерий, которые, в свою очередь, модулируют неврологические заболевания [214]. Полифенолы обладают не только качествами антиоксидантов, но также способностью защиты белков от гликирования (антигликативная способность). Потребление полифенолов с пищей обуславливает повышение в периферической крови концентрации фенольных кислот, из которых мажорной (доминирующей) является 3-гидроксифенилуксусная (до 338 мкМ), тогда как концентрации других фенольных кислот находятся в диапазоне от 13 нМ до 200 мкМ. В эксперименте *in vitro* было показано, что предварительная инкубация BSA с разными фенольными кислотами и последующим гликоксилированием альбумина (глюкоза 5–10 мМ в сочетании с 10 нМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) существенно снижает концентрацию фруктозамина [215]. Среди распространенных полифенолов, способных снижать степень гликирования альбумина, — хризин и лютеолин, структурно близкие агликоны флавонов, содержащиеся в брокколи, перце чили, сельдерее, розмарине и меде [80]. Известны антиканцерогенные и кардиозащитные свойства лютеолина и хризина, в частности, благодаря их способности нейтрализовать АФК, подавлять экспрессию циклооксигеназы-2 и образование простагландина E<sub>2</sub> [216]. Богатый полифенолами экстракт лекарственного растения *Doratoxylon apetalum* оказался эффективным

антиоксидантом для защиты ЭК, уменьшая в них уровень АФК – пероксида водорода и супероксида [215]. Помимо полифенолов, экстракт чеснока также ингибирует образование КППГ, в том числе гликированного альбумина [217].

Полагают, что обусловленное старением сопряжение оксидативного и карбонового стресса (gluco-oxidative stress) с образованием КППГ генерирует неопитопы на белках крови, способствуя выработке аутоантител у пожилых людей, особенно у курильщиков. Использование натуральных продуктов с нутрицевтиками-антиоксидантами снижает проявление возрастных патофизиологических изменений. Механизм защитного действия полифенолов до конца не раскрыт, но предполагается, что полифенолы нековалентно взаимодействуют с остатками ароматических аминокислот альбумина; такое гидрофобное взаимодействие способствует ремоделированию зрелых КППГ-модифицированных амилоидных фибрилл и трансформируют вторичную структуру в спиральную или беспорядочную спиралевидную конформацию [92]. Хризин и лютеолин препятствуют формированию альбуминовых фибрилл. Результаты докинга показали, что оба флавоноида нековалентно взаимодействуют с различными аминокислотными остатками субдомена ПА, среди которых склонные к гликированию лизины и аргинины, и дополнительно стабилизируют структуру HSA, что объясняет механизм их действия как антигликирующих и антифибриллирующих агентов [80]. Предполагается, что полифенольные соединения обладают плейотропным действием и препятствуют гликированию на разных уровнях: посредством регуляции метаболизма глюкозы, хелатирования металлов, улавливания промежуточных дикарбонильных соединений, влияния на инсулинорезистентность клеток, наконец, посредством активации сигнального пути рецептора инсулиноподобного фактора роста [218].

Таким образом, выявленные в последние годы характеристики альбумина свидетельствуют о том, что этот мажорный белок плазмы крови, которому еще недавно отводили “скромную” роль осмотически активного компонента, по сути является молекулярным “стержнем”, связующим звеном между различными тканями и органами, свидетельствующим о здоровье всего организма и во многом определяющим это здоровье. Современная диагностика, патогенез различных заболеваний и разработка средств терапии в настоящее время немыслимы без комплексного учета физико-химических, эволюционно-генетических и физиолого-биохимических характеристик альбумина.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках госзадания АААА-А18-118012290142-9.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Н.В.Г.), сбор данных (Д.А.Б., П.А.В и Н.В.Г.), подготовка и редактирование манускрипта (Д.А.Б., П.А.В и Н.В.Г.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Peters T* (1995) All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications. Acad Press. London.
2. *Raoufinia R, Mota A, Keyhanvar N, Safari F, Shamekhi S, Abdolalizadeh J* (2016) Overview of albumin and its purification methods. *Adv Pharm Bull* 6: 495–507.

3. *Mozzi A, Forni D, Cagliani R, Pozzoli U, Vertemara J, Bresolin N, Sironi M* (2014) Albuminoid genes: Evolving at the interface of dispensability and selection. *Genome Biol Evol* 6: 2983–2997. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu235>
4. *Li S, Cao Y, Geng F* (2017) Genome-Wide Identification and Comparative Analysis of Albumin Family in Vertebrates. *Evol Bioinform* 13: 1–6. <https://doi.org/10.1177/1176934317716089>
5. *Haefliger DN, Moskaitis JE, Schoenberg DR, Wahli W* (1989) Amphibian albumins as members of the albumin, alpha-fetoprotein, vitamin D-binding protein multigene family. *J Mol Evol* 29: 344–354. <https://doi.org/10.1007/BF02103621>
6. *Lichenstein HS, Lyons DE, Wurfel MM, Johnson DA, McGinley MD, Leidli JC, Trollinger DB, Mayer JP, Wright SD, Zukowski MM* (1994) Afamin is a new member of the albumin, alpha-fetoprotein, and vitamin D-binding protein gene family. *J Biol Chem* 269: 18149–18154.
7. *Doolittle RF* (1992) Reconstructing history with amino acid sequences. In: *Protein Science*. 191–200.
8. *Bujacz A* (2012) Structures of bovine, equine and leporine serum albumin. *Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr* 68: 1278–1289. <https://doi.org/10.1107/S0907444912027047>
9. *Metcalfe V, Brennan S, George P* (2003) Using serum albumin to infer vertebrate phylogenies. *Appl Bioinform* 2: S97–S107.
10. *Sarich VM, Wilson AC* (1967) Rates of albumin evolution in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 58: 142–148. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.142>
11. *Harper ME* (1983) Linkage of the evolutionarily-related serum albumin and alpha-fetoprotein genes within q11–22 of human chromosome 4. *Am J Hum Genet* 35: 565–572.
12. *Gray JE, Doolittle RF* (1992) Characterization, primary structure, and evolution of lamprey plasma albumin. *Protein Sci* 1: 289–302. <https://doi.org/10.1002/pro.5560010211>
13. *Nishio H, Heiskanen M, Palotie A, Bélanger L, Dugaiczak A* (1996) Tandem arrangement of the human serum albumin multigene family in the sub-centromeric region of 4q: Evolution and chromosomal direction of transcription. *J Mol Biol* 259: 113–119. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0306>
14. *Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW* (2005) Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41: 1211–1219.
15. *Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA* (1992) Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *J Clin Invest* 89: 1755–1760. <https://doi.org/10.1172/JCI115778>
16. *Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS* (2019) The neonatal Fc Receptor (FcRn): A misnomer? *Front Immunol* 10: 1540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01540>
17. *Pincetic A, Bournazos S, Dilillo DJ, Maamary J, Wang TT, Dahan R, Fiebiger BM, Ravetch JV* (2014) Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 15: 707–716. <https://doi.org/10.1038/ni.2939>
18. *Nakashima F, Shibata T, Kamiya K, Yoshitake J, Kikuchi R, Matsushita T, Ishii I, Giménez-Bastida JA, Schneider C, Uchida K* (2018) Structural and functional insights into S-thiolation of human serum albumins. *Sci Rep* 8: 932. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19610-9>
19. *Tabata F, Wada Y, Kawakami S, Miyaji K* (2021) Serum albumin redox states: More than oxidative stress biomarker. *Antioxidants* 10: 503. <https://doi.org/10.3390/antiox10040503>
20. *Kragh-Hansen U, Brennan SO, Galliano M, Sugita O* (1990) Binding of warfarin, salicylate, and diazepam to genetic variants of human serum albumin with known mutations. *Mol Pharmacol* 37: 238–242
21. *Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P, Notari S, Ascenzi P* (2005) The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life* 57: 787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>
22. *Ascenzi P, Bocedi A, Notari S, Fanali G, Fesce R, Fasano M* (2006) Allosteric Modulation of Drug Binding to Human Serum Albumin. *Mini-Reviews Med Chem* 6:483–489. <https://doi.org/10.2174/138955706776361448>
23. *Ascenzi P, Fasano M* (2010) Allostery in a monomeric protein: The case of human serum albumin. *Biophys Chem* 148: 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2010.03.001>

24. *Goncharov NV, Belinskaya DA, Razygraev AV, Ukolov AI* (2015) On the enzymatic activity of albumin. *Russ J Bioorgan Chem* 41: 131–144.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162015020041>
25. *Belinskaia DA, Goncharov NV* (2020) Theoretical and Practical Aspects of Albumin Esterase Activity. *Russ J Bioorganic Chem* 46: 287–298.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162020030036>
26. *Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Vovk MA, Batalova AA, Jenkins RO, Goncharov NV* (2020) The universal soldier: Enzymatic and non-enzymatic antioxidant functions of serum albumin. *Antioxidants* 9: 1–29.  
<https://doi.org/10.3390/antiox9100966>
27. *Kirby AJ, Hollfelder F, Tawfik DS* (2000) Nonspecific catalysis by protein surfaces. *Appl Biochem Biotechnol – Part A Enzym Eng Biotechnol* 83: 173–181.  
<https://doi.org/10.1385/abab:83:1-3:173>
28. *Copley SD* (2017) Shining a light on enzyme promiscuity. *Curr Opin Struct Biol* 47: 167–175.  
<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.11.001>
29. *Yang G, Miton CM, Tokuriki N* (2020) A mechanistic view of enzyme evolution. *Protein Sci* 29: 1724–1747.  
<https://doi.org/10.1002/pro.3901>
30. *Sanchez E, Lu S, Reed C, Schmidt J, Forconi M* (2016) Kemp elimination in cationic micelles: Designed enzyme-like rates achieved through the addition of long-chain bases. *J Phys Org Chem* 29: 185–189.  
<https://doi.org/10.1002/poc.3515>
31. *Sakamoto S, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Urano Y* (2017) Fluorescence detection of serum albumin with a turnover-based sensor utilizing Kemp elimination reaction. *Bioorgan Med Chem Lett* 27: 3464–3467.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.076>
32. *Röthlisberger D, Khersonsky O, Wollacott AM, Jiang L, DeChancie J, Betker J, Gallaher JL, Althoff EA, Zanghellini A, Dym O, Albeck S, Houk KN, Tawfik DS, Baker D* (2008) Kemp elimination catalysts by computational enzyme design. *Nature* 453: 190–195.  
<https://doi.org/10.1038/nature06879>
33. *Oettl K, Marsche G* (2010) Redox State of Human Serum Albumin in Terms of Cysteine-34 in Health and Disease. In: *Methods in Enzymology* 181–195.
34. *Michelis R, Sela S, Zeitun T, Geron R, Kristal B* (2016) Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin. *PLoS One* 11: e0159839.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159839>
35. *Nagumo K, Tanaka M, Chuang VTG, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, Tanaka M, Matsushita K, Yoshida A, Jinnouchi H, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T* (2014) Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One* 9: e85216.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085216>
36. *Kurano M, Yasukawa K, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y* (2019) Redox state of albumin affects its lipid mediator binding characteristics. *Free Radic Res* 53: 892–900.  
<https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1641603>
37. *Figueroa SM, Araos P, Reyes J, Gravez B, Barrera-Chimal J, Amador CA* (2021) Oxidized albumin as a mediator of kidney disease. *Antioxidants* 10: 1–13.  
<https://doi.org/10.3390/antiox10030404>
38. *Turell L, Radi R, Alvarez B* (2013) The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 65: 244–253.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050>
39. *Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E* (2008) The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 582: 1783–1787.  
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>
40. *Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B* (2013) Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care* 3: 1–7.  
<https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-4>
41. *Pedersen AO, Jacobsen J* (1980) Reactivity of the Thiol Group in Human and Bovine Albumin at pH 3–9, as Measured by Exchange with 2,2'-Dithiodipyridine. *Eur J Biochem* 106: 291–295.  
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1980.tb06022.x>
42. *Agarwal RP, Phillips M, McPherson RA, Hensley P* (1986) Serum albumin and the metabolism of disulfiram. *Biochem Pharmacol* 35: 3341–3347.  
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(86\)90433-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(86)90433-8)
43. *Hurst R, Bao Y, Ridley S, Williamson G* (1999) Phospholipid hydroperoxide cysteine peroxidase activity of human serum albumin. *Biochem J* 338 (Pt 3): 723–728.
44. *Cha MK, Kim IH* (1996) Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: A possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma. *Biochem Biophys Res*



- Commun 222: 619–625.  
<https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0793>
45. *Lee H, Kim IH* (2001) Thioredoxin-linked lipid hydroperoxide peroxidase activity of human serum albumin in the presence of palmitoyl coenzyme A. *Free Radic Biol Med* 30: 327–333.  
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00483-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00483-4)
  46. *Iwao Y, Ishima Y, Yamada J, Noguchi T, Kragh-Hansen U, Mera K, Honda D, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M* (2012) Quantitative evaluation of the role of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin using recombinant mutants. *IUBMB Life* 64: 450–454.  
<https://doi.org/10.1002/iub.567>
  47. *Harris ED* (1991) Copper Transport: An Overview. *Proc Soc Exp Biol Med* 196: 130–140.  
<https://doi.org/10.3181/00379727-196-43171B>
  48. *Karpenko MN, Ilyicheva EY, Muruzheva ZM, Milyukhina IV, Orlov YA, Puchkova LV* (2018) Role of Copper Dyshomeostasis in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Bull Exp Biol Med* 164: 596–600.  
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4039-4>
  49. *Laussac JP, Sarkar B* (1984) Characterization of the Copper(II)- and Nickel(II)-Transport Site of Human Serum Albumin. Studies of Copper(II) and Nickel(II) Binding to Peptide 1–24 of Human Serum Albumin by <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy. *Biochemistry* 23: 2832–2838.  
<https://doi.org/10.1021/bi00307a046>
  50. *Senzik M, Pushie MJ, Stefaniak E, Haas KL* (2017) Structure and Affinity of Cu(I) Bound to Human Serum Albumin. *Inorg Chem* 56: 15057–15065.  
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02397>
  51. *Bar-Or D, Rael LT, Lau EP, Rao NKR, Thomas GW, Winkler JV, Yuks RL, Kingston RG, Curtis CG* (2001) An analog of the human albumin N-terminus (Asp-Ala-His-Lys) prevents formation of copper-induced reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 284: 856–862.  
<https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5042>
  52. *Gryzunov YA, Arroyo A, Vigne JL, Zhao Q, Tyurin VA, Hubel CA, Gandley RE, Vladimirov YA, Taylor RN, Kagan VE* (2003) Binding of fatty acids facilitates oxidation of cysteine-34 and converts copper-albumin complexes from antioxidants to prooxidants. *Arch Biochem Biophys* 413: 53–66.  
[https://doi.org/10.1016/S0003-9861\(03\)00091-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9861(03)00091-2)
  53. *Jarabak R, Westley J* (1991) Localization of the sulfur-cyanolysis site of serum albumin to subdomain 3-ab. *J Biochem Toxicol* 6: 65–70.  
<https://doi.org/10.1002/jbt.2570060109>
  54. *Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS* (2016) Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants Redox Signal*. 25: 119–146.  
<https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>
  55. *Zunszain PA, Ghuman J, McDonagh AF, Curry S* (2008) Crystallographic Analysis of Human Serum Albumin Complexed with 4Z,15E-Bilirubin-IX $\alpha$ . *J Mol Biol* 381: 394–406.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.06.016>
  56. *Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, Jialal I* (2020) Fructosamine. In: *Stat Pearls*. Stat Pearls Publ. Treasure Island (FL).
  57. *Belsare S, Coté G* (2021) Development of a colorimetric paper fluidic dipstick assay for measurement of glycated albumin to monitor gestational diabetes at the point-of-care. *Talanta* 223.  
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121728>
  58. *Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, Salonia A, Montorsi F, Vago R* (2019) The modern western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): An overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology. *Nutrients* 11(8): 1748.  
<https://doi.org/10.3390/nu11081748>
  59. *Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G* (2005) Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Ren Physiol* 289(4): F645–F659.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2004>
  60. *Pöttsch S, Blankenhorn A, Navarrete Santos A, Silber RE, Somoza V, Simm A* (2013) The effect of an AGE-rich dietary extract on the activation of NF- $\kappa$ B depends on the cell model used. *Food Funct* 4: 1023–1031.  
<https://doi.org/10.1039/c3fo30349g>
  61. *Vlassara H, Uribarri J* (2014) Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 14: 453.  
<https://doi.org/10.1007/s11892-013-0453-1>
  62. *Frimat M, Daroux M, Litke R, Nevière R, Tessier FJ, Boulanger E* (2017) Kidney, heart and brain: Three organs targeted by ageing and glycation. *Clin Sci* 131: 1069–1092.  
<https://doi.org/10.1042/CS20160823>

63. *Fritz G* (2011) RAGE: A single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci* 36: 625–632. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2011.08.008>
64. *Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ* (2019) Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules* 9(12): 888. <https://doi.org/10.3390/biom9120888>
65. *Smith PK* (2017) Do advanced glycation end-products cause food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 17: 325–331. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000385>
66. *Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, Simpson JL, McDonald VM, Gibson PG, Wark PAB* (2012) Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J* 39: 721–729. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022011>
67. *Morales ME, Rojas RA, Monasterio AV, González BI, Figueroa CI, Manques M B, Romero EJ, Llanos LJ, Valdés ME, Cofré LC* (2013) Lesiones gástricas en pacientes infectados con *Helicobacter pylori*: Expresión de RAGE (receptor de productos de glicosilación avanzada) y otros inmunomarcadores. *Rev Med Chil* 141: 1240–1248. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001000002>
68. *Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB* (2016) Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts* 7: 293–299. <https://doi.org/10.1515/bmc-2016-0021>
69. *Perkins TN, Oczypok EA, Milutinovic PS, Dutz RE, Oury TD* (2019) RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced allergic airway inflammation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 74: 89–99. <https://doi.org/10.1111/all.13500>
70. *Sotokawauchi A, Matsui T, Higashimoto Y, Yamagishi SI* (2019) Fructose causes endothelial cell damage via activation of advanced glycation end products–receptor system. *Diabetes Vasc Dis Res* 16: 556–561. <https://doi.org/10.1177/1479164119866390>
71. *Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL* (2001) Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E685–E694. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.e685>
72. *Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi SI, Fujimori H, Yamamoto Y, Yamamoto H* (2000) The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor- $\alpha$  through nuclear factor- $\kappa$ B, and by 17 $\beta$ -Estradiol through sp-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 275: 25781–25790. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001235200>
73. *Li L-M, Hou D-X, Guo Y-L, Yang J-W, Liu Y, Zhang C-Y, Zen K* (2011) Role of MicroRNA-214–Targeting Phosphatase and Tensin Homolog in Advanced Glycation End Product-Induced Apoptosis Delay in Monocytes. *J Immunol* 186: 2552–2560. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001633>
74. *Lyons TJ, Jenkins A* (1997) Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev* 5: 365–391.
75. *Neviere R, Yu Y, Wang L, Tessier F, Boulanger E* (2016) Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions. *Glycoconj J* 33: 607–617. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9679-x>
76. *Ahmad S, Siddiqui Z, Rehman S, Khan MY, Khan H, Khanum S, Alouffi S, Saeed M* (2017) A Glycation Angle to Look into the Diabetic Vasculopathy: Cause and Cure. *Curr Vasc Pharmacol* 15: 352–364. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170327162639>
77. *Copur S, Siritopol D, Afsar B, Comert MC, Uzunkopr G, Sag AA, Ortiz A, Covic A, van Raalte DH, Cherney DZ, Rossing P, Kanbay M* (2021) Serum glycated albumin predicts all-cause mortality in dialysis patients with diabetes mellitus: meta-analysis and systematic review of a predictive biomarker. *Acta Diabetol* 58: 81–91. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01581-x>
78. *Vijayaraghavan B, Padmanabhan G, Ramanathan K* (2020) Determination of serum glycated albumin and high sensitivity c-reactive protein in the insight of cardiovascular complications in diabetic chronic kidney disease patients. *Afr Health Sci* 20: 308–313. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i1.36>
79. *Giglio RV, Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Maniscalco R, Ligi D, Mannello F, Ciaccio M* (2020) Recent Updates and Advances in the Use of Glycated Albumin for the Diagnosis and Monitoring of Diabetes and Renal, Cerebro- and Cardio-Metabolic Diseases. *J Clin Med* 9: 3634. <https://doi.org/10.3390/jcm9113634>
80. *Sarmah S, Das S, Roy AS* (2020) Protective actions of bioactive flavonoids chrysin and luteolin on the glyoxal induced formation of advanced glycation end products and aggregation of human serum

- albumin: In vitro and molecular docking analysis. *Int J Biol Macromol* 165: 2275–2285.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.023>
81. *Rondeau P, Bourdon E* (2011) The glycation of albumin: Structural and functional impacts. *Biochimie* 93: 645–658.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.12.003>
  82. *Das A, Basak P, Pramanik A, Majumder R, Ghosh A, Hazra S, Guria M, Bhattacharyya M, Banik SP* (2020) Ribosylation induced structural changes in Bovine Serum Albumin: understanding high dietary sugar induced protein aggregation and amyloid formation. *Heliyon* 6: e05053.  
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05053>
  83. *Vlassopoulos A, Lean MEJ, Combet E* (2013) Role of oxidative stress in physiological albumin glycation: A neglected interaction. *Free Radic Biol Med* 60: 318–324.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.010>
  84. *Ledesma-Osuna AI, Ramos-Clamont G, Vázquez-Moreno L* (2008) Characterization of bovine serum albumin glycated with glucose, galactose and lactose. *Acta Biochim Pol* 55: 491–497.
  85. *Soboleva A, Mavropulo-Stolyarenko G, Karonova T, Thieme D, Hoehenwarter W, Ihling C, Stefanov V, Grishina T, Frolov A* (2019) Multiple glycation sites in blood plasma proteins as an integrated biomarker of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 20: 2329.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20092329>
  86. *Qiu H, Jin L, Chen J, Shi M, Shi F, Wang M, Li D, Xu X, Su X, Yin X, Li W, Zhou X, Linhardt RJ, Wang Z, Chi L, Zhang Q* (2020) Comprehensive glycomics analysis reveals that human serum albumin glycation specifically affects the pharmacokinetics and efficacy of different anticoagulant drugs in diabetes. *Diabetes* 69: 760–770.  
<https://doi.org/10.2337/db19-0738>
  87. *Korça E, Piskovatska V, Börgermann J, Navarrete Santos A, Simm A* (2020) Circulating antibodies against age-modified proteins in patients with coronary atherosclerosis. *Sci Rep* 10: 17105.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-73877-5>
  88. *Qian H, Cao Y, Sun J, Zu J, Ma L, Zhou H, Tang X, Li Y, Yu H, Zhang M, Bai Y, Xu C, Ishii N, Hashimoto T, Li X* (2020) Anti-human serum albumin autoantibody may be involved in the pathogenesis of autoimmune bullous skin diseases. *FASEB J* 34: 8574–8595.  
<https://doi.org/10.1096/fj.201903247RR>
  89. *Nass N, Bayreuther K, Simm A* (2017) Systemic activation of NF- $\kappa$ B driven luciferase activity in transgenic mice fed advanced glycation end products modified albumin. *Glycoconj J* 34: 157–161.  
<https://doi.org/10.1007/s10719-017-9762-y>
  90. *Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL* (2017) Glycated albumin: A potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab* 61: 296–304.  
<https://doi.org/10.1590/2359-3997000000272>
  91. *Roohk HV, Zaidi AR, Patel D* (2018) Glycated albumin (GA) and inflammation: role of GA as a potential marker of inflammation. *Inflamm Res* 67: 21–30.  
<https://doi.org/10.1007/s00011-017-1089-4>
  92. *Prasanna G, Jing P* (2021) Polyphenol binding disassembles glycation-modified bovine serum albumin amyloid fibrils. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc* 246: 119001.  
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.119001>
  93. *Bourdon E, Loreau N, Blache D* (1999) Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J* 13: 233–244.  
<https://doi.org/10.1096/fasebj.13.2.233>
  94. *Chesne S, Rondeau P, Armenta S, Bourdon E* (2006) Effects of oxidative modifications induced by the glycation of bovine serum albumin on its structure and on cultured adipose cells. *Biochimie* 88: 1467–1477.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.05.011>
  95. *Martinez-Fernandez A, Regazzoni L, Brioschi M, Gianazza E, Agostoni P, Aldini G, Banfi C* (2019) Pro-oxidant and pro-inflammatory effects of glycated albumin on cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med* 144: 245–255.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.023>
  96. *Belinskaia DA, Terpilovskii MA, Batalova AA, Goncharov NV* (2019) Effect of Cys34 Oxidation State of Albumin on Its Interaction with Paraoxon according to Molecular Modeling Data. *Russ J Bioorganic Chem* 45: 535–544.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162019060086>
  97. *Anthony-Regnitz CM, Wilson AE, Sweazea KL, Braun EJ* (2020) Fewer Exposed Lysine Residues May Explain Relative Resistance of Chicken Serum Albumin to In Vitro Protein Glycation in Comparison to Bovine Serum Albumin. *J Mol Evol* 88: 653–661.  
<https://doi.org/10.1007/s00239-020-09964-y>
  98. *Martinez del Rio C, Gutiérrez-Guerrero YT* (2020) An Evolutionary Remedy for an Abominable Physiological Mystery: Benign Hyperglycemia in Birds. *J Mol Evol* 88: 715–719.  
<https://doi.org/10.1007/s00239-020-09970-0>

99. *Myers GJ, Wegner J* (2017) Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 49: 174–181.
100. *Perrin RM, Harper SJ, Bates DO* (2007) A role for the endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys* 49: 65–72.  
<https://doi.org/10.1007/s12013-007-0041-6>
101. *Bruegger D, Rehm M, Jacob M, Chappell D, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, Becker BF* (2008) Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent posts ischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care* 12: R73.  
<https://doi.org/10.1186/cc6913>
102. *Bundgaard M* (1984) The three-dimensional organization of tight junctions in a capillary endothelium revealed by serial-section electron microscopy. *J Ultrastructure Res* 88: 1–17.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5320\(84\)90177-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5320(84)90177-1)
103. *Michel CC, Curry FE* (1999) Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79:703–761.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.3.703>
104. *Erickson HP* (2009) Size and shape of protein molecules at the nanometer level determined by sedimentation, gel filtration, and electron microscopy. *Biol Proced Online* 11: 32–51.  
<https://doi.org/10.1007/s12575-009-9008-x>
105. *Aukland K, Kramer GC, Renkin EM* (1984) Protein concentration of lymph and interstitial fluid in the rat tail. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 247(1 Pt 2): H74–H79.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.1.h74>
106. *Rutili G, Arfors KE* (1977) Protein Concentration in Interstitial and Lymphatic Fluids from the Subcutaneous Tissue. *Acta Physiol Scand* 99: 1–8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1977.tb10345.x>
107. *Millici AJ, Watrous NE, Stukenbrok H, Palade GE* (1987) Transcytosis of albumin in capillary endothelium. *J Cell Biol* 105: 2603–2612.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.105.6.2603>
108. *Miyawaki-Shimizu K, Predescu D, Shimizu J, Broman M, Predescu S, Malik AB* (2006) siRNA-induced caveolin-1 knockdown in mice increases lung vascular permeability via the junctional pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290: L405–L413.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00292.2005>
109. *Schubert W, Frank PG, Razani B, Park DS, Chow CW, Lisanti MP* (2001) Caveolae-deficient Endothelial Cells Show Defects in the Uptake and Transport of Albumin in Vivo. *J Biol Chem* 276: 48619–48622.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.C100613200>
110. *Larsen MT, Kuhlmann M, Hvam ML, Howard KA* (2016) Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. *Mol Cell Ther* 4: 3.  
<https://doi.org/10.1186/s40591-016-0048-8>
111. *Armstrong SM, Khajoev V, Wang C, Wang T, Tigdi J, Yin J, Kuebler WM, Gillrie M, Davis SP, Ho M, Lee WL* (2012) Co-regulation of transcellular and paracellular leak across microvascular endothelium by dynamin and Rac. *Am J Pathol* 180: 1308–1323.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.12.002>
112. *Schubert W, Frank PG, Woodman SE, Hyogo H, Cohen DE, Chow CW, Lisanti MP* (2002) Microvascular hyperpermeability in caveolin-1 (–/–) knock-out mice. Treatment with a specific nitric-oxide synthase inhibitor, L-name, restores normal microvascular permeability in Cav-1 null mice. *J Biol Chem* 277: 40091–40098.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M205948200>
113. *Berde CB, Hudson BS, Simoni RD, Sklar LA* (1979) Human serum albumin. Spectroscopic studies of binding and proximity relationships for fatty acids and bilirubin. *J Biol Chem* 254: 391–400.
114. *Baldo G, Fellin R, Manzato E, Baiocchi MR, Ongaro G, Baggio G, Fabiani F, Pauluzzi S, Crepaldi G* (1983) Characterization of hyperlipidemia in two patients with analbuminemia. *Clin Chim Acta* 128: 307–319.  
[https://doi.org/10.1016/0009-8981\(83\)90330-3](https://doi.org/10.1016/0009-8981(83)90330-3)
115. *Cormode EJ, Lyster DM, Israels S* (1975) Analbuminemia in a neonate. *J Pediatr* 86: 862–867.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80215-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80215-0)
116. *Schnitzer JE, Carley WW, Palade GE* (1988) Albumin interacts specifically with a 60-kDa microvascular endothelial glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 6773–6777.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.85.18.6773>
117. *Tirupathi C, Song W, Bergenfeldt M, Sass P, Malik AB* (1997) Gp60 activation mediates albumin transcytosis in endothelial cells by tyrosine kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 272: 25968–25975.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.41.25968>
118. *Kuebler WM, Wittenberg C, Lee WL, Reppien E, Goldenberg NM, Lindner K, Gao Y, Winoto-Morbach S, Drab M, Mühlfeld C, Dombrowsky H, Ochs M, Schütze S, Uhlig S* (2016) Thrombin stimulates albumin transcytosis in lung microvascular endothelial cells via activation of acid

- sphingomyelinase. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol* 310: L720–L732.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00157.2015>
119. *John TA, Vogel SM, Tirupathi C, Malik AB, Minshall RD* (2003) Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol* 284: L187–L196.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00152.2002>
120. Сарапульцев АП, Ремпель СВ, Кузнецова ЮВ, Сарапульцев ГП (2016) Взаимодействие наночастиц с биологическими объектами (обзор). *Вестн Урал Мед Акад Наук* 3:97–111. [Sarapultsev AP, Rempel SV, Kuznetsova JuV, Sarapultsev GP (2016) Nanoparticle's interactions with biological objects (The Review). *J Ural Med Acad Sci* 3: 97–111. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111>
121. *Aird WC* (2007) Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res* 100: 174–190.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000255690.03436.ae>
122. *Raheel H, Ghaffari S, Khosraviyani N, Mintsopoulos V, Auyeung D, Wang C, Kim YH, Mullen B, Sung HK, Ho M, Fairn G, Neculai D, Febbraio M, Heit B, Lee WL* (2019) CD36 mediates albumin transcytosis by dermal but not lung microvascular endothelial cells: Role in fatty acid delivery. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol* 316: L740–L750.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00127.2018>
123. *Goncharov NV, Popova PI, Avdonin PP, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Korf EA, Avdonin PV* (2020) Markers of Endothelial Cells in Normal and Pathological Conditions. *Biochem Suppl Ser A Membr Cell Biol* 14: 167–183.  
<https://doi.org/10.1134/S1990747819030140>
124. *Park L, Wang G, Moore J, Girouard H, Zhou P, Anrather J, Iadecola C* (2014) The key role of transient receptor potential melastatin-2 channels in amyloid- $\beta$ -induced neurovascular dysfunction. *Nat Commun* 5: 5318.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms6318>
125. *Suresh K, Servinsky L, Reyes J, Udem C, Zaldumbide J, Rentsendorj O, Modekurty S, Dodd-o JM, Scott A, Pearse DB, Shimoda LA* (2016) CD36 mediates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced calcium influx in lung microvascular endothelial cells. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol* 312: L143–L153.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00361.2016>
126. *Hawighorst T, Oura H, Streit M, Janes L, Nguyen L, Brown LF, Oliver G, Jackson DG, Detmar M* (2002) Thrombospondin-1 selectively inhibits early-stage carcinogenesis and angiogenesis but not tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in transgenic mice. *Oncogene* 21: 7945–7956.  
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205956>
127. *Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL* (2001) CD36: A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 108: 785–791.  
<https://doi.org/10.1172/JCI14006>
128. *Ibrahimi A, Abumrad NA* (2002) Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5: 139–145.  
<https://doi.org/10.1097/00075197-200203000-00004>
129. *Glatz JFC, Luiken JJFP* (2018) Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization. *J Lipid Res* 59: 1084–1093.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.R082933>
130. *Peters TJr* (1977) Serum albumin: recent progress in the understanding of its structure and biosynthesis. *Clin Chem* 391–400.
131. *van der Vusse GJ* (2009) Albumin as fatty acid transporter. *Drug Metab Pharmacokinet* 24:300–307.  
<https://doi.org/10.2133/dmpk.24.300>
132. *Nergiz-Unal R, Rademakers T, Cosemans J, Heemskerk J* (2011) CD36 as a Multiple-Ligand Signaling Receptor in Atherothrombosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 9: 42–55.  
<https://doi.org/10.2174/187152511794182855>
133. *Nagase S, Shimamune K, Shumiya S* (1979) Albumin-deficient rat mutant. *Science* 205: 590–591.  
<https://doi.org/10.1126/science.451621>
134. *Lin MH, Khnykin D* (2014) Fatty acid transporters in skin development, function and disease. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Biol Lipids* 1841: 362–368.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.09.016>
135. *Robertson S, Colombo ES, Lucas SN, Hall PR, Febbraio M, Paffett ML, Campen MJ* (2013) CD36 mediates endothelial dysfunction downstream of circulating factors induced by O<sub>3</sub> exposure. *Toxicol Sci* 134: 304–311.  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kft107>
136. *Traoré B, Muanza K, Looareesuwan S, Supavej S, Khusmith S, Danis M, Viriyavejakul P, Gay F* (2000) Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates in Thailand using an

- in vitro human lung endothelial cells model. *Am J Trop Med Hyg* 62: 38–44.  
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2000.62.38>
137. Pillon NJ, Azizi PM, Li YE, Liu J, Wang C, Chan KL, Hopperton KE, Bazinet RP, Heit B, Bilan PJ, Lee WL, Klip A (2015) Palmitate-induced inflammatory pathways in human adipose microvascular endothelial cells promote monocyte adhesion and impair insulin transcytosis. *Am J Physiol – Endocrinol Metab* 309: E35–E44.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00611.2014>
138. Amore A, Cirina P, Conti G, Cerutti F, Bagheri N, Emancipator SN, Coppo R (2004) Amadori-configured albumin induces nitric oxide-dependent apoptosis of endothelial cells: A possible mechanism of diabetic vasculopathy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 53–60.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfg428>
139. Moon JH, Chae MK, Kim KJ, Kim HM, Cha BS, Lee HC, Kim YJ, Lee BW (2012) Decreased endothelial progenitor cells and increased serum glycated albumin are independently correlated with plaque-forming carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes patients without documented Ischemic disease. *Circ J* 76: 2273–2279.  
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1499>
140. Popov D, Simionescu M (2006) Cellular mechanisms and signalling pathways activated by high glucose and AGE-albumin in the aortic endothelium. *Arch Physiol Biochem* 112: 265–273.  
<https://doi.org/10.1080/13813450601094573>
141. Rubenstein DA, Maria Z, Yin W (2011) Glycated albumin modulates endothelial cell thrombotic and inflammatory responses. *J Diabetes Sci Technol* 5: 703–713.  
<https://doi.org/10.1177/193229681100500325>
142. Rubenstein DA, Maria Z, Yin W (2014) Combined incubation of platelets and endothelial cells with glycated albumin: Altered thrombotic and inflammatory responses. *Diabetes Vasc Dis Res* 11: 235–242.  
<https://doi.org/10.1177/1479164114531298>
143. Nizheradze K (2006) Concanavalin A, but not glycated albumin, increases subendothelial deposition of von Willebrand factor in vitro. *Endothel J Endothel Cell Res* 13: 245–248.  
<https://doi.org/10.1080/10623320600903916>
144. Wang S, Hirschberg R (2009) Diabetes-relevant regulation of cultured blood outgrowth endothelial cells. *Microvasc Res* 78: 174–179.  
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.06.002>
145. Rashid G, Benchetrit S, Fishman D, Bernheim J (2004) Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF- $\alpha$  and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. *Kidney Int* 66: 1099–1106.  
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00860.x>
146. Wang HJ, Lo WY, Lin LJ (2013) Angiotensin-(1-7) decreases glycated albumin-induced endothelial interleukin-6 expression via modulation of miR-146a. *Biochem Biophys Res Commun* 430: 1157–1163.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.12.018>
147. Bala K, Gomes J, Gohil NK (2011) Interaction of glycated human serum albumin with endothelial cells in a hemodynamic environment: Structural and functional correlates. *Mol Biosyst* 7: 3036–3041.  
<https://doi.org/10.1039/c1mb05015j>
148. Kunt T, Forst T, Harzer O, Buchert G, Pflutzner A, Lobig M, Zschabitz A, Stofft E, Engelbach M, Beyer J (1998) The influence of advanced glycation endproducts (AGE) on the expression of human endothelial adhesion molecules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 183–188.  
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1211974>
149. Higai K, Shimamura A, Matsumoto K (2006) Amadori-modified glycated albumin predominantly induces E-selectin expression on human umbilical vein endothelial cells through NADPH oxidase activation. *Clin Chim Acta* 367: 137–143.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.008>
150. Paradelo-Dobarro B, Bravo SB, Rozados-Luís A, González-Peteiro M, Varela-Román A, González-Juanatey JR, García-Seara J, Alvarez E (2019) Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular patients. *Biomed Pharmacother* 113: 108763.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108763>
151. Rodiño-Janeiro BK, González-Peteiro M, Ucieda-Somoza R, González-Juanatey JR, Álvarez E (2010) Glycated albumin, a precursor of advanced glycation end-products, up-regulates NADPH oxidase and enhances oxidative stress in human endothelial cells: Molecular correlate of diabetic vasculopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 550–558.  
<https://doi.org/10.1002/dmrr.1117>
152. Nagasu H, Satoh M, Kiyokage E, Kidokoro K, Toida K, Channon KM, Kanwar YS, Sasaki T, Kashiwara N (2016) Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice. *Lab Invest* 96: 25–36.  
<https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.128>

153. *Rodiño-Janeiro BK, Paradela-Dobarro B, Raposeiras-Roubín S, González-Peteiro M, González-Juanatey JR, Álvarez E* (2015) Glycated human serum albumin induces NF- $\kappa$ B activation and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in human umbilical vein endothelial cells. *J Diabetes Complications* 29: 984–992.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.016>
154. *Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Gianoglio B, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, Grillo C, Coppo R* (1997) Nonenzymatically glycated albumin (Amadori adducts) enhances nitric oxide synthase activity and gene expression in endothelial cells. *Kidney Int* 51: 27–35.  
<https://doi.org/10.1038/ki.1997.4>
155. *Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB* (1998) Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes* 47: 945–952.  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.47.6.945>
156. *Dobi A, Bravo SB, Veeen B, Paradela-Dobarro B, Álvarez E, Meilhac O, Viranaicken W, Baret P, Devin A, Rondeau P* (2019) Advanced glycation end-products disrupt human endothelial cells redox homeostasis: new insights into reactive oxygen species production. *Free Radic Res* 53: 150–169.  
<https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1529866>
157. *Jing Cao, Zhang G, Liu Z, Xu Q, Li C, Cheng G, Shi R* (2021) Peroxidase promotes diabetic vascular endothelial dysfunction induced by advanced glycation end products via NOX2/HOCl/Akt/eNOS pathway. *Redox Biol* 45: 102031.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102031>
158. *Ravi R, Ragavachetty Nagaraj N, Subramaniam Rajesh B* (2020) Effect of advanced glycation end product on paraoxonase 2 expression: Its impact on endoplasmic reticulum stress and inflammation in HUVECs. *Life Sci* 246: 117397.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117397>
159. *Soaita I, Yin W, Rubenstein DA* (2017) Glycated albumin modifies platelet adhesion and aggregation responses. *Platelets* 28: 682–690.  
<https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1260703>
160. *Son KH, Son M, Ahn H, Oh S, Yum Y, Choi CH, Park KY, Byun K* (2016) Age-related accumulation of advanced glycation end-products-albumin, S100 $\beta$ , and the expressions of advanced glycation end product receptor differ in visceral and subcutaneous fat. *Biochem Biophys Res Commun* 477: 271–276.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.056>
161. *Takeshita Y, Sato R, Kanda T* (2021) Blood–nerve barrier (BNB) pathology in diabetic peripheral neuropathy and in vitro human BNB model. *Int J Mol Sci* 22: 1–15.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22010062>
162. *Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E* (2018) Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol* 16: 45.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-018-0366-6>
163. *Kuniyasu A, Ohgami N, Hayashi S, Miyazaki A, Horiuchi S, Nakayama H* (2003) CD36-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products (AGE) in mouse 3T3-L1 and human subcutaneous adipocytes. *FEBS Lett* 537: 85–90.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00096-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00096-6)
164. *Harati Y* (2007) Diabetic Neuropathies: Unanswered Questions. *Neurol Clin* 25: 303–317.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.01.002>
165. *Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K* (1996) Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: A randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism* 45: 1508–1513.  
[https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(96\)90180-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(96)90180-8)
166. *Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I* (2010) Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376: 419–430.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
167. *Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R* (2014) Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep* 14: 1–15.  
<https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>
168. *Lassén E, Daehn IS* (2020) Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: Glomerular endothelial cell dysfunction. *Int J Mol Sci* 21: 1–21.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21249456>
169. *Sol M, Kamps JAAM, van den Born J, van den Heuvel MC, van der Vlag J, Krenning G, Hillebrands JL* (2020) Glomerular Endothelial Cells as Instigators of Glomerular Sclerotic Diseases

- es. *Front Pharmacol* 11: 573557.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.573557>
170. *Dejana E, Hirschi KK, Simons M* (2017) The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat Commun* 8: 14361.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms14361>
171. *Zeisberg EM, Tamavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R* (2007) Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 13: 952–961.  
<https://doi.org/10.1038/nm1613>
172. *Ruan B, Duan JL, Xu H, Tao KS, Han H, Dou GR, Wang L* (2021) Capillarized Liver Sinusoidal Endothelial Cells Undergo Partial Endothelial-Mesenchymal Transition to Actively Deposit Sinusoidal ECM in Liver Fibrosis. *Front Cell Dev Biol* 9: 671081.  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.671081>
173. *Adjuto-Saccone M, Soubeyran P, Garcia J, Audebert S, Camoin L, Rubis M, Roques J, Binétruy B, Iovanna JL, Tournaire R* (2021) TNF- $\alpha$  induces endothelial–mesenchymal transition promoting stromal development of pancreatic adenocarcinoma. *Cell Death Dis* 12: 649.  
<https://doi.org/10.1038/s41419-021-03920-4>
174. *Peng H, Li Y, Wang C, Zhang J, Chen Y, Chen W, Cao J, Wang Y, Hu Z, Lou T* (2016) ROCK1 Induces Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Glomeruli to Aggravate Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Sci Rep* 6: 20304.  
<https://doi.org/10.1038/srep20304>
175. *Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, Nikolic-Paterson D, McRobert A, Thallas V, Atkins RC, Osicka T, Jerums G, Cooper ME* (2001) Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 108: 1853–1863.  
<https://doi.org/10.1172/JCI11951>
176. *Chen S, Cohen MP, Ziyadeh FN* (2000) Amadori-glycated albumin in diabetic nephropathy: Pathophysiologic connections. *Kidney Int Suppl* 77: S40–S44.  
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07707.x>
177. *Chen S, Cohen MP, Lautenslager GT, Shearman CW, Ziyadeh FN* (2001) Glycated albumin stimulates TGF- $\beta$ 1 production and protein kinase C activity in glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 59: 673–681.  
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002673.x>
178. *Patschan D, Schwarze K, Henze E, Patschan S, Müller GA* (2016) Endothelial autophagy and Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndoMT) in eEPC treatment of ischemic AKI. *J Nephrol* 29: 637–644.  
<https://doi.org/10.1007/s40620-015-0222-0>
179. *Wang J, Feng Y, Wang Y, Xiang D, Zhang X, Yuan F* (2017) Autophagy regulates Endothelial-Mesenchymal transition by decreasing the phosphorylation level of Smad3. *Biochem Biophys Res Commun* 487: 740–747.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.130>
180. *Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R* (2020) Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 34: 101623.  
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
181. *Rahmani-Kukia N, Abbasi A, Pakravan N, Hassan ZM* (2020) Measurement of oxidized albumin: An opportunity for diagnoses or treatment of COVID-19. *Bioorg Chem* 105: 104429.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104429>
182. *Chiappalupi S, Salvadori L, Vukasinovic A, Donato R, Sorci G, Riuzzi F* (2021) Targeting RAGE to prevent SARS-CoV-2-mediated multiple organ failure: Hypotheses and perspectives. *Life Sci* 272: 119251.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119251>
183. *Chiappalupi S, Salvadori L, Donato R, Riuzzi F, Sorci G* (2021) Hyperactivated rage in comorbidities as a risk factor for severe covid-19—the role of rage-ras crosstalk. *Biomolecules* 11: 876.  
<https://doi.org/10.3390/biom11060876>
184. *Dobi A, Rosanaly S, Devin A, Baret P, Meilhac O, Harry GJ, D’Hellencourt CL, Rondeau P* (2021) Advanced glycation end-products disrupt brain microvascular endothelial cell barrier: The role of mitochondria and oxidative stress. *Microvasc Res* 133: 104098.  
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104098>
185. *Swissa E, Serlin Y, Vazana U, Prager O, Friedman A* (2019) Blood–brain barrier dysfunction in status epilepticus: Mechanisms and role in epileptogenesis. *Epilepsy Behav* 101(Pt B): 106285.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.03>



186. Aird WC (2012) Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a006429. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006429>
187. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, Seiffert E, Heinemann U, Friedman A (2007) TGF- $\beta$  receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain* 130: 535–547. <https://doi.org/10.1093/brain/awl317>
188. Kim SY, Senatorov V V, Morrissey CS, Lippmann K, Vazquez O, Milikovskiy DZ, Gu F, Parada I, Prince DA, Becker AJ, Heinemann U, Friedman A, Kaufer D (2017) TGF $\beta$  signaling is associated with changes in inflammatory gene expression and perineuronal net degradation around inhibitory neurons following various neurological insults. *Sci Rep* 7: 7711. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07394-3>
189. Senatorov VV, Friedman AR, Milikovskiy DZ, Ofer J, Saar-Ashkenazy R, Charbush A, Jahan N, Chin G, Mihaly E, Lin JM, Ramsay HJ, Moghbel A, Preininger MK, Eddings CR, Harrison HV, Patel R, Shen Y, Ghanim H, Sheng H, Veksler R, Sudmant PH, Becker A, Hart B, Rogawski MA, Dillin A, Friedman A, Kaufer D (2019) Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF $\beta$  signaling and chronic yet reversible neural dysfunction. *Sci Transl Med* 11: eaaw8283. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw8283>
190. Weissberg I, Wood L, Kaminsky L, Vazquez O, Alexander A, Oppenheim H, Ardizzone C, Becker A, Frigerio F, Vezzani A, Buckwalter MS, Huguenard JR, Friedman A, Kaufer D (2015) Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- $\beta$ /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis* 78: 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.029>
191. Vega-Zelaya L, Ortega GJ, Sola RG, Pastor J (2014) Plasma albumin induces cytosolic calcium oscillations and DNA synthesis in human cultured astrocytes. *Biomed Res Int* 2014: 539140. <https://doi.org/10.1155/2014/539140>
192. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M (2012) Hypoalbuminemia. *Int Emerg Med* 7: S193–S199. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0802-0>
193. Fischer K, Kettunen J, Würtz P, Haller T, Havulinna AS, Kangas AJ, Soininen P, Esko T, Tammesoo ML, Mägi R, Smit S, Palotie A, Ripatti S, Salomaa V, Ala-Korpela M, Perola M, Metspalu A (2014) Biomarker Profiling by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for the Prediction of All-Cause Mortality: An Observational Study of 17,345 Persons. *PLoS Med* 11: e1001606. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001606>
194. Deelen J, Kettunen J, Fischer K, van der Spek A, Trompet S, Kastenmüller G, Boyd A, Zierer J, van den Akker EB, Ala-Korpela M, Amin N, Demirkan A, Ghanbari M, van Heemst D, Ikram MA, van Klinken JB, Mooijaart SP, Peters A, Salomaa V, Sattar N, Spector TD, Tiemeier H, Verhoeven A, Waldenberger M, Würtz P, Davey Smith G, Metspalu A, Perola M, Menni C, Geleijnse JM, Drenos F, Beekman M, Jukema JW, van Duijn CM, Slagboom PE (2019) A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals. *Nat Commun* 10: 3346. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11311-9>
195. Tzirpanlis G, Bagos P, Ioannou D, Bleta A, Marinou I, Lagouranis A, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C, do Nascimento MM, Stenvinkel P, Riella M, Lindholm B (2005) Serum albumin: A late-reacting negative acute-phase protein in clinically evident inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 658–660. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh663>
196. Ngan DTT, Binh NG, Lan LTH, Nguyen CTT, Huong PT (2019) Evaluation of urinary L-FABP as an early marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *J Med Biochem* 39: 224–230. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0037>
197. Chen L, Jin C, Chen L, Li M, Zhong Y, Xu Y (2021) Value of microalbuminuria in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Herz* 46: 215–221. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04985-1>
198. Arogundade FA (2020) Detection of Early Renal Disease In Children With Sickle Cell Anaemia Using Microalbuminuria As A Surrogate Marker. *West Afr J Med* 37: 327
199. Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, Wang CT (2015) Precedent fluctuation of serum hs-CRP to albumin ratios and mortality risk of clinically stable hemodialysis patients. *PLoS One* 10: e0120266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120266>
200. Минигалин АД, Войтенко НГ, Воробьев АА, Корф ЕА, Новожилов АВ, Петухова ОВ, Баранова ТИ, Гончаров НВ (2015) Исследование взаимосвязей физиологических и биохимических показателей человека в динамике после выполнения предельной физической нагрузки. *Леч Физкульт Спорт Мед* 132: 14–18. [Minigalin AD, Voitenko NG, Vorobyov AA, Korf EA, Novozhilov AV, Petukhova OV, Baranova TI, Goncharov NV (2015) Investigation of re-

- lations between physiological and biochemical parameters of human beings in dynamics after performing a maximal workload. *Physiother Sport Med* 132: 14–18. (In Russ)].
201. *Suominen A, Jahnukainen T, Ojala TH, Sarkola T, Turanlahti M, Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen K* (2020) Long-term renal prognosis and risk for hypertension after myeloablative therapies in survivors of childhood high-risk neuroblastoma: A nationwide study. *Pediatr Blood Cancer* 67: e28209. <https://doi.org/10.1002/pbc.28209>
  202. *Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, Pirro M, Pignatelli P, Lichtner M, Carraro A, Cipollone F, D'Ardes D, Pugliese F, Mastroianni CM* (2021) Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxidants Redox Signal* 35: 139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>
  203. *Fukuhara S, Yasukawa K, Sato M, Ikeda H, Inoguchi Y, Etoh T, Masakado M, Umeda F, Yatomi Y, Yamauchi T, Inoguchi T* (2020) Clinical usefulness of human serum nonmercaptalbumin to mercaptalbumin ratio as a biomarker for diabetic complications and disability in activities of daily living in elderly patients with diabetes. *Metabolism* 103: 153995. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153995>
  204. *Chen Z, He Y, Shi B, Yang D* (2013) Human serum albumin from recombinant DNA technology: Challenges and strategies. *Biochim Biophys Acta – Gen Subj* 1830: 5515–5525. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.037>
  205. *Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G* (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 7: 216–234. <https://doi.org/10.2450/2009.0094-09>
  206. *Tullis JL* (1977) Albumin: 1. Background and Use. *JAMA J Am Med Assoc* 237: 355–360. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03270310039005>
  207. *Melia D, Post B* (2021) Human albumin solutions in intensive care: A review. *J Intensive Care Soc* 22: 248–254. <https://doi.org/10.1177/1751143720961245>
  208. *Schneider F, Dureau A-F, Hellé S, Betscha C, Senger B, Cremel G, Boulmedais F, Strub J-M, Corti A, Meyer N, Guillot M, Schaaf P, Metz-Boutigue M-H* (2019) A Pilot Study on Continuous Infusion of 4% Albumin in Critically Ill Patients. *Crit Care Explor* 1: e0044. <https://doi.org/10.1097/ccs.0000000000000044>
  209. *Ikeda M, Ishima Y, Kinoshita R, Chuang VTG, Tasaka N, Matsuo N, Watanabe H, Shimizu T, Ishida T, Otagiri M, Maruyama T* (2018) A novel S-sulfhydrated human serum albumin preparation suppresses melanin synthesis. *Redox Biol* 14: 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.007>
  210. *Yilmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F, Satar S* (2013) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *Am J Emerg Med* 31: 953–957. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.016>
  211. *Tarin Remohi MJ, Sanchez Arcos A, Santos Ramos B, Bautista Paloma J, Guerrero Aznar MD* (2000) Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 34: 1198–1205. <https://doi.org/10.1345/aph.19385>
  212. *Arola-Arnal A, López De Las Hazas MC, Iglesias-Carres L, Mantilla-Escalante DC, Suárez M, Busto R, Visioli F, Bladé C, Dávalos A* (2020) Exosomes transport trace amounts of (poly)phenols. *Food Funct* 11: 7784–7792. <https://doi.org/10.1039/d0fo01824d>
  213. *Sakurai K, Kato T, Tanabe H, Taguchi-Atarashi N, Sato Y, Eguchi A, Watanabe M, Ohno H, Mori C* (2020) Association between gut microbiota composition and glycoalbumin level during pregnancy in Japanese women: Pilot study from Chiba Study of Mother and Child Health. *J Diabetes Investig* 11: 699–706. <https://doi.org/10.1111/jdi.13177>
  214. *Hong M, Zhang R, Liu Y, Wu Z, Weng P* (2021) The interaction effect between tea polyphenols and intestinal microbiota: Role in ameliorating neurological diseases. *J Food Biochem* 2021: e13870. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13870>
  215. *Vlassopoulos A, Lean MEJ, Combet E* (2014) Protein-phenolic interactions and inhibition of glycation—combining a systematic review and experimental models for enhanced physiological relevance. *Food Funct* 5: 2646–2655. <https://doi.org/10.1039/c4fo00568f>
  216. *Harris GK, Qian Y, Leonard SS, Sbarra DC, Shi X* (2006) Luteolin and chrysin differentially inhibit cyclooxygenase-2 expression and scavenge reactive oxygen species but similarly inhibit prostaglandin-E 2 formation in RAW 264.7 cells. *J Nutr* 136: 1517–1521. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1517>
  217. *Khan MWA, Al Otaibi A, Sherwani S, Khan WA, Alshammari EM, Al-Zahrani SA, Saleem M, Khan SN, Alouffi S* (2020) Glycation and oxidative stress increase autoantibodies in the elderly.

Molecules 25: 3675.

<https://doi.org/10.3390/molecules25163675>

218. Anwar S, Khan S, Almatroudi A, Khan AA, Alsahli MA, Almatroodi SA, Rahmani AH (2021) A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. *Mol Biol Rep* 48: 787–805.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-06084-0>

### **Integrative Role of Albumin: Evolutionary, Biochemical and Pathophysiological Aspects**

**D. A. Belinskaia<sup>a, \*</sup>, P. A. Voronina<sup>a</sup>, and N. V. Goncharov<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup> *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup> *Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District of Leningrad Oblast, Russia*

\**e-mail: daria.belinskaya@iephb.ru*

Being one of the main proteins in the human body and many animal species, albumin plays a decisive role in the transport of various ions, electrically neutral molecules and in maintaining the colloidal osmotic pressure of the blood. Albumin is able to bind almost all known drugs, many nutraceuticals and toxic substances, largely determining their pharmaco- and toxicokinetics. However albumin is not only the passive but also the active participant of the pharmacokinetic and toxicokinetic processes possessing a number of enzymatic activities. Due to the thiol group of Cys34, albumin can serve as a trap for reactive oxygen and nitrogen species, thus participating in redox processes. The interaction of the protein with blood cells, blood vessels, and also with tissue cells outside the vascular bed is of great importance. The interaction of albumin with endothelial glycocalyx and vascular endothelial cells largely determines its integrative role. This review provides information of a historical nature, information on evolutionary changes, inflammatory and antioxidant properties of albumin, on its structural and functional modifications and their significance in the pathogenesis of some diseases.

**Keywords:** albumin, blood plasma, oxidative stress, endothelium, glycocalyx, transport function, transcytosis