

- tions in K⁺-channel transgenic mice. *Pflugers. Arch.* 2010; 459 (6): 969–76.
36. Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A. *C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension*. Moscow; 2009. (in Russian)
37. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 410–5.
38. Chazov E.I. Dysregulation and hyperactivity of the body as factors of disease. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2006; 1 (3): 5–9. (in Russian)
39. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A. et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin. Sci.* London; 2014; 127 (5): 295–306.
40. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: a review. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 5: S37–44.
41. Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc. Health. Risk. Management.* 2007; 3 (1): 11–22.
42. Grischin O.V. Adaptive hypometabolism in humans. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk.* 2011; 8: 33–41. (in Russian)
43. Chazova I.E., Ratova L.G. Hypertension and secondary hypertension. In: *Hypertensive heart disease*. Moscow: Media medika; 2011. (in Russian)
44. Pao A.C. Update on the Guytonian view of hypertension. *Curr. Opin Nephrol.* 2014; 23 (4): 391–398.
45. Derhaschnig U., Testori C., Riedmueler E. et al. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J. Human. Hypertens.* 2014; 28: 427–31.

Поступила 26.06.14

Received 26.06.14

© ДМИТРИЕВ Л.Ф., 2015

УДК 616.153.455-008.61-092

Дмитриев Л.Ф.

С3-АЛЬДЕГИДЫ И НАРУШЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА: ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ НОРМАЛИЗАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Лаборатория клинической биохимии липидного обмена, Институт клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Контроль клеточного метаболизма присутствует во многих органах и тканях и его потеря означает появление гипо- или гипергликемии. Высокий уровень глюкозы ведет к гликированию белков и росту в клетках концентрации кетоальдегида, метилглиоксала (МГ). Повышение уровня этого кетоальдегида и D-лактата в органах и тканях может быть также следствием образования МГ в некоторых ферментативных реакциях, включая распад одного из субстратов гликолиза, а также превращение аминокетона, катализируемое семикарбазидчувствительной аминоксидазой эндотелиальных клеток. МГ атакует аргининовые остатки белков, и с этим альдегидом связаны нарушение передачи инсулинового сигнала, нарушение про-, антиоксидантного равновесия, ингибирование ферментов гликолиза и др. Предложена модель клеточного метаболизма, в которой МГ играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии, а также гипокалиемии и гипертензии. Рассмотрены способы усиления потребления глюкозы в условиях низкой активности про-теинтирозинкиназы и возможное участие токоферола (его производных) в активации фосфодиэстеразы в печени и регуляции углеводного обмена. Обсуждается роль токоферолпереносящих белков (ТТР) и влияние токоферола на работу β-клеток. Пока неясно, есть ли прямая связь между низким уровнем ТТР и диабетом либо гипертензией, но низкий уровень ТТР ведет к "затяжному окислительному стрессу".

Ключевые слова: гипергликемия; метилглиоксаль; диабет 2-го типа; гипертензия.

Dmitriev L.F.

THE C3-ALDEHYDES AND DISORDER OF CELLULAR METABOLISM: POSSIBLE MODES OF NORMALIZATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM

The laboratory of clinical biochemistry of lipid metabolism of the institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The control of cellular metabolism is present in many organs and tissues and its loss means development of hypo- and hyperglycemia. The high level of glucose results in glycation of proteins and increase of concentration of ketoaldehyde and methyl glyoxal in cells. The increase of level of this ketoaldehyde and D-lactate in organs and tissues also can be a result of formation of methyl glyoxal in particular enzymatic reactions including decomposition of one of substrates of glycolysis and conversion of aminoacetone catalyzed by semicarbazide-sensitive amine oxydase of endothelium cells. The methyl glyoxal attacks arginine residuals of proteins. This aldehyde is related to interruption in transmission of insulin signal, disorder of pro-antioxidant balance, inhibition of enzymes of glycolysis, etc. The model of cellular metabolism is proposed where methyl glyoxal plays a key role in development of resistance to insulin, hyperglycemia, hypokalemia and hypertension. The modes of increase of consumption of glucose in conditions of low activity of protein tyrosine kinase are considered. The possible involvement of tokopherol (its derivatives) in activation of phosphodiesterase in liver and regulation of carbohydrate metabolism is considered too. The role of tokopherol-carrier proteins and effect of tokopherol on functioning of OI-cells is discussed. It is still unclear if there is a direct relationship between low level of tokopherol-carrier proteins and diabetes or hypertension. However, low level of tokopherol-carrier proteins results in "prolonged oxidative stress".

Key words: hyperglycemia; methyl glyoxal; diabetes type II; hypertension

Для корреспонденции:

Дмитриев Л.Ф., науч. сотр.

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

E-mail: leon.d@mail.ru

Введение. МГ – активный кетоальдегид, который активно взаимодействует с аминокислотными остатками в белках (аргинин) и формирует продукты глубокого гликирования (advanced glycated end products) [1]. Он образуется при распаде одного из продуктов гликолиза, а также в процессе катаболизма липидов и белков [2]. МГ-индуцируемые активные формы кислорода (АФК) [3–6] и МГ-зависимая модификация белков [7] рассматриваются как факторы, ответственные за инсулинорезистентность *in vitro* и *in vivo*. АФК и МГ вместе или по отдельности являются ключевыми факторами старения и заболеваний, связанных со старением. Хотя данные о роли АФК в старении противоречивы [8–10], ясно, что высокий уровень АФК приводит к образованию ряда токсичных альдегидов. Похоже, что активность супероксиддисмутазы не существенна в плане влияния на продолжительность жизни [11] и негативное действие МГ превышает негативный эффект АФК. Отмечено, что уровень МГ в плазме крови у животных с диабетом и гипертензией повышен [12–14]. МГ накапливается в аорте спонтанно-гипертензивных крыс по мере их роста, и это увеличение коррелирует с ростом артериального давления [15]. Увеличенное накопление МГ наблюдается как у животных, так и у пациентов с диабетом [16–18] и гипертензией [17, 19]. Недавние исследования показали, что увеличение давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, как правило, связано с ростом уровня МГ [20]. Кроме того, становится ясным, что блокирование AGE-опосредованных путей может стать новым терапевтическим подходом в предотвращении развития атеросклероза [21].

Важно убедиться в том, что МГ может быть реальным показателем состояния больных диабетом, и для этого необходим надежный метод оценки его концентрации. Согласно [22], у больных с компенсированным сахарным диабетом (1-го типа) концентрация МГ в 6 раз, а у больных сахарным диабетом 2-го типа – в 3 раза превышает норму (80 нМ). В другой работе приводятся иные уровни МГ; в норме 120 ± 30 нМ, а при диабете – 190 ± 30 нМ, однако главное в том, что уровень МГ коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина [23]. Такие различия в оценках обусловлены как минимум двумя причинами. Во-первых, МГ определяется не прямым методом, а с помощью процесса дериватизации. Получаемый комплекс регистрируется методом HPLC (с использованием УФ- или флюоресцентного детектора) и конечный результат зависит от выбора деривата и "качества" дериватизации. Во-вторых, при анализе биологических проб важно присутствует ли в них глутатион. При определении МГ следует минимизировать возможное влияние глиоксалазной системы *in vitro*; для этого уровень GSH должен быть близок к нулю.

Нарушение углеводного обмена. Гипергликемия – это результат нарушения углеводного обмена, когда уровень глюкозы, поступающей с пищей, превышает ее потребление органами и тканями. Основная роль в регуляции углеводного обмена принадлежит инсулину; он служит показателем избытка глюкозы, поджелудочная железа отвечает на повышение уровня глюкозы в крови увеличением секреции инсулина. Инсулин стимулирует вход глюкозы в мышечные и жировые клетки и тем самым снижает ее содержание в крови (гипогликемический эффект). Инсулин усиливает анаболические процессы в печени, мышцах и жировой ткани, т. е. повышает скорость синтеза гликогена, жирных кислот, белков, а также подавляет глюконеогенез в печени и стимулирует гликолиз.

Секреция инсулина находится под контролем дыхательной цепи митохондрий [24]; усиление выброса инсулина β -клетками, как правило, сопряжено со снижением синтеза и уменьшением секреции второго гормона – глюкагона. В свою очередь при повышении в цитоплазме α -клеток концентрации ионов Ca^{2+} , которое стимулируется адреналином [25], происходит усиление секреции глюкагона. Метаболический контроль означает наличие четкого управления работой α - и β -клеток поджелудочной железы; его отсутствие ведет к аномалии углеводного обмена, т. е. к гипер- или к гипогликемии.

С начала 1990-х годов наряду с регуляцией метаболизма углеводов обсуждается еще одна функция инсулина; он может оказывать влияние на сопротивление сосудов скелетных мышц, снижая сопротивление сосудов кровотоку. Эффект улучшения микроциркуляции скорее всего является результатом расширения сосудов, и это может произойти вследствие усиления синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой [26]. Субстратом этой реакции является аргинин и NO образуется из терминального атома азота гуанидиновой группы аминокислоты. В этой реакции участвует кофактор – тетрагидробиоптерин (ТНВРt), а его синтез контролируется инсулином. Это означает, что при постоянном сердечном выбросе есть реальная возможность перераспределения кровотока в направлении инсулинчувствительных тканей. Отмечено, что эффект инсулининдуцируемого снижения сопротивления сосудов коррелирует с падением среднего артериального давления и, кроме того, у здоровых людей этот эффект выражен более отчетливо, чем у лиц, страдающих инсулинорезистентностью.

В последнее время появляется все больше данных об альтернативных способах регуляции метаболизма углеводов; помимо того, что β -клетки взаимодействуют с запасующими энергетические субстраты органами, сами эти органы взаимодействуют друг с другом. Например, жировая ткань продуцирует гормон лептин [27]. Этот гормон проникает через гематоэнцефалический барьер с помощью особого транспортного белка и связывается в гипоталамусе со специфическими рецепторами, что приводит к подавлению аппетита и активации термогенеза [28]. Контроль термогенеза – основная, но не единственная, функция лептина; он может взаимодействовать с инсулиноподобными рецепторами на мембране гепатоцитов и наравне с инсулином стимулировать гликолиз (и ингибировать глюконеогенез) в клетках печени.

Низкая чувствительность к инсулину. В литературе используются такие определения, как слабая чувствительность к инсулину и инсулинорезистентность. Их можно рассматривать как синонимы или как два явления, сходные по форме, но разные по своей сути. Стандартным методом оценки чувствительности к инсулину является техника clamp, когда в ходе одновременного введения инсулина и глюкозы создается гиперинсулинемия и еугликемия. Если при внутривенном введении инсулина ресинтез глюкозы печеную полностью блокируется, то количество экзогенной глюкозы, требуемое для поддержания еугликемии, отражает чувствительность тканей-мишеней (скелетных мышц) к инсулину [29].

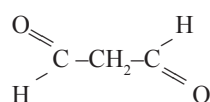
На наш взгляд, этот метод имеет некоторые ограничения; его можно использовать в условиях нормоксии. Пример отклонения от стандартных условий – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Результатом сбоя в работе системы регуляции сосудистого тонуса является ухудшение периферического кровообращения и снижение притока кислорода и глюкозы к скелетным мышцам. Мышечная гипоксия имеет место тогда, когда скорость потребления кислорода мышцами составляет 50–70% от максимальной. В этом случае из-за отклонения от нормального значения pO_2 адекватная оценка потребления экзогенной глюкозы в красных скелетных мышцах затруднена.

Иными словами, создание гиперинсулинемии не всегда приводит к увеличению потребления глюкозы, которое можно ожидать при нормоксии [30]. Подтверждением этому может служить пример длительной умеренной физической нагрузки у больных ХСН; такая нагрузка не только улучшает периферическое кровоснабжение, но и приводит к повышению чувствительности к инсулину и, как правило, повышает потребление глюкозы на 25–30% [31, 32]. Можно предположить, что слабая чувствительность к инсулину у больных ХСН отражает некое физиологическое состояние организма.

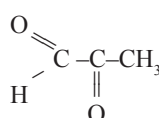
При наличии в клетках нормальных путей передачи гормонального сигнала и отсутствия резистентности к инсулину ХСН иногда связывают с избыточным выбросом катехоламинов (в частности, адреналина). В клинике делаются

попытки снизить действие адреналина на сердечную мышцу и одной из основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных ХСН, в настоящее время являются β-адреноблокаторы. При этом не принимается во внимание тот факт, что их использование может приводить к дефициту глюкагона из-за потери влияния адреналина на работу α-клеток поджелудочной железы. Это означает, что при дефиците глюкозы (в ночное время и/или при физической нагрузке) будет ослаблен ресинтез глюкозы в печени и нарушена ее функция как буферной системы, препятствующей развитию гипогликемии.

Метилглиоксаль и его функциональная роль. Альдегиды – высокоактивные и биологически значимые соединения. Альдегиды образуются, как правило, в результате параметаболических реакций; среди них есть продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид и 4-оксиналеналь) и аномального метаболизма глюкозы (глиоксаль и МГ) [33].



малоновый диальдегид



метилглиоксаль

Интерес к МГ – одному из промежуточных продуктов углеводного обмена возник после появления известной работы Сент-Дьердьи и первоначально был связан со способностью МГ ингибировать процесс деления клеток. МГ является субстратом глиоксалазной системы, которая включает в себя два фермента – глиоксалазу I и глиоксалазу II; они присутствуют во многих органах и тканях организма. МГ превращается в молочную кислоту [34], и кофактором системы превращения метилглиоксала в D-лактат является глутатион.

Интересно, что в ряде работ рассматривается взаимовлияние метаболических процессов, которые протекают при раке и сахарном диабете [35]. Это неудивительно, поскольку две совершенно разные патологии – рак и диабет – объединяет один из факторов углеводного обмена; таким ключевым фактором является интенсивность гликолиза в органах и тканях. При сахарном диабете 2-го типа из-за слабой восприимчивости инсулиновых рецепторов к своему гормону и/или слабого усиления гормонального сигнала печень не может служить буфером в регуляции содержания глюкозы в плазме крови, и здесь одной из важных задач является поиск способов активации гликолиза. В свою очередь в раковых клетках темп пролиферации зависит от интенсивности гликолиза и поэтому применительно к раковым клеткам ставится обратная задача.

Нарушение углеводного обмена при диабете – это такая же общебиологическая проблема, как и проблема рака, и здесь сравнение двух патологий вполне уместно. Тем более что приметой одной патологии (рак) является дефицит МГ, а приметой другой (диабет) – его избыток. Заметим, что при лечении рака в клинике отмечен позитивный эффект краткосрочной гипергликемии (используемой как вид адъювантной терапии). Этот эффект, вероятно, связан с усилением образования МГ.

Активные формы кислорода. У больных диабетом высокий уровень свободных радикалов является одной из вероятных причин указанных выше осложнений [36]. На примере культуры эндотелиальных клеток показано, что инкубация этих клеток в среде, имитирующей гипергликемию, ведет к росту уровня свободных радикалов. Усиление генерации активных форм кислорода происходит в дыхательной цепи митохондрий. Уровень радикалов удастся понизить путем экспрессии в культуре клеток гена, ответственного за синтез белка, обладающего супероксиддисмутазной активностью.

Согласно клиническим и экспериментальным исследованиям, положительные сдвиги в лечении диабетических

осложнений наблюдаются при использовании гуанидиновых соединений (аминогуанидин и метформин). Эти соединения могут улавливать МГ, и в кардиомиоцитах эту роль выполняет креатин [37]. Синтезируемый в печени креатин переносится в сердце, где используется не только как субстрат фосфорилирования, но и как перехватчик МГ, что снижает долю креатина, участвующего в образовании фосфокреатина. Хотя морфология, масса и функция сердца у больных диабетом 2-го типа находятся в пределах нормы, запасание энергии в форме фосфокреатина снижено; в кардиомиоцитах отношение фосфокреатин/АТФ равно 1,5 вместо 2,3 – величины, характерной для здоровых людей [38]. Это означает, что у больных диабетом запас «складируемой» энергии на 30–40% меньше и истощение по АТФ в кардиомиоцитах у таких больных в случае ишемии наступает быстрее, чем у здоровых, и это одна из причин повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Среди больных диабетом примерно 80% страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [39]. Поиск соединений, способных оказывать кардиопротекторное действие при ишемии, привел к одному из производных токоферола – токоферолфосфату, который в паре с фосфокреатином оказывал защитное действие в экспериментах на сердце. Мы не знаем каков механизм действия токоферолфосфата, и здесь представляет интерес участие сАМР и АМР в активации гликолиза, а также роль антиоксидантов, которые сдвигают уровень кислородных радикалов в сторону оптимальных значений. Снижение уровня радикалов происходит при использовании разных соединений: дипептида карнозина, липоевой кислоты, витаминов группы В и т. д.

Токоферол и метаболизм углеводов. На наш взгляд, в качестве адъювантной терапии может быть рекомендован α-токоферол. О его позитивном влиянии на работу β-клеток свидетельствует нормализация углеводного обмена и снижение уровня гликированного гемоглобина. Значительная часть токоферола, потребляемого с растительной пищей или в составе комплекса витаминов, депонируется в печени и оттуда переносится в другие органы и ткани. Поэтому любой эффект токоферола в β-клетках поджелудочной железы или мышечных клетках предполагает нормальный синтез токоферолпереносящих белков (ТТР). Синтез этих белков идет в печени и при нормальной экспрессии гена ТТР печень будет синтезировать белки, если находится в стадии гликолиза, но не глюконеогенеза. АМР-зависимый гликолиз может быть стимулирован соединением, активирующим в печени фосфодиэстеразу, и оказалось, что одним из таких соединений является упомянутое выше водорастворимое производное токоферола (α-токоферол-фосфат-Na₂). К явным проявлениям дефицита ТТР можно отнести мышечную слабость и атаксию (расстройство координации движений) [40] и дело здесь не в снижении степени антиоксидантной защиты (система имеет несколько уровней защиты), а в биоэнергетике.

Если у больных сахарным диабетом состояние метаболизма в клетках крови оценивать как «затяжной респираторный взрыв», то скорее всего потребность в витаминах у людей с нарушением углеводного обмена совсем иная, чем у здоровых. Можно напомнить, что витамины группы В снижают уровень глюкозы в плазме крови, стимулируя ее окисление в клетках по пентозофосфатному пути [41], а с витамином Е связана защита от окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов. Токоферол препятствует развитию неконтролируемого перекисного окисления липидов, и именно с витамином Е ассоциируется проблема старения. Речь здесь идет не только о перекисном окислении липидов, возникающем при кратковременном окислительном стрессе, но и об аналогичном процессе, стимулируемом перекисью водорода, которая постоянно образуется в митохондриях.

Роль токоферола в организме не ограничивается его функцией липидного антиоксиданта [42] и интерес, на наш взгляд, представляют исследования роли токоферолфосфата в регуляции гликолиза и роли α-токоферола в регуляции синтеза АТФ.

Большой интерес представляет также защитный эффект токоферола при развитии атеросклероза и при действии факторов, вызывающих воспалительные процессы [43]. Ключевую роль здесь играют токоферолпереносящие белки, о чем свидетельствуют данные, полученные на мышцах с низким уровнем белка ТТР. Их приметы – неадекватный ответ на воспаление и проблемы с иммунным ответом [43]. Неясно, может ли это повлиять на работу β -клеток и на действие инсулина в периферических органах, но низкий уровень белков, переносящих α - и γ -токоферол, может стать причиной хронического воспаления [44], а это шаг к развитию диабета.

Метилглюкозаль и диабет. В организме глюкоза находится в основном в циклической форме и лишь небольшая ее часть (около 0,1%) присутствует в форме альдегида и плазме крови, эритроцитах и других клетках глюкозо-альдегид взаимодействует с белками, имеющими на N-конце лизин [45]. В результате этого образуется аддукт, который распадается на два фрагмента; при этом половина молекулы глюкозы остается в белке и образуется семейство продуктов глубокого гликирования. Другая ее половина высвобождается в виде МГ, и в организме накапливается МГ и/или конечный продукт его метаболизма D-лактат. Очевидно, что при гипергликемии интенсивность образования модифицированных (гликированных) белков и их уровень заметно возрастают. Поэтому одним из биохимических показателей – маркеров диабета у больных является уровень гликированных белков, в частности уровень гликированного гемоглобина [46].

В последнее время активно обсуждается роль МГ в формировании инсулинорезистентности и развитии диабета 2-го типа [47]. Повышенный интерес к МГ объясняется тем, что этот кетоальдегид является риск-фактором развития диабета со всеми его последствиями. Наряду с нарушением углеводного обмена морфологические изменения кровеносных сосудов, увеличение проницаемости их стенок, нарушение микроциркуляции, склонность к тромбообразованию и росту атеросклеротических бляшек, а также снижение резистентности организма к бактериальным и вирусным инфекциям – основные проявления или последствия сахарного диабета.

Метилглюкозаль и гипертензия. Факт усиления образования МГ при гипергликемии и гипертонии известен и косвенным подтверждением этому могут служить данные, полученные на эритроцитах; их инкубация в среде с высоким содержанием глюкозы может привести к отклонению от нормального гликолитического пути [48]. В ходе превращения глюкозы в сорбитол и далее во фруктозу происходит снижение отношения NAD/NADH и как следствие снижение активности глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [41]. В конечном итоге происходит распад одного из субстратов гликолиза глицеральдегид-3-фосфата на фосфат и МГ. Необходимый уровень NAD/NADH в цитоплазме может поддерживаться путем переноса NADH в митохондрии с участием челночного механизма; одним из ферментов здесь является аспартатаминотрансфераза, но этот фермент также ингибируется МГ [49]. Оптимальный уровень NAD/NADH в цитоплазме может быть обеспечен в ходе межмембранного переноса электронов из внешней во внутреннюю мембрану.

МГ является индуктором альдозоредуктазы [50], и присутствие этого фермента в клетках приводит к ряду негативных последствий. Например, может иметь место конкуренция за глюкозу между гликолитическим путем и альтернативным путем окисления глюкозы (глюкоза \rightarrow сорбитол \rightarrow фруктоза). Для эритроцитов это означает дефицит АТФ. Для других клеток дефицит пирувата – это снижение уровня восстановительных эквивалентов, снижение степени восстановленности убихинона (одного из ключевых переносчиков редокс в цепи и основных антиоксидантов) и дефицит АТФ. Есть веские основания считать, что дефицит АТФ и избыток фруктозы могут быть первичными факторами, ответственными за развитие гипертензии. На связь между МГ, инсулинорезистентностью и гипертензией указывают данные, согласно которым уровень МГ у гипертензивных крыс вдвое превышает его базальный

уровень у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto [16].

Голодание и кетоновые тела. В условиях голодания потребность мозга на 75% удовлетворяется за счет ацетоацетата. Основным местом образования кетоновых тел (ацетоацетата и 3-оксибутирата) служит печень. Эти соединения диффундируют из митохондрий печени в кровь и в итоге путем переноса CoA с сукцинил-CoA, катализируемого специфической CoA-трансферазой, ацетоацетат может быть активирован. Печень может снабжать другие органы ацетоацетатом благодаря тому, что в ней отсутствует CoA-трансфераза. Сердечная мышца и корковый слой почек предпочтительно используют ацетоацетат, а не глюкозу, но глюкоза является главным субстратом для мозга (при использовании сбалансированной пищи). Переключение мозга на ацетоацетат при дефиците углеводов – это нормальная адаптация, но, если ситуация с заменой глюкозы на ацетоацетат возникает при избытке глюкозы, то это является результатом какого-то сбоя в системе энергетической регуляции.

Согласно современным представлениям, основные стадии окисления глюкозы в структурах мозга разделены между двумя типами клеток. В глиальных клетках глюкоза превращается в пируват и этому процессу способствует захват глиальными клетками глутамата (через переносчик) и ионов Na^+ . Следствием этого является активация Na^+, K^+ -АТФазы и глутаминсинтазы и в конечном итоге происходит активация анаэробного гликолиза и образование L-лактата. После переноса лактата в нейроны и его превращения в пируват используется цикл Кребса и окислительное фосфорилирование. Таким образом, для нормальной синтеза АТФ в нейронах, как правило, необходима реакция лактат \rightarrow пируват, а ей предшествует обратная реакция в глиальных клетках.

Очевидно, что активность лактатдегидрогеназы в клетках, в том числе в клетках мозга, особенно должна контролироваться и, согласно данным, полученным четверть века назад на культуре глиальных клеток, активность этого фермента находится под контролем катехоламинов. Этот фермент имеет в своем составе Arg 109 и Arg 171, и значит он попадает в число мишеней, атакуемых МГ. Если активность лактатдегидрогеназы в силу тех или иных причин будет снижена, то нейрональные клетки будут находиться в условиях дефицита пирувата и будут воспринимать его отсутствие как голодание.

Высокая концентрация кетоновых тел в крови – один из признаков больных диабетом, и это делает реальным не только окисление ацетоацетата миелопероксидазой нейтрофилов, но и миоглобинзависимое превращение ацетоацетата. В обоих случаях образуется МГ и поэтому неудивительно, что его концентрация в плазме крови больных диабетом в несколько раз превышает норму. Уровень метилглюкозали определяется соотношением скоростей двух реакций: (1) субстрат-предшественник \rightarrow МГ и (2) МГ \rightarrow D-лактат. Усиление реакции (1) характерно для больных диабетом и гипертонией, а реакция (2) усиливается при физической нагрузке.

Семикарбазидчувствительная аминоксидаза. Эндотелиальные клетки и продукты их секреции играют важную роль в регуляции нормального функционирования сосудов. Они участвуют в контроле вазомоторного тонуса, внутрисосудистой свертываемости, пролиферации гладкомышечных клеток. Они обеспечивают барьер проницаемости и тем самым влияют на перенос клеток иммунной системы в сосудистую стенку и окружающие ткани во время воспалительных процессов. Воздействия, вызывающие повреждение или дисфункцию эндотелия, могут привести к развитию сосудистых расстройств, включая атеросклероз.

В настоящее время ясно, что важную роль в формировании и обновлении стенки сосудов играет апоптоз эндотелиальных клеток. Это мнение основано на обнаружении эндотелиального апоптоза в процессе ремоделирования сосудов *in vivo*, негативных изменений в сосудах крыс, у которых были инaktivированы регуляторы эндотелиального апоптоза, а также зависимости ангиогенеза от эндотелиального апоптоза

in vitro [51]. Можно предположить, что МГ может влиять на апоптоз, если принять во внимание наличие в составе белка bcl-2 аргининовых остатков (мишеней МГ) и присутствие в эндотелиальных клетках фермента, который превращает аминокетон в МГ. Конкретных данных на этот счет пока нет, но способность bcl-2 ингибировать эндотелиальный апоптоз может оказаться под контролем альдегидов. Нативный bcl-2 – это ингибитор апоптоза, а образование комплекса белка bcl-2 с МГ и/или малоновым диальдегидом может привести к ослаблению или усилению ингибирования.

Одним из ключевых ферментов сосудистой ткани является семикарбазидчувствительная аминоксидаза (SSAO). Этот фермент является мембранным белком, ассоциированным с эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Эндогенным субстратом этого фермента является метиламин (продукт распада адреналина) и в ряде работ активно обсуждаются физиологическая роль SSAO как белка адгезии VAP-1, а также возможные патологические последствия, связанные с работой SSAO [52].

Наш интерес к этому ферменту прежде всего связан с тем, что SSAO может переключаться со своего обычного субстрата метиламина на аминокетон, и тогда основным продуктом реакции является не формальдегид, а МГ. Избыточное количество альдегидов (формальдегида и МГ), образующихся при дезаминировании метиламина и аминокетона, может быть одной из причин заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой. В эксперименте на мышцах линии ККАу показано, что использование ингибиторов SSAO позволяет снизить уровень альдегидов и замедлить развитие атеросклероза.

Протеинтирозинкиназа и метилглиоксаль. Большинство, если не все инсулиновые сигналы, продуцируются и модулируются через фосфорилирование тирозина белка – субстрата инсулинового рецептора IRS_1 , его гомолога IRS_2 и других вспомогательных белков. Хотя роль каждого из этих субстратов заслуживает внимания, работа с трансгенными мышцами свидетельствует, что большинство ответов на инсулиновый сигнал связаны с IRS_1 и IRS_2 [53].

Приметой многих белков является полиморфизм; он обусловлен однонуклеотидной заменой в ДНК, которая приводит к замене в белке одной из аминокислот. Для диабета 2-го типа, как известно, характерны ослабленная функция β -клеток и инсулинорезистентность периферических тканей и эти явления иногда связывают с заменой в белке IRS_1 Gly (972) на Arg (972). Такая замена в составе белка имеет большое значение и, согласно [54], может рассматриваться как индивидуальная предрасположенность к заболеванию диабетом 2-го типа. В то же время имеющиеся данные свидетельствуют, что в популяции здоровых людей соотношение IRS_1 -Arg (972) и IRS_1 -Gly (972) примерно такое же, как у больных диабетом 2-го типа.

На первый взгляд эти данные противоречат друг другу, но это может быть кажущееся противоречие. Действительно, наличие двух изоформ IRS_1 может быть вполне безобидным, т. е. сама по себе замена в белке одной аминокислоты (глицина) на другую (аргинин) не играет большой роли. Но, если учесть, что именно аргинин является мишенью МГ, то наличие этой изоформы становится потенциально опасным, а взаимодействие белка с МГ (модификация IRS_1 -Arg (972) МГ) может привести к нарушению передачи инсулинового сигнала. Иными словами, высокий уровень МГ может стать причиной инсулинорезистентности и гипергликемии, и эти отклонения могут быть следствием низкой активности протеинтирозинкиназы и/или низкой секреции инсулина β -клетками. Наконец, в условиях гипергликемии значительно усиливается гликирование белков и уровень МГ возрастает еще больше.

Роль лептина в регуляции углеводного обмена. Лептин является частью белка ob, продуцируемого в адипоцитах (хотя mRNA обнаружена и в других тканях). Белок об состоит из двух фрагментов: секретируемого лептина и гидрофобного сигнального пептида (21 аминокислота). Гормон лептин про-

являет выраженные гидрофильные свойства; он состоит из 145 аминокислотных остатков (среди них три аргининовых остатка). Кроме того, полипептид имеет внутримолекулярную дисульфидную связь, образуемую С-концевым остатком цистеина и цистеином в 117-м положении.

Интересно, что лептин, взаимодействуя с мембранными рецепторами гепатоцитов, может служить гормоном (дублером инсулина), ответственным за регуляцию метаболизма в условиях инсулинорезистентности, т. е. жировая ткань участвует в углеводном обмене наряду с поджелудочной железой. Если активность фосфодиэстеразы и реакция $cAMP \rightarrow AMP$ не могут поддерживаться инсулином, то эта ситуация может быть в какой-то мере исправлена лептином. В отличие от инсулина лептин действует через другой инсулиноподобный рецептор (ILGF), и в передаче гормонального сигнала вместо IRS_1 участвует второй субстрат – IRS_2 .

Мы уже отмечали, что место действия лептина – это нейроны гипоталамуса, отвечающие за регуляцию энергетического баланса, аппетита и массы тела [55]. Между клетками жировой ткани и центральной нервной системой существует координация действий; она заключается в том, что лептин снижает аппетит путем инактивации в гипоталамусе AMP-активируемой протеинкиназы, следствием чего является увеличение уровня малонил-КоА [56].

Заключение. В современной научной литературе количество данных о нарушении клеточного метаболизма, которое приводит к метаболическому синдрому огромно. Тем не менее основные этапы развития синдрома и возможности его блокирования остаются неясными. Данные, полученные F. Liang и соавт. [57], позволяют предположить, что сиртуины (семейство НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной активностью, SIRT₁) могут стать новой терапевтической мишенью для предотвращения болезней, связанных с инсулинорезистентностью (диабет), хотя для подтверждения этой возможности необходимы прямые данные, свидетельствующие в пользу клинических исследований с участием людей. Что касается МГ, то наряду с его негативным действием на антиоксидантные ферменты [58] влияние этого кетоальдегида на такие процессы, как окислительный стресс, метаболизм углеводов, взаимодействие с концевыми участками ДНК и контроль клеточного деления, не вызывает сомнений. Отметим, что малоновый диальдегид и МГ образуются в процессе нагревания масла при 200 °С в течение часа [59]; С3-альдегиды были также обнаружены в сигаретном дыме [60]. В итоге экзогенные или эндогенные альдегиды дополняют друг друга и по мере их накопления в тканях организма инициируют ряд параметаболических реакций, оказывают серьезный токсический эффект и провоцируют старение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jia X, Chang T, Wilson TW, Wu L. Methylglyoxal mediates adipocyte proliferation by increasing phosphorylation of Akt1. *PLoS ONE*. 2012; 7 (5): e36610.
2. Beisswenger B.G., Delucia E.M., Lapoint N., Sanford R.J., Beisswenger P.J. Ketosis leads to increased methylglyoxal production on the Atkins diet. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 201–10.
3. Pi J., Bai Y., Zhang Q., Wong V., Floering L.M. et al. Reactive Oxygen Species as a Signal in Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*. 2007; 56 (7): 1783–91.
4. Chang T., Wang R., Wu L. Methylglyoxal-induced nitric oxide and peroxynitrite production in vascular smooth muscle cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38: 286–93.
5. Chang T., Wu L. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 84: 1229–38.
6. Wang H., Liu J., Wu L. Methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77: 1709–16.
7. Riboulet-Chavey A., Pierron A., Durand I. et al. Methylglyoxal impairs the insulin signaling pathways independently of the formation of intracellular reactive oxygen species. *Diabetes*. 2006; 55: 1289–99.

8. Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y., Richardson A., Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 477–503.
9. Van Raamsdonk J.M., Hekimi S. Reactive oxygen species and aging in *Caenorhabditis elegans*: Causal or casual relationship? *Antioxid Redox Signal.* 2010; 13: 1911–53.
10. Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 2011; 21: 569–76.
11. Van Raamsdonk J.M., Hekimi S. Superoxide dismutase is dispensable for normal animal lifespan. *PNAS.* 2012; 109 (15): 5785–90.
12. Beisswenger P.J., Drummond K.S., Nelson R.G. et al. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes.* 2005; 54: 3274–81.
13. Wang X., Desai K., Clausen J.T., Wu L. Increased methylglyoxal and advanced glycation end products in kidney from spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int.* 2004; 66: 2315–21.
14. Wang H., Meng Q.H., Gordon J.R. et al. Proinflammatory and proapoptotic effects of methylglyoxal on neutrophils from patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem.* 2007; 40: 1232–9.
15. Wang X., Desai K., Chang T., Wu L. Vascular methylglyoxal metabolism and the development of hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1565–73.
16. Wu L., Juurlink B.H. Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2002; 39: 809–14.
17. Watson A.M., Soro-Paavonen A., Sheehy K. et al. Delayed intervention with AGE inhibitors attenuates the progression of diabetes-accelerated atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia.* 2011; 54: 681–9.
18. Kilhovd B.K., Giardino I., Torjesen P.A. et al. Increased serum levels of the specific AGE-compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003; 52: 163–7.
19. Wang X., Jia X., Chang T., Desai K., Wu L. Attenuation of hypertension development by scavenging methylglyoxal in fructose-treated rats. *J. Hypertens.* 2008; 26: 765–72.
20. Ogawa S., Nakayama K., Nakayama M. et al. Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure. *Hypertension.* 2010; 56: 471–6.
21. Wang X., Chang T., Jiang B., Desai K., Wu L. Attenuation of hypertension development by aminoguanidine in spontaneously hypertensive rats: role of methylglyoxal. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 629–36.
22. McLellan A.C., Thornalley P.J., Benn J., Sonksen P.H. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin. Science.* 1994; 87: 21–9.
23. Beisswenger P.J., Howell S.K., Touchette A.D., Lal S., Szwegold B.S. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 198–202.
24. Maechler P. Novel regulation of insulin secretion: the role of mitochondria. *Curr. Opin. Invest. Drugs.* 2003; 4: 1166–72.
25. Vieira E., Liu Y., Gyfe E. Involvement of alpha 1 and betaadrenoceptors in adrenalectomy stimulation of the glucagon-secreting mouse α -cell. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 179–83.
26. Cook S., Scherrer U. Insulin resistance, a new target for nitric oxide-delivery drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2002; 16: 441–53.
27. Papadia F., Marinari G., Camerini G., Civalleri D., Scopinaro N., Adami G. Leptin and insulin action in severely obese women. *Obes. Surg.* 2003; 13: 241–4.
28. Werner N., Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 7–9.
29. Reynolds R., Walker B. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids. *Diabetes Obesity and Metabol.* 2003; 5: 5–12.
30. Kempainen J., Tsuchida H., Stolen K. et al. Insulin signalling and resistance in patients with chronic heart failure. *J. Physiol.* 2003; 550: 305–15.
31. Kempainen J., Aalto S., Fujimoto T. et al. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in human. *J. Physiology.* 2005; 568: 323–32.
32. Schulze P., Gielen S., Schuler G., Hambrecht R. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85: 141–9.
33. Nohara Y., Usui T., Kinoshita T., Watanabe M. Generation of superoxide anions during the reaction of guanidino compounds with methylglyoxal. *Chem. Pharm. Bull.* 2002; 50: 179–84.
34. Vander Jagt D., Hunsaker L. Methylglyoxal metabolism and diabetic complications: roles of aldose reductase, glyoxalase-I, betaine aldehyde dehydrogenase and 2 oxoaldehyde dehydrogenase. *Chem. Biol. Interact.* 2003; 143/144: 341–51.
35. Berstein L., Vasilyev D., Poroshina T., Kovalenko I. Glucose-induced effects and joker function of glucose: endocrine and genotoxic prevalence? *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 650–5.
36. Evans J., Goldfine I., Maddux B., Grodsky G. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Rev.* 2002; 23: 599–622.
37. Roy S., Biswas S., Ray M., Ray S. Protective effect of creatine against inhibition by methylglyoxal of mitochondrial respiration of cardiac cells. *Biochem. J.* 2003; 372: 6619.
38. Scheuermann-Freestone M., Madsen P., Manners D. et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism patients with type 2 diabetes. *Circulation.* 2003; 107: 3040–6.
39. Hayden M., Tyagi S. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atherosclerosis) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc. Diabetol.* 2003; 2: 2–11.
40. Min K., Kovall R., Hendrickson W. Crystal structure of human α -tocopherol transfer protein bound to its ligand: implications for ataxia with vitamin E deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003; 100: 14 713–8.
41. Beisswenger P., Howell S., Smith K., Szwegold B. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1637: 98–104.
42. Azzi A. The role of α -tocopherol in preventing disease. *Eur. J. Nutr.* 2004; 43 (suppl. 1): 118–25.
43. Schock B., Van der Vliet A., Corbacho A. et al. Enhanced inflammatory responses in α -tocopherol transfer protein null mice. *Arch. Biochem. Biophys.* 2004; 423: 162–9.
44. Jiang Q., Ames B. γ -tocopherol, but not α -tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *FASEB J.* 2003; 17: 816–22.
45. Kilhovd B., Giardino I., Torjesen P. et al. Increased serum levels of the specific AGE-compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2003; 52: 163–8.
46. Lapolla A., Flamoni R., Dalla Vedova A. et al. Glyoxal and methylglyoxal levels in diabetic patients: quantitative determination by a new GC/MS method. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41: 1166–73.
47. Seidler N., Yeagans G. Effects of thermal denaturation on protein glycation. *Life Sci.* 2002; 70: 1789–99.
48. Thornalley P., Jahan I., Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. *J. Biochem. (Tokyo).* 2001; 129: 543–9.
49. Seidler N., Kowalewski C. Methylglyoxal-induced glycation affects protein topography. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 410: 149–54.
50. Chang K., Paek K., Kim H. et al. Substrate-induced up-regulation of aldose reductase by methylglyoxal, a reactive oxoaldehyde elevated in diabetes. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61: 1184–91.
51. Duval H., Harris M., Li J., Johnson N., Print C. New insights into the function and regulation of endothelial cell apoptosis. *Angiogenesis.* 2003; 6: 171–83.
52. Yu P., Wright S., Fan E., Lun Z., Gubisne-Harberle D. Physiological and pathological implications of semicarbazide sensitive amine oxidase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1647: 193–9.
53. White M. Insulin signaling in health and disease. *Science.* 2003; 302: 1710–1.
54. Marchetti P., Lupi R., Federici M. et al. Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly (972)Arg IRS-1 polymorphism. *Diabetes.* 2002; 51: 1419–24.
55. Xiao X., Grove K., Grayson B., Smith M. Inhibition of uncoupling protein expression during lactation: role of leptin. *Endocrinology.* 2004; 145: 830–8.
56. Unger R. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. *Cell.* 2004; 117: 1456.
57. Liang F., Kume S., Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5 (7): 367–73.
58. Park Y., Koh Y., Takahashi M. et al. Identification of the binding site of methylglyoxal on glutathione peroxidase: methylglyoxal inhibits glutathione peroxidase activity via binding to glutathione binding sites Arg 184 and 185. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 205–11.
59. Fujioka K., Shibamoto T. Formation of genotoxic dicarbonyl compounds in dietary oils upon oxidation. *Lipids.* 2004; 39: 481–6.
60. Biswas S., Gairola C., Das S. Passive cigarette smoke and the renal glyoxalase system. *Mol. Cell. Biochem.* 2002; 229: 153–61.