

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОГУАНИДИНА В МОДЕЛИ ГЛИКОКСИДАЦИИ В ПРИСУТСТВИИ КАТИОНОВ Cu(II)

Р.А. Литвинов^{1,2}, Л.Э. Усмьянова¹, Д.Р. Клименко¹, А.В. Гонtareва¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
лаборатория метаботропных лекарственных средств НЦИЛС ВолгГМУ;

²Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория экспериментальной фармакологии

На ранее настроенной модели гликоксидации исследована активность известного ингибитора образования конечных продуктов гликирования (КПГ) – аминогуанидина. В результате исследований подтверждено, что аминогуанидин (1, 3, 10 мМ) в условиях гликоксидации (глюкоза 0,5 М, HEPES 0,1 М, CuSO₄×5H₂O 40 мкМ) и детекции прироста аргпиримидина спектрофлуориметрическим методом (lex 330 nm, lem 360–450 nm) утрачивает активность. Дискутируются гипотезы о возможных механизмах наблюдаемой реакции.

Ключевые слова: аминогуанидин, гликирование, гликоксидация, катионы меди, аргпиримидин.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-159-165

PARADOXAL ACTIVITY OF AMINOGUANIDINE IN THE MODEL OF GLYCOXIDATION WITH COPPER CATIONS

R.A. Litvinov^{1,2}, L.E. Usmyanova¹, D.R. Klimenko¹, A.V. Gontareva¹

¹FSBEI HE «Volograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Laboratory of metabotropic drugs Scientific Center for Innovative Drugs VolgSMU;

²Volograd medical scientific center, laboratory of experimental pharmacology

The well-known inhibitor of advanced glycation-end products (AGEs) formation aminoguanidine, was studied using a previously tuned model of glycoxidation in copper-contained media (glucose 0,5 M, HEPES 0,1 M, CuSO₄×5H₂O 40 μM). As a result of the research, it was confirmed that aminoguanidine (1, 3, 10 mM) under conditions of glyoxidation with copper does not suppress the formation of argpyrimidine by detection of argpyrimidine's self-fluorescence (lex 330 nm, lem 360–450 nm). Possible reasons of the enormous reaction are discussed.

Key words: aminoguanidine, glycation, glyoxidation, copper cations, argpyrimidine.

Конечные продукты гликирования (КПГ) являются важным звеном в патогенезе формирования поздних осложнений сахарного диабета (ПОСД) [3]. Одним из методов в оценке способности соединений влиять на образование КПГ является регистрация флуоресценции [4]. Флуоресцирующие КПГ различаются по характеристикам поглощения и излучения, к ним относятся аргпиримидин (lex 330 nm, lem 400 nm), кросслин (lex 379 nm, lem 463 nm), пентозидин (lex 335 nm, λ 385 nm), весперлизин А (lex 366 nm, lem 442 nm), весперлизин В (lex 366 nm, lem 442 nm), весперлизин С (lex 345 nm, lem 405 nm) и др. [5].

Аминогуанидин является одним из наиболее изученных соединений с антигликирующей активностью. Из-за побочных эффектов препарата в клинических испытаниях исследования на людях были остановлены. С целью разработки наиболее безопасной антигликирующей композиции поиск новых соединений надлежит дополнять детальным анализом неудачного опыта предшествующих попыток.

Интерес представляет активность аминогуанидина в реакционных средах гликирования, содержащих катионы переходных металлов. Ранее было показано, что антигликирующее действие аминогуанидина снижается в присутствии

катионов Cu(II) [6], сам аминогуанидин приобретает прооксидантные свойства [7]. Ряд фактов остается несогласованным: 1) катионы переходных металлов (в частности, меди) способны ускорять гликирование через усиление оксидативных процессов (гликоксидация) [8, 9]; 2) хелатирование является одним из механизмов действия антигликирующих соединений, способное замедлять образование КПГ [10]; 3) аминогуанидин обладает хелатирующей активностью [10]; 4) несмотря на наличие хелатирующего действия, в присутствии катионов меди активность соединения снижается [6]. По этой причине изучение описанных свойств аминогуанидина является важным для понимания прикладных аспектов реакции гликирования как модели разработки новых соединений, а также фундаментальных основ механизма действия аминогуанидина.

Ранее нами было показано, что аминогуанидин в среде гликоксидации с катионами меди (II) теряет активность [11]. Оценка интенсивности образования КПГ была дана спектрофлуориметрически, на длинах волн, характерных для весперлизинов А и В (370/440 nm).

Известно, что наряду с нефлуоресцирующим карбоксиметиллизином, флуоресцирующий аргпиримидин составляет мажоритарную фракцию среди продуктов гликирования [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение действия амингуанидина в среде гликоксидации, с регистрацией изменений аргпиримидина спектрофлуориметрическим методом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная процедура

Постановка реакции гликирования проведена двумя методами: 1) гликирование бычьего сывороточного альбумина (БСА) (1 мг/мл) глюкозой (0,4 М) в фосфатном буферном растворе (0,05 М) в качестве референтной тест-системы для исследования активности амингуанидина, на которой активность соединений известна и наиболее часто применяется в исследованиях *in vitro* [1]; 2) гликоксидация БСА (1 мг/мл) глюкозой (0,4 М) в присутствии катионов Cu(II) (CuSO₄·5H₂O, 40 мкМ) как основная методика, активность амингуанидина в которой подлежит проверке [2]. Активность амингуанидина оценена в концентрациях 1, 3, 10 мМ. Отобранные концентрации амингуанидина многократно превосходят достигнутый пик концентрации соединения в плазме (50 мкМ) [13], однако концентрации всех реагентов подобраны с целью максимального усиления регистрируемого признака и исключения возможности потери части данных по причине физиологических (низких) концентраций. HEPES-буферная система в реакции гликоксидации использована как система, не взаимодействующая с катионами Cu(II), позволяющая им принимать участие в реакции гликирования [14].

Условия реакции в обоих случаях: температура инкубации 60 °С, продолжительность инкубации 24 часа. Прирост аргпиримидина определен спектрофлуориметрически (лех 330 нм, лет 360–450 нм). В работе использован микропланшетный ридер Tecan Infinite 220 Pro (Австрия), амингуанидина гидрохлорид (Sigma, США), БСА (Химмед, Россия), глюкоза (Вектон, Россия), соли для приготовления буферных растворов – двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, натрия хлорид, калия хлорид, HEPES (Sigma, США).

Дизайн исследования

В ходе работы исследовано предположение о связи антигликирующей активности амингуанидина с присутствием катионов Cu(II). БСА как субстрат гликирования был проинкубирован в комбинациях реагентов, приведенных в табл. 1, что позволяет отразить вклад катионов Cu(II) в активность соединения и зависимость от концентрации амингуанидина.

Таблица 1

Варианты комбинации реагентов при постановке реакции гликирования/гликоксидации

Вариант	Cu(II), 40 мкМ	HEPES, 0,1 М	Фосфатный буфер, 0,05 М	Глюкоза, 0,4 М	Амингуанидин (концентрации 1-10 мМ)
1	+	+	–	+	+
2	+	+	–	+	–
3	+	+	–	–	+
4	+	+	–	–	–
5	–	+	–	+	+
6	–	+	–	+	–
7	–	+	–	–	+
8	–	+	–	–	–
9	–	–	+	+	+
10	–	–	+	+	–
11	–	–	+	–	+
12	–	–	+	–	–

Во всех случаях в качестве субстрата гликирования использован БСА.

Математическая обработка данных

Статистическую обработку данных провели с применением однофакторного и трехфакторного дисперсионного анализа (GraphPad Prism 7.0). Определение показателей описательной статистики дано в программе MicroSoft Excel 2010. Уровень активности (в случае ее наличия) определен сравнением индексов прироста флуоресценции, установленных по формуле:

$$I = 10^{(\log_{10}(X) - \log_{10}(Y))}$$

где X соответствует значению пробы, содержащей глюкозу, Y соответствует безглюкозному эквиваленту данной пробы.

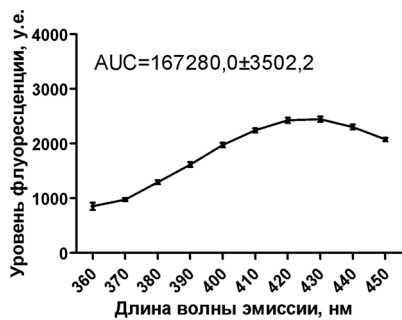
Индексы прироста флуоресценции использованы при определении IC₅₀.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

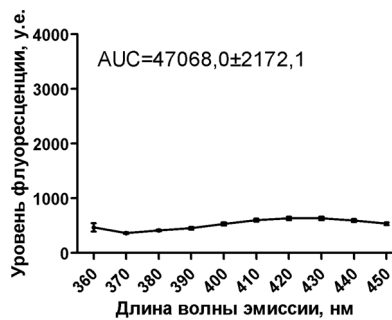
Настоящее исследование является продолжением ранее проводимого испытания, показавшего, что присутствие катионов Cu(II) в реакционной среде способно вызывать прирост флуоресценции в диапазоне длин волн возбуждения/испускания 370/440 нм, характерных для весперлизинов А и В [11].

В результате исследований был получен набор спектрограмм, отражающих уровень флуоресцентной эмиссии реакционных сред на длинах волн, характерных для аргпиримидина. Усредненные спектрограммы представлены на рис. 1.

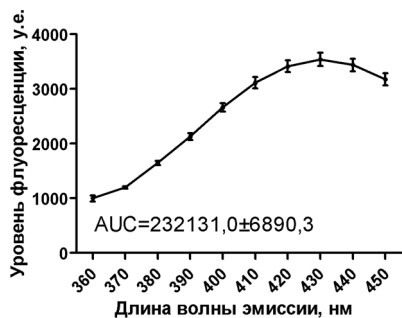
А



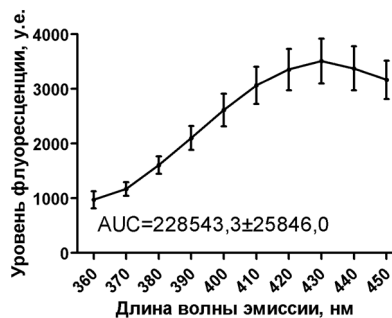
Б



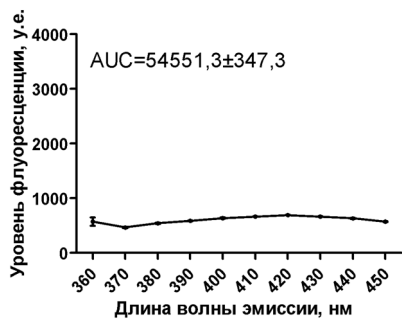
В



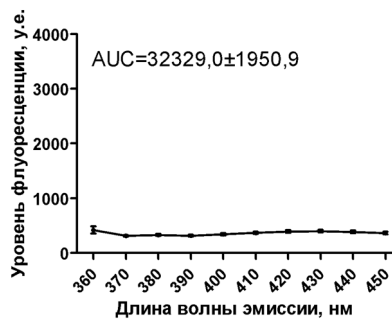
Г



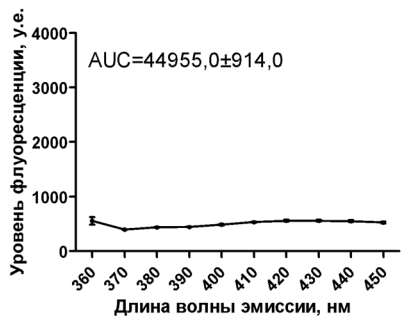
Д



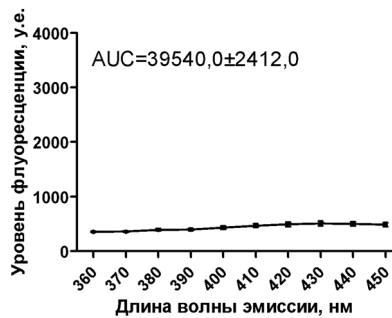
Е



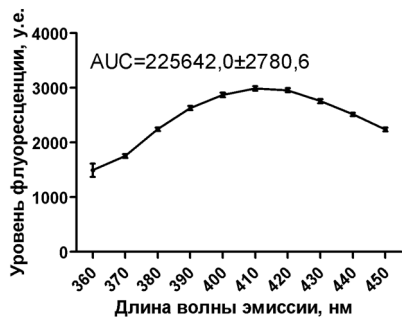
Ж



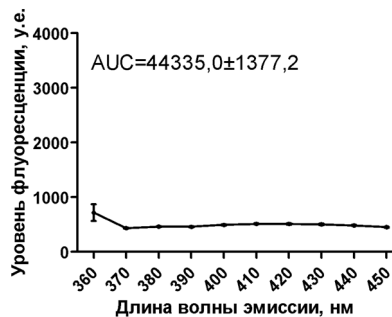
З



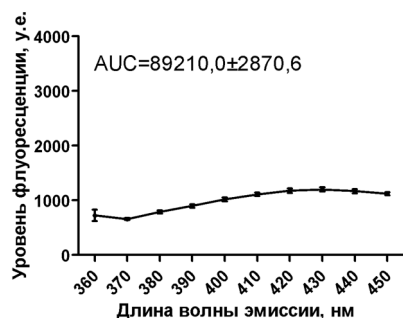
И



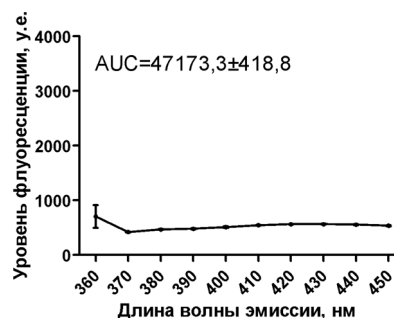
К



Л



М



Примечание. AUC – площадь под кривой ($M \pm SEM$).

Рис. 1. Уровни эмиссии флуоресценции реакционной среды в различных сочетаниях реагентов при возбуждении реакционной среды электромагнитным излучением в диапазоне 330 нм и испусканием, зарегистрированным в диапазоне 360–450 нм с шагом 10 нм:

- А – Cu(II), HEPES, глюкоза, БСА; Б – Cu(II), HEPES, БСА; В – Cu(II), HEPES, глюкоза, БСА, аминокуанидин 10 мМ; Г – Cu(II), HEPES, БСА, аминокуанидин 10 мМ; Д – HEPES, глюкоза, БСА; Е – HEPES, БСА; Ж – HEPES, глюкоза, БСА, аминокуанидин 10 мМ; З – HEPES, БСА, аминокуанидин 10 мМ; И – PBS, глюкоза, БСА; К – PBS, БСА; Л – PBS, глюкоза, БСА, аминокуанидин; М – PBS, БСА, аминокуанидин

Представленные на рис. 1 значения площадей под кривыми уровней флуоресценции для графиков «А» – «З», а также значения площадей под кривой для концентраций аминокуанидина 1 и 3 мМ, не представленных на рис. 1, были проанализированы статистически (трехфакторный дисперсионный анализ) с целью установить вклад факторов концентрации аминокуанидина (0, 1, 3 или 10 мМ), присутствия/отсутствия катионов меди (II), присутствия/отсутствия глюкозы в результате. Установлено, что вклад каждого из представленных факторов вносит высокий, статистически значимый вклад ($p < 0,0001$) в результирующий уровень флуоресценции реакционной среды. Выдача результатов статистического анализа представлена в табл. 2.

Таблица 2

Результат трехфакторного дисперсионного анализа вклада факторов присутствия/отсутствия глюкозы, катионов меди и различных концентраций аминокуанидина (1–10 мМ) в уровень флуоресценции, зарегистрированной на длинах волн возбуждения 330 нм и испускания в диапазоне 360–450 нм

Фактор/сравнение	% от общей дисперсии	Уровень p
Концентрация аминокуанидина	4,591	$< 0,0001$
Глюкоза	3,649	$< 0,0001$
Присутствие/отсутствие катионов Cu(II)	71,29	$< 0,0001$
Концентрация аминокуанидина × глюкоза	6,628	$< 0,0001$
Концентрация аминокуанидина × катионы меди(II)	5,229	$< 0,0001$
Глюкоза × катионы меди(II)	1,542	$< 0,0001$
Концентрация аминокуанидина × глюкоза × катионы меди (II)	5,099	$< 0,0001$

Рассмотрение данных об активности аминокуанидина в условиях классической модельной системы гликирования в фосфатном буферном растворе свидетельствовало о проявлении ожидаемой активности аминокуанидина (ANOVA, пост-тест Туке, при уровне значимости $p < 0,0001$). Установленное значение IC_{50} соответствовало величине 3,5 мМ. Установленное IC_{50} укладывается в диапазон значений ранее установленной активности аминокуанидина [15].

Интерпретируя результат статистического анализа, можем заключить, что катионы меди являются независимым фактором усиления флуоресценции реакционной среды как в присутствии различных концентраций аминокуанидина, так и без него, с наивысшим показателем процента от общей дисперсии. Внесение катионов Cu (II) в среду реакции является фактором прироста флуоресценции в рассматриваемом эмиссионном диапазоне, при этом прирост в отсутствие аминокуанидина в присутствии глюкозы несомненно связан с образованием КПГ (попарное сопоставление А и Б с Д и Е рис. 1). Внесение аминокуанидина в среду гликоксидации, содержащую катионы Cu (II), сопровождается значительным приростом флуоресценции (попарное сопоставление А и Б с В и Г рис. 1), тогда как внесение аминокуанидина в реакционную среду с HEPES, с глюкозой или без, с БСА, но без катионов Cu(II) – не вызывает выраженного прироста флуоресценции. Следовательно, образование флуоресцирующего продукта зависит от присутствия трех компонентов – аминокуанидина, катионов меди (II) и БСА.

Надлежит отметить, что индекс флуоресценции I в среде гликоксидации с катионами Cu(II), определяемый по формуле (1), для аминокуанидина свидетельствует о наличии активности, и снижается

по мере снижения концентрации аминокуанидина, составляя $(72,8 \pm 0,8)$, $(68,3 \pm 1,6)$, $(63,9 \pm 0,3)$ соответственно для концентраций 10, 3 и 1 мМ. Таким образом, не представляется возможным однозначно подтвердить факт потери активности в пользу предположения о наличии новообразованного продукта ввиду высокой относительной активности.

В основе антигликирующего действия аминокуанидина лежит его способность образовывать триазины и гидразоны с ди- и монокарбонильными соединениями (рис. 2).

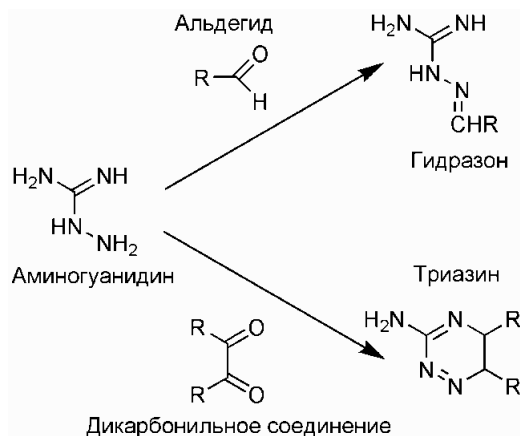


Рис. 2. Реакция аминокуанидина с моно- и дикарбонильными соединениями

В реакцию связывания карбонильных соединений вовлекаются как аминокупа, так и иминовая группа соединения. Ведущую роль в связывании карбонильных групп берет на себя гидразиновая аминокупа [16]. Образуемые триазины (рис. 2), согласно данным литературы, способны поглощать электромагнитное излучение в полосе 350–430 нм и флуоресцируют при λ_{ex} 275, λ_{em} 460–480 нм, что по эмиссионному спектру близко к весперлизинам А и В и кросслину. Накоплением флуоресцирующих триазинов авторы [5] объясняют аномальное соотношение активности аминокуанидина при подавлении образования пентозидин-подобных и весперлизин-подобных КПГ. Однако в настоящем исследовании отобранный для детекции аргпиримидин имеет отличные от весперлизинов А и В спектральные характеристики, а потому версия о флуоресценции триазинов как объясняющая природу прироста флуоресценции не представляется вероятной.

С учетом структуры аминокуанидина можно предположить, что в присутствии катионов меди (II) изменяется функциональная активность химических групп, в частности – гуанидиновой. В основе образования многих флуоресцирующих КПГ (включая аргпиримидин, рис. 3) лежит реакция конденсации между фрагментом гуанидиновой группы неизменного аргинина и карбонильными соединениями

[17]. Упрощенная схема представлена на рис. 3. К подобным КПГ, образованным при участии фрагмента гуанидиновой группы аргинина, относятся пентозидин, имидазолон, глюкозепан, аргпиримидин [18].

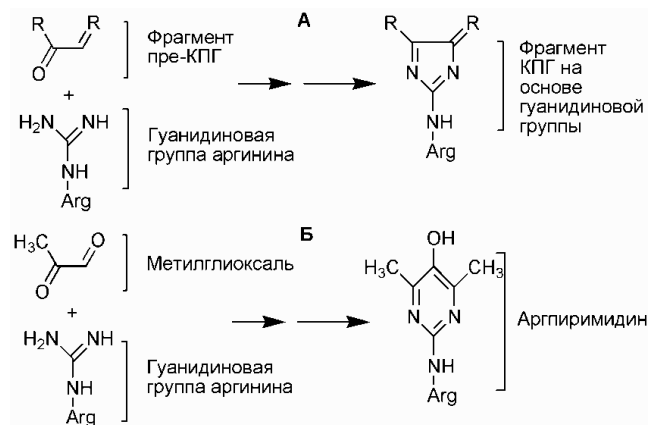


Рис. 3. Обобщенная схема образования КПГ с участием фрагмента гуанидиновой группы аргинина (А) и имплементация процесса на реакцию образования аргпиримидина в реакции с метилглиоксалем (Б)

Представляется возможным, что характер взаимодействия аминокуанидина с карбонильными соединениями (представленный на рис. 2), в присутствии катионов меди в среде гликоксидации изменяется. Если допустить, что (i) причина роста флуоресценции связана с образованием нового продукта, связанного с присутствием в среде реакции катионов $Cu(II)$ и аминокуанидина; (ii) спектрофлуориметрические характеристики продукта характеризуют структуру гетероциклического ядра, как сходную со структурой КПГ; (iii) имеет место близость механизмов образования КПГ на основе фрагмента гуанидиновой группы аргинина и нового продукта на основе фрагмента гуанидиновой группы аминокуанидина, то с учетом всего перечисленного можно выдвинуть гипотезу о том, что механизм реакции аминокуанидина в условиях описанной среды гликоксидации связан с главенствующим вкладом фрагмента гуанидиновой группы. И это может объяснять то, что образуемая структура по спектрофлуориметрическим характеристикам идентична КПГ.

Однако если учесть, что (i) прирост флуоресценции связан с образованием продукта взаимодействия аминокуанидина; (ii) реакция не зависит от присутствия глюкозы; (iii) реакция обусловлена только присутствием катионов меди (II) и аминокуанидина в среде с БСА, то можно предположить, что предшественник флуоресцирующего продукта, взаимодействующий с аминокуанидином, является трансформированным в результате окисления при участии катионов $Cu(II)$ аминокислотным остатком. Возможность гуанидиновой группы

вступать во взаимодействие с боковыми цепями является предметом дискуссии и отвергалась рядом исследователей [19, 20], однако следует учитывать, что в основе взаимодействия фрагмента гуанидиновой группы аминуганидина лежит реакция не с нативным, а с трансформированным в результате окисления остатком.

Однако вклад меди может быть обусловлен не только модификацией аминокислотного остатка. Согласно представленным в источниках литературы расчетным данным, в условиях образования комплекса меди с аминуганидином возможно образование координационной связи активной аминогруппы с катионом (монодентатный и бидентатный комплексы) [21]. При этом требуемая для связывания карбонил гидразиновой аминогруппа является приоритетной мишенью для образования координационного взаимодействия с катионами Cu(II) (рис. 2, рис. 4).

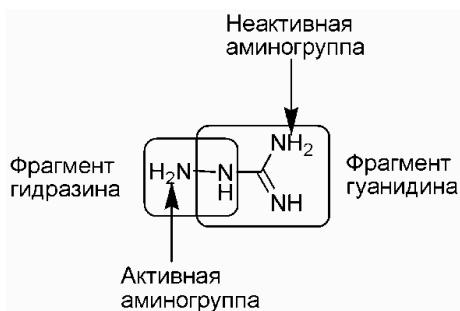


Рис. 4. Фрагменты химических групп, составляющих молекулу аминуганидина

Возможность фрагмента гуанидиновой группы аминуганидина в этих условиях приобретать сравнительно более высокую реакционную способность, в частности по причине сохранения ее невовлеченной или ее частичному вовлечению в комплексобразование, подлежит дальнейшему изучению. Это значит, что изменение характера активности может быть связано с особенностями координации катиона меди (II) и аминуганидина.

Доподлинно не ясно, является ли прирост флуоресценции следствием того, что аминуганидин в описанных условиях гликоксидации становится источником образования флуоресцирующего продукта или взаимодействие его с катионами меди вызывает усиление оксидативных процессов, что усиливает образование КПГ, но отсутствие глюкозависимости снижает вероятность гипотезы усиленного образования нативных КПГ. С учетом особенностей флуоресценции образуемого продукта, зарегистрированной для длин волн, характерных для весперлизинов А и В (ранее представлено в [11]) и аргпиримидина (представлено в настоящей статье), можно заключить, что в рамках использованной экспериментальной модели величина регистрируемой антигликирующей активности аминуганидина *in vitro* зависит от условий

реакционной среды и снижается вплоть до полной потери в условиях гликоксидации в присутствии катионов меди (II), наблюдаемая реакция характерна для двух видов КПГ, дифференцированных в реакционной среде на основе спектрофлуориметрических характеристик. Требуется более детально охарактеризовать получаемый продукт, однако отсутствие зависимости протекания реакции от наличия глюкозы указывает на то, что флуоресцирующий продукт образуется в результате взаимодействия аминуганидина и трансформированных аминокислотных остатков или в результате изменения реакционной активности химических групп аминуганидина после образования координационных связей. При этом надлежит вести дальнейшее исследование, является описанное свойство аминуганидина следствием прироста концентрации КПГ-подобных структур, или флуоресценции молекулярных композиций, образуемых при участии аминуганидина, и не имеющих общих свойств с КПГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что в условиях реакции гликирования в присутствии катионов меди (II) (гликоксидации) катионы меди выступают фактором прироста флуоресценции реакционной среды, что связано как с однозначным приростом концентрации определяемого в эксперименте продукта гликирования аргпиримидина, так и с образованием нового продукта, идентичного по спектрофлуориметрическим характеристикам аргпиримидину. При этом второй описанный продукт образуется только в реакционной среде, содержащей аминуганидин, и только в условиях гликоксидации в присутствии катионов Cu (II).

Флуоресценция по характеристикам кривых «уровень флуоресценции, у.е.» – «длина волны испускания, нм» совпадает по характеристикам с спектральными характеристиками аргпиримидина. Образование флуоресцирующего продукта в присутствии аминуганидина зависит от наличия в среде реакции катионов Cu (II), но не зависит от присутствия глюкозы. Относительная антигликирующая активность аминуганидина, рассчитываемая с учетом флуоресценции проб идентичного состава, но без содержания глюкозы, остается сохранной.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук, МК-1887.2020.7.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Кузнецова В.А., Соловьева О.А., Мацевич А.И., Спасов А.А. / Kuznetsova V.A., Solovieva O.A., Matsevich A.I., Spasov A.A. Метод оценки антигликирующей активности *in vitro* новых веществ / Metod otsenki antiglikiruyushchey aktivnosti *in vitro* novykh veshchestv [Method for assessing

antiglycating activity in vitro of new substances] // Волгоградский научно-медицинский журнал / *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Scientific and Medical Journal]. – 2014. – № 3(43). – С. 50–51. (In Russ.; abstr. in Engl.)

2. Литвинов Р.А., Косолапов В.А., Муравьева Е.А. и др. / Litvinov R.A., Kosolapov V.A., Muravyova E.A., et al. Модифицированный метод изучения реакции гликоксидации / *Modifitsirovannyy metod izucheniya reaktsii glikoksidatsii* [A modified method for studying the glyoxidation reaction] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета / *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Volgograd State Medical University]. – 2020. – № 2 (74). – С. 61–66. (In Russ.; abstr. in Engl.)

3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54 (6). – P. 1615–1625.

4. Perrone A., Giovino A., Benny J., Martinelli F. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects // *Oxid Med Cell Longev*. – 2020. – Art. No. 3818196.

5. Séro L., Sanguinet L., Blanchard P., et al. Tuning a 96-well microtiter plate fluorescence-based assay to identify AGE inhibitors in crude plant extracts // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18 (11). – P. 14320–14339.

6. Jakus V., Bauerová K., Rietbrock N. Effect of aminoguanidine and copper (II) ions on the formation of advanced glycosylation end products. In vitro study on human serum albumin // *Arzneimittelforschung*. – 2001. – Vol. 51 (4). – P. 280–283.

7. Skamarauskas J.T., McKay A.G., Hunt J.V. Aminoguanidine and its pro-oxidant effects on an experimental model of protein glycation // *Free Radic Biol Med*. – 1996. – Vol. 21 (6). – P. 801–812.

8. Marques C.M.S., Nunes E.A., Lago L., et al. Generation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) by glycooxidation mediated by copper and ROS in a human serum albumin (HSA) model peptide: reaction mechanism and damage in motor neuron cells // *Mutat Res*. – 2017. – No. 824. – P. 42–51.

9. Serban I.A., Condac E., Costache M., Dinischiotu A. The relationship between ages, Cu²⁺ and crosslinking of collagen // *Revue Roumaine de Chimie*. – 2009. – Vol. 54 (1). – P. 93–101.

10. Nagai R., Murray D.B., Metz T.O., Baynes J.W. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE

inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61(3). – P. 549–559.

11. Batychek A., Khokhlicheva E., Shamshina D., et al. Antiglycation, antiglycooxidation and copper chelation activities of losartan, eprosartan, lipoic acid and aminoguanidine // *Medchem russia 2019: 4th russian conference on medicinal chemistry with international participants*. – 2019. – P. 328.

12. Pashikanti S., Boissonneault G.A., Cervantes-Laurean D. Ex vivo detection of histone H1 modified with advanced glycation end products // *Free Radic Biol Med*. – 2011. – Vol. 50 (10). – P. 1410–1416.

13. Thornalley P.J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts // *Arch Biochem Biophys*. – 2003. – Vol. 419 (1). – P. 31–40.

14. Ramirez Segovia A.S., Wrobel K., et al. Effect of Cu(II) on in vitro glycation of human serum albumin by methylglyoxal: a LC-MS-based proteomic approach // *Metallomics*. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 132–140.

15. Jhaumeer-Lauloo S., Bhowon M.G., Mungur S., et al. In vitro anti-glycation and anti-oxidant properties of synthesized Schiff bases // *Med Chem*. – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 409–414.

16. Vlassara H. AGE and the kidney: an update, in «Diabetic Renal-Retinal Syndrome. 21st Century Management Now». Eds.: E.A. Friedman, Jr. L'Esperance, A. Francis. – 1998. – P. 233–241.

17. Usui T., Ohguchi M., Watanabe H., Hayase F. The formation of argpyrimidine in glyceraldehyde-related glycation // *Biosci Biotechnol Biochem*. – 2008. – Vol. 72 (2). – P. 568–571.

18. Cho S.J., Roman G., Yeboah F., Konishi Y. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective // *Curr Med Chem*. – 2007. – Vol. 14 (15). – P. 1653–71.

19. Rodríguez-Sanz A.A., Cabaleiro-Lago E.M., Rodríguez-Otero J. Interaction between the guanidinium cation and aromatic amino acids // *Phys Chem Chem Phys*. – 2014. – Vol. 16 (41). – P. 22499–22512.

20. Ding B., Mukherjee D., Chen J., Gaia F. Do guanidinium and tetrapropylammonium ions specifically interact with aromatic amino acid side chains? // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2017. – Vol. 114 (5). – P. 1003–1008.

21. García-Díez G., Ramis R., Mora-Díez N. Theoretical study of the copper complexes with aminoguanidine: investigating secondary antioxidant activity // *ACS Omega*. – 2020. – Vol. 5 (24). – P. 14502–14512.

Контактная информация

Литвинов Роман Александрович – к. м. н., доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, с. н. с. лаборатории метаболитных лекарственных средств НЦИЛС ВолгГМУ, н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: litvinov.volggmu@mail.ru