

ФАРМАКОЛОГИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ КАК АДАПТОГЕНОВ, СНИЖАЮЩИХ ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ГЛИКИРОВАНИЯ

УДК 615.21

© Н. С. Бакунина¹, Р. И. Глушаков², Н. И. Тапильская², П. Д. Шабанов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

Ключевые слова:

гликирование; полипренолы; адаптогены; нейродегенеративные заболевания.

Резюме

На сегодняшний день большое внимание уделяется процессу гликирования, играющему важную роль в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета, различных нейродегенеративных заболеваниях. В результате необратимых превращений продуктов раннего гликирования образуются стабильные соединения различной структуры — конечные продукты глубокого гликирования (КПГ), обладающие характерными особенностями, приводящими к патологическим проявлениям. К специфическим рецепторам КПГ относятся рецептор фагоцитов, рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation end products) и галектин-3. Необходимо найти способы предотвращения развития негативных процессов, вызванных гликированием. Они могут заключаться в применении ингибиторов гликирования или в применении веществ, приводящих к снижению уровня продуктов гликирования, также в усилении метаболических процессов, которые могут способствовать снижению уровня гликирования, и в подавлении взаимодействия с рецептором и/или пострецепторных сигнальных путей, которое также теоретически может снизить риск развития негативных явлений, вызванных продуктами гликирования. Полипренолы являются биологически высокофункционально активными веществами, участвующими в процессе биосинтеза полисахаридов, гликопротеидов, пептидогликанов и углеводсодержащих биополимеров, и являются перспективными соединениями, применение которых возможно в различных областях экспериментальной и клинической медицины.

Функционирование головного мозга тесно связано с уровнем энергетического обмена, который, прежде всего, определяется поступлением в кровь кислорода и глюкозы. Составляя около 2% от общей массы тела человека, головной мозг потребляет 20–25% поступающего в организм кислорода [1]. При нарушениях обмена кислорода в мозге активируются процессы свободнорадикального окисления. Особенностью нервной ткани является относитель-

но невысокий уровень антиоксидантной защиты, так, например, уровень глутатиона в мозге существенно ниже, чем в других органах [27].

Низкий запас прочности при дисбалансе в окислительно-восстановительной системе объясняет уязвимость головного мозга при патологических процессах, в том числе и ассоциированных с нарушением углеводного обмена, что диктует необходимость разработки и назначения лекарственных средств нейропротективного свойства при данных нарушениях.

1. ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ: ОТ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ К СИСТЕМНОЙ ПАТОЛОГИИ

Эпигенетические изменения — это самоподдерживающиеся структурные модификации хроматина, изменяющие доступность генов для транскрипции. К эпигенетическим механизмам регуляции активности генов относят метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, импринтинг, РНК-интерференцию, сайленсинг генов и парамутации. К эпигенетическим процессам также можно отнести посттрансляционные процессы: реакцию Мейларда (неферментативное гликозилирование или гликирование белков, нуклеотидов и липидов, приводящее к образованию конечных продуктов гликирования — advanced glycation end products, или AGEs), протеолитическое образование токсичных пептидов и образование перекрестных сшивок в белках межклеточного матрикса эластине и коллагене.

Гликирование — это основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем [62, 64]. В некоторых зонах, где метаболизм белков лимитирован (например, в хрусталике глаза), степень их гликирования может повышаться в 10 раз [4].

Первоначально гликирование считали реакцией посттрансляционной модификации белков — это ковалентная химическая модификация белка после его синтеза на рибосоме. Посттрансляционная модификация оказывается завершающим этапом биосинтеза, который является частью процесса

экспрессии генов. Наряду с альтернативным сплайсингом посттрансляционные модификации увеличивают разнообразие белков в клетке: один и тот же белок может подвергаться нескольким различным модификациям [2]. Посттрансляционные модификации оказывают различные эффекты на белки: регулируют продолжительность их существования в клетке, ферментативную активность, взаимодействия с другими белками. В ряде случаев посттрансляционные модификации являются обязательным этапом созревания белка, в противном случае он оказывается функционально неактивным. Исключительное значение посттрансляционных модификаций для нормального функционирования организма подтверждается тем, что существуют заболевания, в основе которых лежит нарушение системы посттрансляционной модификации белков (мукополидоз, болезнь Альцгеймера, новообразования) [4].

С другой стороны, в результате необратимых превращений продуктов раннего гликирования, включающих реакции окисления, дегидрирования, циклической конденсации, образуются стабильные соединения различной структуры, получившие название конечных продуктов глубокого гликирования (КПГ). В физиологических условиях некоторые продукты белковой природы (например, Ne-фруктозил-лизин) и некоторые другие КПГ (например, гидроимидазолы) имеют относительно короткий период полураспада (2–6 недель) и могут формироваться из внутриклеточных и короткоживущих внеклеточных белков. Постоянный пул внутриклеточных и некоторых внеклеточных белков поддерживается за счет протеолиза компонентов с нарушенной структурой и синтеза нормальных белков *de novo*.

При деградации белков с измененным в результате гликирования строением высвобождаются продукты гликирования [13]. Исследования *in vitro* показали, что гликирование белков аксонального цитоскелета приводит к замедлению аксонального транспорта и частичной демиелинизации и дегенерации [14]. Участие КПГ в развитии нейропатий было подтверждено многочисленными работами по изучению этиологии болезни Альцгеймера. Иммуногистохимические исследования показали повышенное содержание КПГ в нейритных бляшках коры мозга, которые являются характерной морфологической чертой этого заболевания [17]. Основным компонентом этих бляшек является пептид Р-амилоид. Показано, что гликированный Р-амилоид обладает способностью к агрегации с вовлечением новых молекул пептида. Кроме того, Р-амилоид является лигандом для RAGE (receptor for advanced glycation end products). Показано, что их взаимодействие в нейронах приводит к активации колониестимулирующего фактора макрофагов M-CSF. M-CSF способен активировать микроглию, что является характерной чертой болезни Альцгеймера и сопровождается развитием дегенеративных процессов [54].

Помимо белков в реакцию гликирования могут вступать и другие соединения, в составе которых присутствуют свободные аминогруппы. В экспериментах *in vitro* показано, что и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) подвержена гликированию. Основными продуктами гликирования ДНК являются N2-карбоксиэтилдезоксигуанозин и N2-(1-карбоксиметил)-гуанозин. Показано, что образование карбоксиэтилдезоксигуанозина сопровождается ослаблением N-гликозидной связи. Вследствие этого до 25% таких связей в составе ДНК подвергаются гидролизу с образованием соответствующего гуанинового производного карбоксиэтилгуанина [13].

КПГ обладают характерными особенностями:

- 1) способствуют нарушению структуры остатков лизина и аргинина (остатки аргинина чаще всего локализованы в сайтах межбелковых взаимодействий и взаимодействий между белками и нуклеотидами, где трансформация структуры белков имеет функциональные последствия) [24];
- 2) замедляют восстановление нормального строения белков, нарушенное вследствие гликирования КПГ.

Эффекты, возникающие при гликировании белков *in vivo*, можно смоделировать *in vitro* путем гликирования альбумина и других белков. Результаты количественного определения продуктов гликирования и измерения молекулярной массы белков плазмы крови и тканей организма *in vivo* сходны с аналогичными данными для белков, структура которых трансформировалась в результате гликирования незначительно (один или два продукта на одну молекулу белка) [20, 55, 62]. Приготовление КПГ-модифицированных белков *in vitro* часто приводит к образованию 30–40 продуктов на каждую молекулу белка, масса которых достигает до 7000 Да [2, 76]. Так, при внутривенном введении слабо гликированного альбумина крысам с сахарным диабетом и крысам контрольной группы период его полураспада оказался одинаковым с периодом полураспада негликированного альбумина. При этом такие альбумины не связывались с рецепторами печени [35], в отличие от негликированных белков, у данных соединений к тому же значительно снижался период полураспада [57]. Последние исследования распределения гликированных белков плазмы крови в печени человека не объясняют захватывания их печенью *in vivo* [5]. Таким образом, наблюдается противопоставление эффектов и физиологических функций белков, гликированных в разной степени — от минимальной до сверхвысокой.

Основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. Внеклеточное накопление КПГ из-

меняет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. КПГ ковалентно взаимодействуют с коллагеном I типа, который взаимодействует с такими различными растворимыми белками плазмы, как липопроотеины низкой плотности, иммуноглобулин G и др. Образование КПГ на белках базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан и др.) приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции (снижение адгезии эндотелиальных клеток, снижение пролиферации ретинальных перицитов, повышение пролиферации ретинальных эндотелиальных клеток и др.). Накопление в пенистых клетках окисленных липопротеидов является основой атеросклеротического поражения крупных сосудов. Эти нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота и др.), способствуют более ускоренному развитию атеросклеротического процесса. Модифицированные липопротеиды также принимают участие в повреждении эндотелиальных клеток, способствуя развитию микроангиопатии. Немаловажна и функциональная дисрегуляция микроциркуляции за счет увеличения предшественников простагландин и их производных — тромбоксанов и простациклина.

Получены убедительные доказательства в пользу того, что остатки КПГ аккумулируются в зонах возникновения сосудистых поражений — в клубочках почек, сетчатке глаза и периферических нервах [62]. Кроме этого, существуют данные о том, что введение прекурсора КПГ — метилглиоксаля [11] — и гликированных белков способно индуцировать развитие сосудистой патологии, напоминающей таковую при сахарном диабете [69, 70, 72].

Участие КПГ в патогенезе сосудистых осложнений подтверждается следующими экспериментальными данными:

- 1) накопление остатков КПГ в местах сосудистых повреждений;
- 2) экспозиция предшественников КПГ или гликированных белков в экспериментальных условиях приводит к возникновению диабетоподобной сосудистой патологии;
- 3) на фоне изменения структуры белков клеток сосудов под влиянием КПГ *in vitro* отмечается дисфункция клеток;
- 4) ингибиторы образования КПГ подавляют развитие сосудистых осложнений (по данным проведенных экспериментов и клинических исследований).

Нарушение углеводного обмена и гипергликемия, которая развивается до клинических проявлений сахарного диабета, приводят к увеличению обмена глюкозы по полиоловому пути и накоплению сорбитола и осмотическому отеку хрусталика глаза.

Нарушается способность хрусталика к аккомодации. Однако нарушения зрения не наблюдается, так как мышцы глаза полностью компенсируют такую недостаточность хрусталика, которая развивается в течение длительного времени. Манифестация сахарного диабета и применение инсулинотерапии сравнительно быстро приводят к компенсации сахарного диабета и, естественно, к ингибированию полиолового пути обмена глюкозы и снижению концентрации сорбитола в хрусталике, т. е. к восстановлению функции хрусталика. Однако восстановление функции глазных мышц запаздывает, что и проявляется ухудшением зрения.

2. РЕЦЕПТОРЫ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛУБОКОГО ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

В качестве специфических рецепторов КПГ-модифицированных белков рассматриваются различные белки. Среди рецепторов, располагающихся на клеточной поверхности, к ним относятся рецептор фагоцитов, рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation end products) и галектин-3. Другие КПГ-связывающие белки локализованы в цитоплазме и, возможно, не являются рецепторами для КПГ [46]. Рецепторы фагоцитов распознают только белки, подвергшиеся выраженной трансформации в процессе гликирования [5, 35, 57, 61], за исключением альбумина, гликированного под действием карбоксиметиллизина [60], то есть рецепторы фагоцитов могут и не участвовать во взаимодействиях между КПГ-модифицированными белками *in vivo*.

Биологическая роль RAGE заключается в том, что наряду с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLRs) они являются первым звеном реакции на внедрение микроорганизмов благодаря распознаванию сходных структурных компонентов различных патогенов, так называемых молекулярных паттернов — PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Примерами молекулярных паттернов служат бактериальные липопроотеины, липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, вирусная двуспиральная РНК, а также ДНК. Молекулярные паттерны являются консервативными структурами, обычно компонентами клеточной стенки микроорганизмов. Они связываются с соответствующими паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs), продуцируемыми клетками организма и специфичными для определенных PAMP микроорганизмов. PRRs рассматриваются как носители эволюционной памяти многоклеточных организмов о том, что такое «свое» и как оно отличается от «чужого». При этом клетка может экспрессировать различные по специфичности PRRs, что позволяет ей реагировать на разные типы патогенов. Клеточные PRRs

являются рецепторами для запуска неспецифических защитных реакций, главным образом проявляющихся в виде тканевого воспаления. После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов с мембранными PRRs запускается внутриклеточный каскад передачи сигнала, во многом сходный для всех PRRs, приводящий к усилению функциональной активности клеток. Среди клеточных PRRs наибольшее значение имеют TLRs, NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain receptors — NOD-like receptors, NLRs) и RIG-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene-like helicases — RIG-like helicases, RLHs). TLRs и NLRs являются важнейшими компонентами врожденного иммунитета. Они играют решающую роль в протекции против инфекции, а также обеспечении нормальной флоры кишечника.

RAGE экспрессируется перитцитами и эндотелиоцитами микрососудов человека с помощью трех методов сплайсинга: усечения с N-конца, усечения с C-конца и полноразмерного метода. Однако только две последние изоформы рецептора могут связывать КПГ-модифицированные белки [78]. На фоне сахарного диабета экспрессия RAGE в эндотелиоцитах усиливается [22], способствуя тем самым возникновению хронического воспалительного процесса [58]. Развивающиеся в эндотелиальных клетках провоспалительные реакции, обусловленные КПГ-модифицированными белками/взаимодействием с RAGE, пронаблюдать не удастся, если такие белки получали в среде, не содержащей эндотоксин (в этом случае рецепторы активировались под действием калгранулина) [46].

В 1999 году был идентифицирован белок семейства S100 — S100A12 (калгранулин С/внеклеточный RAGE-связанный протеин, EN-RAGE), продуцируемый гранулоцитами. Впоследствии был идентифицирован еще один белок семейства S100 — S100b. Затем было показано его участие как в неспецифической защите организма, так и в регуляции иммунной системы. Белок S100B, как и большинство цитокинов, демонстрирует двойственные дозозависимые эффекты: в низких концентрациях он оказывает трофическое и протективное действие, а в высоких концентрациях проявляет патологические свойства, конечной точкой которой является апоптоз клеток, который, в свою очередь, провоцирует дальнейшую активацию астроцитов и клеток микроглии, сопровождающуюся высвобождением дополнительного количества цитокинов и увеличением синтеза NO, замыкая тем самым порочный круг патогенеза.

Еще один лиганд RAGE — протеин HMGB-1, который является одним из ключевых медиаторов воспалительных реакций. Он взаимодействует не только с RAGE, но и с Toll-подобными рецепторами типа 2 и 4, TLR2 и TLR4, которые активируют NF- κ B (роль RAGE в этом процессе минимальна). Ак-

тивация HMGB-1 эндотелиальных клеток пуповины человека, на фоне которой усиливается экспрессия молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина, а также секреция ИЛ-8 и Г-КСФ, частично ингибируется антителами к RAGE [65]. HMGB-1 также восприимчив и к гликированию [47].

Галектин-3 также рассматривается в качестве рецептора КПГ, о чем свидетельствует наличие у высокогликированного альбумина способности взаимодействовать с рекомбинантным галектином-3, а также специфический захват галектина-3 макрофагами мышей линии RAW тем же самым лигандом [71]. Попытка блокировать связывание моноцитов человека и альбумина с незначительно КПГ-модифицированной структурой *in vitro* с помощью антител к антигалектину-3 не принесла результатов [50].

Секретированный протеин S100A12 взаимодействует с мультилигандным рецептором RAGE цитоплазматической мембраны клеток. Рецептор RAGE распознает не аминокислотные последовательности, а особенности третичных пространственных молекулярных конформаций. Другими лигандами RAGE DAMP-группы являются протеин группы высокой мобильности box 1 (HMGB1) и амилоид- β (A β). RAGE достаточно высоко экспрессирован на мембранах эпителиоцитов реснитчатого эпителия бронхов, альвеолоцитов II типа, альвеолярных макрофагов, на эндотелиоцитах сосудов бронхопальмональной системы. Степень экспрессии RAGE увеличивается по мере развития воспалительного процесса. Учитывая, что RAGE также взаимодействует с продуктами неэнзиматического окисления и гликозилирования преимущественно лизиновых и аргининовых аминокислотных остатков протеиновых молекул (AGE — advanced glycation end products), L. Liu [40] считает, что RAGE является особым рецептором распознавания образов, который представляет механизмы рекогниции определенных консервативных эндогенных молекулярных структур, альтернативных системе TLR, распознающей экзогенные молекулярные структуры.

Активация RAGE приводит к возбуждению множества сигнальных внутриклеточных киназ семейства митоген-активируемой протеин-киназы (MAPK) — экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназ (ERK1/2), p38 и Jun-терминальных киназ (JNK), участвующих в индукции процесса синтеза провоспалительных цитокинов. Возбуждение RAGE активирует внутриклеточные сигнальные пути, которые обуславливают индукцию фактора транскрипции NF- κ B, что приводит к продукции межклеточной адгезивной молекулы 1 (ICAM-1), адгезивной молекулы 1 сосудистого эндотелия (VCAM-1), эндотелиальной молекулы адгезии лейкоцитов (ELAM), адгезивной молекулы 1 клеток слизистых оболочек (MACAM-1), TNF- α и других провоспалительных цитокинов. Показано, что протеин S100A12 способствует миграции

эозинофилов в слизистую оболочку бронхов и усилению синтеза IgE, что подтверждает его значение в развитии бронхиальной астмы.

3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ПОЛИПРЕНОЛОВ В ОРГАНИЗМЕ

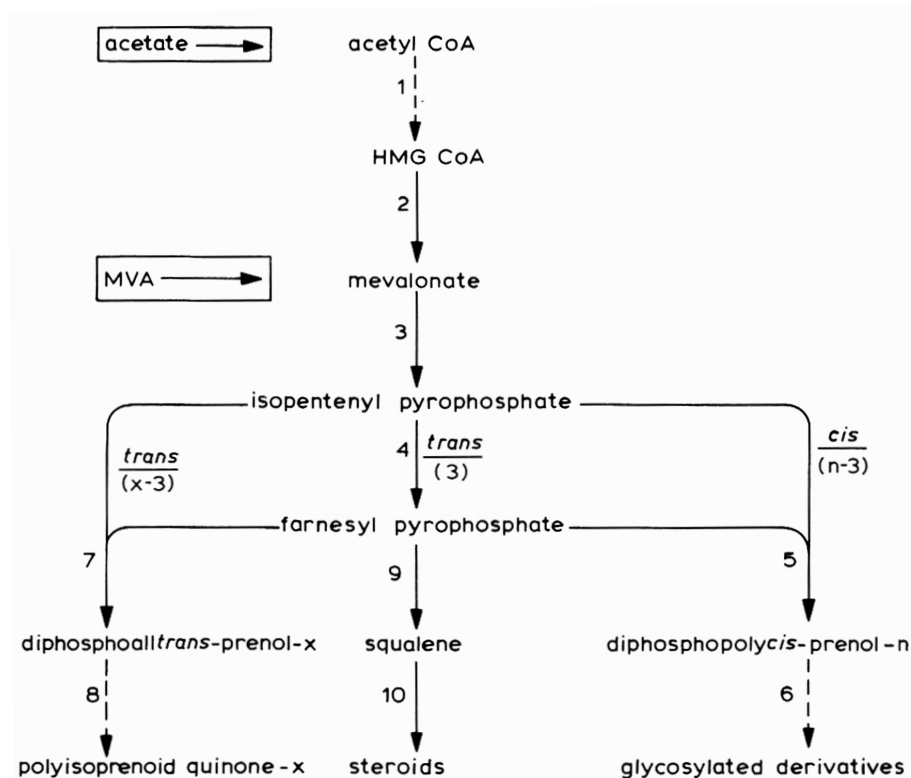
Конечная цель многих исследований, связанных с проблемами гликирования, состоит в том, чтобы найти способы предотвращения развития негативных процессов, вызванных гликированием. На этом пути возможны различные подходы. Первый из них состоит в применении веществ, подавляющих образование продуктов гликирования, т.е. использование ингибиторов гликирования. Другим вероятным подходом снижения уровня продуктов гликирования является применение веществ, разрушающих поперечные сшивки в составе КПГ или усиливающих процессы поглощения и деградации КПГ. Кроме того, усиление метаболических процессов, связанных с утилизацией глюкозы, также может способствовать снижению уровня гликирования. Подавление взаимодействия с рецептором и/или подавление пострецепторных сигнальных путей также теоретически может снизить риск развития негативных явлений, вызванных продуктами гликирования.

Полипrenoлы, или, как их еще называют, полиизопреноиды, представляют собой большую группу соединений — линейных 1,5-полиенов с различной конфигурацией тризамещенных связей C=C

с α-изопреновым звеном. Биологически они являются высокофункционально активными веществами. Полипrenoлы относятся к природным биорегуляторам (физиологически активны), для которых установлены коферментные функции мембраноактивных участников транспорта гидрофильных частиц в процессе биосинтеза полисахаридов, гликопротеидов, пептидогликанов и углеводсодержащих биополимеров.

В организме животных роль поли (цис)пrenoлов выполняют их 2,3-дигидропроизводные — долихолы, представляющие собой длинноцепочечные поли (цис)изопреновые спирты. Синтез долихоллов осуществляется из мевалоната посредством мевалонаткиназы (рис. 1).

Долихолы регулируют N-гликозилирование белков. Активной является фосфорилированная форма долихоллов [36]. Долихолы располагаются внутри фосфолипидного бислоя мембран, однако их движение и распределение варьирует в зависимости от геометрии мембраны. Предполагается, что они определяют и модифицируют текучесть, стабильность и проницаемость мембран. Долихол может действовать как радикальный поглотитель образующихся на мембране перекисных липидов. Некоторые данные свидетельствуют, что, будучи эндогенным липофильным поглотителем, долихол вместе с витамином Е, возможно, является интегральным элементом антиокислительного механизма клеточных мембран. Полагают, что долихол может взаи-



■ Рисунок 1. Биосинтез дифосфополи(цис)пrenoлов и связь с другими путями синтеза изопреноидов; x и n означают число изопреновых остатков в каждой молекуле

модействовать с витамином Е, образуя хорошо отлаженную цепь по перемещению свободных радикалов, а нарушения в работе этой цепи влекут за собой молекулярно-деструктивные процессы в патогенезе многих заболеваний человеческого организма [26]. Однако прежде чем рассматривать конкретное участие полипренолов в процессах свободнорадикального окисления, остановимся более подробно на механизмах образования и видах свободных радикалов.

Врожденные нарушения гликозилирования представляют собой новый класс заболеваний, которые являются тяжелой системной патологией, которая часто остается без диагностики. В основе патогенеза лежит дисфункция процесса посттрансляционной модификации белков — гликозилирования, который происходит в эндоплазматической сети и аппарате Гольджи, а также сборка гликоконъюгатов. Основные проявления данной патологии заключаются в задержке психомоторного развития, кардиомиопатии, снижении активности антитромбина III [43]. Так, J. E. Gründahl и соавторы [30] описали случаи врожденного дефекта гена 5 α -редуктазы 3 типа (SRD5A3) — фермента, катализирующего заключительный этап биосинтеза долихола и необходимого для сборки гликанов, необходимых для *N*-гликозилирования, — у 6-летнего пакистанского мальчика. Клинические признаки данного заболевания были задержка психомоторного развития, патологический нистагм, мышечная гипотония и микроцефалия. Однако, несмотря на нефункциональный фермент, около 70% трансферрина было правильно гликозилировано. Количественное сравнение долихола и нередуцированных полипренолов в фибробластах пациента продемонстрировало высокий уровень соотношения полипренол/долихола с нормальным количеством долихола, указывая, что высокие уровни полипренолов могут конкурировать с долихолом для начала *N*-гликанов сборки [30].

У пациентов с болезнью Альцгеймера содержание долихолов в 10 различных областях мозга оказалось на 20–50% меньше, чем у здоровых людей [28]. При нарушении синтеза долихолов (расстройствах гликозилирования), происходящего на эндоплазматическом ретикулуме или в цитоплазме, возможны серьезные врожденные дефекты. В работе V. Cantagrel и соавторов [15] описан врожденный мозжечково-глазной синдром, в состав которого входит мозжечковая атаксия, анемия, ихтиоформный дерматит, дисфункция печени, нарушения свертывания крови и прогрессирующие офтальмологические признаки в форме гипоплазии глазного нерва, отслойки сетчатки, врожденной катаракты и глаукомы. Причина данной патологии не ясна, однако, исследуя 12 пациентов из 9 семей с признаками мозжечковой атаксии и врожденной патологией глаз, авторы выявили наличие у пациентов (детей) мутации гена SRD5A3, кодирующего стероидную

5 α -редуктазу типа 3. Это приводит к нарушениям *N*-гликозилирования сахаров и белков, то есть синтезу долихолов.

По мнению R. R. Kurup и P. A. Kurup [38], в результате изопреноидного обмена могут образовываться три главных метаболита: 1) дигоксин — эндогенный ингибитор мембранной Na⁺-K⁺-АТФазы (речь идет об эндогенных дигиталисоподобных соединениях, имеющих видовую специфичность); 2) убихинон — мембранный антиоксидант и вещество, способствующее прохождению транспорта электронов через мембрану и улавливанию свободных радикалов, и 3) долихол, осуществляющий *N*-гликозилирование сахаров и белков.

M. Guarini и соавторы [26] продемонстрировали, что уровень долихолов, как и холестерина, с возрастом неуклонно растет, но низкокалорийная диета несколько замедляет связанные с возрастом изменения в распределении долихолов в организме. Более того, авторы представили доказательства, что долихолы могут выступать как поглотители активных форм кислорода и нейтрализаторы продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток, т.е. долихолы предохраняют от прогрессирования клеточных нарушений, приводящих к атеросклерозу и нейродегенеративным заболеваниям. К тому же ранее накопленные данные подтверждают, что в клинической практике нарушения метаболизма изопреноидного пути наблюдаются довольно часто при различных нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, при хронических заболеваниях внутренних органов, например, хронической эмфиземе легких, идиопатическом фиброзе легких, саркоидозе легких, бронхиальной астме, язвенном колите, алкогольном циррозе печени и гепатолентикулярной дегенерации, пептических язвах и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, дегенеративных заболеваниях нервно-мышечной системы, остеопорозе, остеоартрите, спондилезе, бесплодии. Также дискутируется роль нарушений обмена изопреноидов в патогенезе тромбоза сосудов, иммунодефицитных состояниях, эритроцитозной волчанке, расстройствах пищевого поведения (булимия и анорексия), болезни Крейтцфельда–Якобса и других патологиях [38].

Немаловажна роль других метаболитов изопреноидного обмена — дигоксина и убихинона. Митохондриальная дыхательная цепь является основным местом образования АТФ в клетке в процессе окислительного фосфорилирования, состоящая из нескольких больших белковых комплексов и двух независимых компонентов убихинона и цитохрома С. Убихинон участвует как в перемещении протонов из матрикса к интермитохондриальной мембране, так и является «эссенциальным кофактором» митохондриальных белков, разобщающих окислительное фосфорилирование. Восстановленная фор-

ма убихинона выполняет важную клеточную антиоксидантную функцию, предохраняя липопротеиды мембраны клеток и плазмы крови от свободнорадикального окисления. Восстановительные компоненты в митохондриальной дыхательной цепи представлены четырьмя большими белковыми комплексами. Первый комплекс содержит флавинаденин мононуклеотид (FMN), а три остальных — флавинадениндинуклеотид (FAD). Переносчиками электронов от I (NADH-Q-редуктаза) и II (сукцинат-Q-редуктаза) к III (Q-цитохром C-оксидоредуктаза) комплексу является убихинон, а от III к IV (цитохромоксидаза) комплекса — цитохром C. Также один из основных ферментов углеводного обмена — FAD-зависимая глицерол-3-фосфатдегидрогеназа — катализирует транспорт двух электронов от глицерол-3 фосфата к флавиновой группе с помощью убихинона [41]. Немаловажно, что убихинон является более мощным антиоксидантом по сравнению с витамином E и более выражено снижает перекисидацию липопротеидов низкой плотности по сравнению с витамином E [59].

Уровень убихинона в крови имеет четкую и постоянную тенденцию к снижению начиная с 40-летнего возраста [39], а снижение концентрации убихинона наблюдается при сердечно-сосудистой недостаточности, причем степень его недостаточности как в крови, так и в сердечной мышце коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности. Убихинон способствует увеличению высвобождения эндотелиального оксида натрия и/или повышению его активности, как следствие улучшения состояния окислительного стресса в сосудах, приводящее к улучшению периферической микроциркуляции, что подтверждено данными плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния убихинона (суточная доза 200 мг или плацебо в течение 12 недель) [74].

При нарушении углеводного обмена (сахарный диабет) имеется большая тенденция к развитию недостаточности CoQ10 по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [45], которая может быть первичной причиной сниженной глюкозостимулированной секреции инсулина. Определенная роль в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа отводится недостаточности убихинона, имеющейся при диабете и сопровождающейся ухудшением метаболизма митохондрий [19], а также повышением степени выраженности окислительного стресса [75]. По данным M. F. McCarty [44], назначение убихинона больным сахарным диабетом сопровождалось у них снижением проявлений глюкозотоксичности: уровня гликемии и уровня кетонных тел в крови.

Дигоксин и недавно изученные эндогенные дигиталисоподобные факторы (ЭДФ) являются регуляторами ключевого мембранного фермента Na/K-АТФазы (НКА) и принимают участие в регуля-

ции сократимости миокарда, сосудистого тонуса и натрийуреза и играют важную роль в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии, а также являются регуляторами тканевого роста, дифференцировки клеток и иммунитета. Ингибиторы НКА являются в то же время активаторами глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г6 ФДГ), ключевого фермента пентозофосфатного цикла (НКА28). Активация Г6 ФДГ играет важную роль в адаптации к гипергликемии, а при декомпенсированном экспериментальном СД активность Г6 ФДГ существенно снижается. Примечательно, что некоторые ингибиторы НКА являются основой для разработки новых противодиабетических средств, как, например, препараты ванадия [8]. В ряде исследований было показано, что концентрация ЭДФ в плазме крови при сахарном диабете [7], а также при гестационном диабете существенно возрастает [48], что большинством авторов расценено как звено адаптации, проявляющееся повышением натрийуреза, к сосудистым проявлениям глюкозотоксичности.

Таким образом, полипенолы представляют собой перспективный класс соединений, применение которых потенциально возможно в различных направлениях экспериментальной и клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Adami C., Bianchi R., Pula G., Donato R. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004. — Vol. 1742. — P. 169–177.
3. Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. S100B expression in and effects on microglia // *Glia*. — 2001. — Vol. 33. — P. 131–142.
4. Ahmed N., Thornalley P. J., Dawczynski J. et al. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone advanced glycation endproducts of human lens proteins // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. — 2003. — Vol. 44. — P. 5287–5292.
5. Ahmed N., Thornalley P. J., Luthen R. et al. Processing of protein glycation, oxidation and nitrosation adducts in the liver and the effect of cirrhosis // *J. Hepatol*. — 2004. — Vol. 41. — P. 913–919.
6. Allore R., O'Hanlon D., Price R. et al. Gene encoding the β subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down's syndrome // *Science*. — 1988. — Vol. 239. — P. 1311–1313.
7. Bagrov A. Y., Dmitrieva R. I., Fedorova O. V. et al. Endogenous marinobufagenin-like immunoreactive substance — A possible endogenous Na/K-ATPase inhibitor with vasoconstrictor activity // *Amer. J. Hypertens*. — 1996. — Vol. 9. — P. 982–990.
8. Bagrov Y. Y., Manusova N. B., Frolova E. V. et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia Preliminary observations and a hypothesis // *Pathophysiology*. — 2007. — Vol. 14, N 3–4. — P. 147–151.
9. Barger S. W., Wolchok S. R., Van Eldik L. J. Disulfide-linked S100 β dimers and signal transduction // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1992. — Vol. 1160. — P. 105–112.
10. Ostendorp T., Heizmann C. W., Kroneck P. M., Fritz G. Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction

- studies on human Ca²⁺-binding protein S100B // *Acta Crystallograph. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* — 2005. Vol. 61, Pt. 7. — P. 673–675.
11. *Berlanga J., Cibrian D., Guillen I.* et al. Methylglyoxal administration induces diabetes-like microvascular changes and perturbs the healing process of skin wounds // *Clin. Sci.* — 2005. — Vol. 109. — P. 83–95.
12. *Bianchi R., Adami C., Giambanco I., Donato R.* S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 81, № 1. — P. 108–118.
13. *Bidmon C., Frischmann M., Pischetsrieder M.* Analysis of DNA-bound advanced glycation end-products by LC and mass spectrometry // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2007. — Vol. 855, N 1. — P. 51–58.
14. *Birrell A. M., Heffernan S. J., Anselin A. D.* et al. Functional and structural abnormalities in the nerves of type I diabetic baboons: aminoguanidine treatment does not improve nerve function // *Diabetologia.* — 2000. — Vol. 43, N 1. — P. 110–116.
15. *Cantagrel V., Lefeber D. J., Ng B. G.* et al. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder // *Cell.* — 2010. — Vol. 142, N 2. — P. 203–217.
16. *Cartier L., Hartley O., Dubois-Dauphin M., Krause K. H.* Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases // *Brain Res. Brain Res. Rev.* — 2005. — Vol. 48. — P. 16–42.
17. *Colaco C. A., Ledesma M. D., Harrington C. R., Avila J.* The role of the Maillard reaction in other pathologies: Alzheimer's disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, Suppl. 5. — P. 7–12.
18. *Craft J. M., Watterson D. M., Marks A., Van Eldik L. J.* Enhanced susceptibility of S-100B transgenic mice to neuroinflammation and neuronal dysfunction induced by intracerebroventricular infusion of human β -amyloid // *Glia.* — 2005. — Vol. 51. — P. 209–216.
19. *DeFronzo R. A., Bonadonna R., Ferrannini E.* Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview // *Diabetes Care.* — 1992. — Vol. 15. — P. 318–368.
20. *Degenhardt T. P., Thorpe S. R., Baynes J. W.* Chemical modification of proteins by methylglyoxal // *Cell Mol. Biol.* — 1998. — Vol. 44. — P. 1139–1145.
21. *Donato R.* (2001) S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 33. — P. 637–668.
22. *Feng L., Matsumoto C., Schwartz A.* et al. Chronic vascular inflammation in patients with Type 2 diabetes: endothelial biopsy and RT-PCR analysis // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 379–384.
23. *Flier J. S., Edwards M. W., Daly J. W., Myers C. W.* Widespread occurrence in frogs and toads of skin compounds interacting with the ouabain site of Na⁺/K⁺-ATPase // *Science.* — 1989. — Vol. 208. — P. 503–505.
24. *Gallet X., Charlotiaux B., Thomas A., Brasseur R.* A fast method to predict protein interaction sites from sequences // *J. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 302. — P. 917–926.
25. *Goldberg A. L.* Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins // *Nature.* — 2003. — Vol. 426. — P. 895–899.
26. *Guarini M., Stabile A., Cavallini G.* et al. Effects of oxidative stress on the Dolichol content of isolated rat liver cells // *Free Radic. Res.* — 2007. — Vol. 41, N 11. — P. 1283–1288.
27. *Gutteridge J. M., Halliwell B.* Antioxidants: Molecules, medicines, and myths // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2010. — Vol. 393, N 4. — P. 561–564.
28. *Hooff G. P., Wood W. G., Müller W. E., Eckert G. P.* Isoprenoids, small GTPases and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1801, N 8. — P. 896–905.
29. *Griffin W. S., Sheng J. G., Royston M. C.* et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8. — P. 65–72.
30. *Gründahl J. E., Guan Z., Rust S.* et al. Life with too much polyprenol: polyprenol reductase deficiency // *Mol. Genet. Metab.* — 2012. — Vol. 105, N 4. — P. 642–651.
31. *Hauwel M., Furon E., Canova C.* et al. Innate (inherent) control of brain infection, brain inflammation and brain repair: the role of microglia, astrocytes, "protective" glial stem cells and stromal ependymal cells // *Brain Res. Brain Res. Rev.* — 2005. — Vol. 48. — P. 220–233.
32. *Hofmann M. A., Drury S., Fu C.* et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides // *Cell.* — 1999. — Vol. 97. — P. 889–901.
33. *Hu J., Castets F., Guevara J. L., Van Eldik L. J.* S100 β stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 2543–2547.
34. *Huttunen H. J., Kuja-Panula J., Sorci G.* et al. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 40096–40105.
35. *Johnson R. N., Easdale R. W., Tatnell M., Baker J. R.* Significance of variation in turnover of glycated albumin on indexes of diabetic control // *Clin. Chim. Acta.* — 1991. — Vol. 198. — P. 229–238.
36. *Keller R. K., Mitchell D. A., Goulah C. C., Fliesler S. J.* Hepatic isoprenoid metabolism in a rat model of Smith-Lemli-Opitz Syndrome // *Lipids.* — 2013. — Vol. 48, N 3. — P. 219–229.
37. *Kligman D., Marshak D. R.* Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — Vol. 82. — P. 7136–7139.
38. *Kurup R. K., Kurup P. A.* Isoprenoid pathway-related membrane dysfunction in neuropsychiatric disorders // *Int. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 113, N 11. — P. 1579–1591.
39. *Kuzuyama T., Seto H.* Two distinct pathways for essential metabolic precursors for isoprenoid biosynthesis // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* — 2012. — Vol. 88, N 3. — P. 41–52.
40. *Liu L., Li Y., Van Eldik L. J.* et al. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors // *J. Neurochem.* — 2005. — Vol. 92. — P. 546–553.
41. *Malaisse W. J.* Glucose-sensing by the pancreatic β -cell: the mitochondrial part // *Int. J. Biochem.* — 1992. — Vol. 24. — P. 693–701.
42. *Martinez J. A., Cuff C., Litwak M.* et al. Cytokine-induced inflammation in the central nervous system revisited // *Neurochem. Res.* — 1998. — Vol. 23. — P. 349–359.
43. *Marquardt T., Denecke J.* Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies // *Eur. J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 162. — P. 359–379.
44. *McCarty M. F.* Can correction of sub-optimal coenzyme Q status improve cell function in type II diabetics? // *Medical Hypotheses.* — 1999. — Vol. 52. — P. 397–400.
45. *McDonnell M. R., Archbold G. P. R.* Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients requiring dialysis // *Clin Chim. Acta.* — 1996. — Vol. 91. — P. 10878–10882.
46. *Min W., Pober J. S.* TNF initiates E-selectin transcription in human endothelial cells through parallel TRAF-NF- κ B and TRAF-RAC/CDC42-JNK-c-Jun/ATF2 pathways // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159. — P. 3508–3518.
47. *Medina L., Haltiwanger R.* Calf thymus high mobility group proteins are nonenzymatically glycosylated but not significantly glycosylated // *Glycobiology.* — 1998. — Vol. 8. — P. 191–198.
48. *Monte Alegre S., Saad S. T., Delatre E., Saad M. J.* Insulin secretion in patients deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase // *Horm. Metab. Res.* — 1999. — V. 23. — P. 171–173.
49. *Mrak R. E., Griffin W. S.* The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* — 2001. — Vol. 22. — P. 915–922.

50. Ng R., Argirov O. K., Ahmed N. et al. Human serum albumin minimally modified by methylglyoxal binds to human mononuclear leukocytes via the RAGE receptor and is displaced by N-carboxymethyl-lysine and hydroimidazolone AGE epitopes // *Int. Congr. Ser.* — 2002. — Vol. 1245. — P. 77–81.
51. Park J. S., Svetkauskaite D., He Q. et al. Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 7370–7377.
52. Petrova T. V., Hu J., Van Eldik L. J. Modulation of glial activation by astrocyte-derived protein S100B: differential responses of astrocyte and microglial cultures // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 853. — P. 74–80.
53. Reali C., Scintu F., Pillai R. et al. S100B counteracts effects of the neurotoxicant trimethyltin on astrocytes and microglia // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 677–686.
54. Reddy P. H., McWeeney S., Park B. S. et al. Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease // *Hum. Mol. Genet.* — 2004. — Vol. 13, N 12. — P. 1225–1240.
55. Requena J. R., Baynes J. W., Sima A. A. F. Chronic Complications in Diabetes: Animal Models and Chronic Complications. Studies in animal models on the role of glycation and advanced glycation endproducts (AGEs) in the pathogenesis of diabetic complications: pitfalls and limitations. — Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 2000. — P. 43–70.
56. Schmidt A. M., Yan S. D., Yan S. F., Stern D. M. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 949–955.
57. Smedsrod B., Melkko J., Araki N. et al. Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells // *Biochem. J.* — 1997. — Vol. 322. — P. 567–573.
58. Stehouwer C. D. A., Gall M. A., Twisk J. W. R. et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic lowgrade inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1157–1165.
59. Stocker R., Bowry V. W., Frei B. Ubiquinol-10 protects human low-density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does α -tocopherol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 1646–1650.
60. Svistounov D. N., Berg T. J., McCourt P. A. G. et al. Lack of recognition of N-epsilon- (carboxymethyl) lysine by the mouse liver reticulo-endothelial system: implications for pathophysiology // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 309. — P. 786–791.
61. Takata K., Horiuchi S., Araki N. et al. Endocytic uptake of non-enzymatically glycosylated proteins is mediated by a scavenger receptor for aldehyde modified proteins // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 268. — P. 14189–14825.
62. Thornalley P. J., Battah S., Ahmed N. et al. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 375. — P. 581–592.
63. Thornalley P. J. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs // *Cell. Mol. Biol.* — 1998. — Vol. 44. — P. 1013–1023.
64. Thornalley P. J. Clinical significance of glycation // *Clin. Lab.* — 1999. — Vol. 45. — P. 263–273.
65. Treutiger C. J., Mullins G. E., Johansson A. S. M. et al. High mobility group 1 B-box mediates activation of human endothelium // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 254. — P. 375–385.
66. Town T., Nikolic V., Tan J. The microglial “activation” continuum: from innate to adaptive responses // *J. Neuroinflammation.* — 2005. — Vol. 2. — P. 24.
67. Valencia J. V., Mone M., Zhang J. et al. Divergent pathways of gene expression are activated by the RAGE ligands S100b and AGE-BSA // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 743–751.
68. Van Eldik L. J., Wainwright M. S. (2003) The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2003. — Vol. 21. — P. 97–108.
69. Vlassara H., Fuh H., Donnelly T., Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits // *Mol. Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 447–456.
70. Vlassara H., Fuh H., Makita Z. et al. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — Vol. 89. — P. 12043–12047.
71. Vlassara H., Li Y. M., Imani F. et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor family // *Mol. Med.* — 1995. — Vol. 1. — P. 634–646.
72. Vlassara H., Striker L. J., Teichberg S. et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 11704–11708.
73. Wainwright M. S., Craft J. M., Griffin W. S. et al. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia // *Ann. Neurol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 61–67.
74. Watts G. F., Playford D. A., Croft K. D. et al. Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 420–426.
75. Watts G. F., Playford D. Dislipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in NIDDM: an hypothesis // *Atherosclerosis.* — 1998. — Vol. 141. — P. 17–31.
76. Westwood M. E., Thornalley P. J. Molecular characteristics of methylglyoxal-modified bovine and human serum albumins. Comparison with glucose-derived advanced glycation endproduct-modified serum albumins // *J. Protein Chem.* — 1995. — Vol. 14. — P. 359–372.
77. Wittingham-Major F., Staecker J. L., Barger S. W. et al. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 β proteins that differ in the content and position of cysteine residues // *J. Cell Biol.* — 1989. — Vol. 109, N 6, Pt. 1. — P. 3063–3071.
78. Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S. et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation endproducts expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 370. — P. 1097–1109.
79. Wittingham-Major F., Staecker J. L., Barger S. W. et al. (1989) Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 β proteins that differ in the content and position of cysteine residues // *J. Cell Biol.* — 1989. — Vol. 109, N 6, Pt. 1. — P. 3063–3071.
80. Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S. et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation endproducts expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 370. — P. 1097–1109.

PHARMACOLOGY OF POLYPRENOLS AS ADAPTOGENS REDUCING GLYCATION PROCESSES

Bakunina N. S., Glushakov R. I., Tapilskaya N. I., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** Nowadays a significant attention is currently given to the process of glycation which plays an important role in the pathogenesis of vascular complications of diabetes and different neurodegenerative diseases. As a re-

sult of inconvertible transformation of early glycation products, stable compounds with different structure are produced - advanced glycation end-products (AGE), which have special patterns leading to pathological development. There are specific receptors of AGE which include phagocyte receptor, RAGE-receptor for advanced glycation end products, and galectin-3. It is necessary to find methods for prevention of development negative processes induced by glycation. It can be administration of glycation inhibitors or the use of compounds, leading to reduction of the level of glycation products, as well as intensification of metabolic processes, which also promotes reduction of glyca-

tion. It can also be inhibition of interlocking with receptor and/or post-receptor signaling pathways, which can theoretically reduce the risk of negative phenomena, induced by glycation products. Polyprenols are biologically highly functional active compounds taking part in the process of polysaccharides, glycoproteins, peptidoglycans and carbohydrate-containing biopolymers biosynthesis. Polyprenols are perspective drugs that can be applied in various fields of experimental and clinical medicine.

◆ **Key words:** glycation; polyprenols; adaptogens; neurodegenerative diseases.

◆ Информация об авторах

Бакунина Наталья Сергеевна — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Глушаков Руслан Иванович — к. м. н., врач-онколог-гинеколог. ГБОУ ВПО «Государственная медицинская педиатрическая академия» Министерства здравоохранения РФ. 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Тапильская Наталья Игоревна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с онкологией. ГБОУ ВПО «Государственная медицинская педиатрическая академия» Министерства здравоохранения РФ. 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Bakunina Natalya Sergeyevna — Fellow, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NRB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Glushakov Ruslan Ivanovich — PhD, Oncologist. State Pediatric Medical University of St. Petersburg. 194100, St. Petersburg, Kantemirovskaya St., 16, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Tapilskaya Natalya Igorevna — Dr. Med. Sci., Professor, Dept. of Obstetrics and Gynecology. State Pediatric Medical University of St. Petersburg. 194100, St. Petersburg, Kantemirovskaya St., 16, Russia.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NRB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.