

13. Жебрун, А.Б. От молекулярной к геномной и метагеномной эпидемиологии / А.Б. Жебрун // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2014. – № 3. – С. 91-100.
14. Ковалишена, О.В. Эколого-эпидемиологическая характеристика госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 49 с.
15. Кузин, А.А. Систематизация и дифференциация госпитальных инфекций по эпидемиологическим и клиническим признакам / А.А. Кузин, П.И. Огарков, И.М. Самохвалов // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 13-18.
16. Мавзютов, А.Р. «Острова» патогенности условнопатогенных энтеробактерий / А.Р. Мавзютов, С.В. Фиалкина, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2002. – № 6. – С.5-9.
17. Мавзютов, А.Р. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи / А.Р. Мавзютов, В.М. Бондаренко, Н.Ю. Жеребцова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2007. – № 1. – С. 89-96.
18. Мавзютов, А.Р. Инновационные перспективы научных исследований в области биомедицины / А.Р. Мавзютов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – №2. – С. 290-299.
19. Маслов, Ю.Н. Показатель чувствительности бактериальных культур к анилиновым красителям как эпидемиологический маркер / Ю.Н. Маслов, И.В. Фельдблюм, О.Г. Пегушина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2015. – Т.1, № 6. – С. 23-26.
20. Мухаметзянов, А.М. Организация медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Республике Башкортостан / А.М. Мухаметзянов, М.Ю. Павлова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 18-22.
21. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин. – Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», - 2012. – 84 с.
22. Орлова, О.А. Характеристика спектра устойчивости микрофлоры отделения хирургической реанимации к дезинфицирующим средствам / О.А. Орлова, В.Г. Акимкин // Дезинфекционное дело. – 2015. – Т. 91, № 1. – С. 25-32.
23. Покровский, В.И. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – №2(21). – С. 12-16.
24. Присакар, В.И. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций и факторы риска в травматологических стационарах множественных травм / В.И. Присакар, Я.А. Баранецкая // Медицинский альманах. – 2012. – №3 (22). – С. 104-106.
25. Сергеева, А.В. Молекулярно-генетический мониторинг острых кишечных инфекций вирусной этиологии в детском многопрофильном стационаре / А.В. Сергеева, Л.Ю. Послова, О.В. Ковалишена [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т.5, № 3. – С. 243-252.
26. Симонова, Е.Г. Научно-методические и организационные основы системы управления эпидемическим процессом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
27. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
28. Шайхиева, Г.М. Оптимизация диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за бактериальными острыми кишечными инфекциями / Г.М. Шайхиева, Г.Е. Ефимов, А.Р. Мавзютов, Б.Р. Кулуев, Т.В. Кайданек // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 13-18.
29. Шкарин, В.В. Эволюция сезонности шигеллезов / В.В. Шкарин, О.А. Чубукова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 4 (83). – С. 48-56.
30. Alirol E., Getaz L., Stoll B., Chappuis F., Loutan L. (2011) Urbanisation and infectious diseases in a globalised world. *Lancet Infect Dis* 11: 131-141. doi: 10.1016/s1473-3099(10)70223-1.
31. Foulongne, V. Strategies for bacterial virulence genes identification / V. Foulongne, S. Michaux-Charachon, E. Jumas-Bilak et al. // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2004. – № 52 (2). – P. 104-114.
32. He, W. Population structure and characterization of *Staphylococcus aureus* from bacteraemia at multiple hospitals in China: association between antimicrobial resistance, toxin genes and genotypes / W. He [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2013 – Sep;42(3). – P. 211-219.
33. Mueller, P. Molecular-based surveillance of campylobacteriosis in New Zealand – from source attribution to genomic epidemiology / P. Mueller, E. Pleydell, R. Pirie et al. // *Euro Surveill*. – 2013. – 18 (3). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20365>
34. Robert A. Weinstein, Contamination, Disinfection, and Cross-Colonization: Are Hospital Surfaces Reservoirs for Nosocomial Infection? / Robert A. Weinstein, Bala Hota. // *Oxford Journals Medicine & Health, Clinical Infectious Diseases*. – 2014. Vol. 39, Issue 8. – P. 1182-1189.
35. Sabri, I. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in three different Arab world countries / I. Sabri // *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. – 2013 Sep;3(3):183-7. doi: 10.1556/EuJML.3.2013.3.5. Epub 2013 Sep 23.
36. Struelens, M.J. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases / M.J. Struelens, S. Brisse // *Euro Surveill*. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 3-6.
37. Yamamoto, T. Comparative Genomics and Drug Resistance of a Geographic Variant of ST239. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Emerged in Russia / Yamamoto T. [et al.] // *PLoS ONE*. 2012. 7(1): e29187. doi:10.1371/journal.pone.0029187.

УДК 547.915.5:57.084.1  
© Г.А. Байбурина, 2016

Г.А. Байбурина  
**РОЛЬ ПУТЕЙ КЛЕТочНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ В РАЗВИТИИ  
ПОСЛЕДСТВИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**  
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

В процессе перекисного окисления липидов мембран генерируются токсичные биомолекулы – высокореактивные электрофильные липоперекисные альдегиды, которые легко реагируют с клеточными белками и нуклеиновыми кислотами, а также могут активировать каскад сигнальных молекул и факторы транскрипции. В обзоре рассматривается роль наиболее значимых перекисных альдегидов – малонового диальдегида и 4-гидроксигептанононаля в общепатологических процессах и сигнальных механизмах, влияющих на выживание и гибель клеток, в том числе и у животных, толерантных к гипоксии. Более точное выяснение механизмов липидной альдегидиндуцированной сигнализации через Nrf2/AP-1/NF-κB/PPAR/MAPK/PKC-пути может иметь решающее значение для понимания патофизиологии многих заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играет оксидативный стресс, и для разработки направленной терапевтической коррекции.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, перекисные альдегиды, клеточные сигнальные механизмы, апоптоз, толерантность к гипоксии.

G.A. Bayburina  
**THE ROLE OF CELL SIGNALING PATHWAYS  
 IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IMPLICATIONS**

In the process of lipid peroxidation of membranes toxic biomolecules are generated – highly reactive electrophilic lipoperoxidation aldehydes, which readily react with cellular proteins and nucleic acids and they can activate the cascade of signaling molecules and transcription factors. The report examines the role of the most important peroxide aldehydes - malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal in the general pathological processes, and signaling mechanisms that affect the survival and cell death, including the animals tolerant to hypoxia. A more precise elucidation of the mechanisms of lipid aldehyde-induced signaling through the Nrf2/AP-1/NF-kB/PPAR/ MAPK/PKC pathway can be crucial to understanding the pathophysiology of many diseases, in pathogenesis of which an oxidative stress plays an essential role and for the development of the aimed therapeutic interventions.

**Key words:** lipid peroxidation, aldehyde peroxide, cell signaling pathways, apoptosis, tolerance to hypoxia.

Одним из неблагоприятных воздействий на клетку окружающей среды является проникновение в нее электрофильных соединений или оксидантов, нарушающих восстановленное состояние цитозоля и ядра и индуцирующих мощный адаптационный ответ, направленный на защиту внутриклеточной среды. Этот адаптационный механизм носит название окислительный стресс. Благодаря высокой чувствительности к изменениям своего состава клетка перестраивает свой метаболизм так, что она оказывается подготовленной к воздействию чужеродных веществ, и дальнейшее их попадание во внутриклеточную среду в конечном счете преодолевается их обезвреживанием и выведением. Однако длительно существующий окислительный стресс может индуцировать различные патологические процессы, такие как системный воспалительный ответ, токсическое и ишемическое повреждения различных органов и др. [3,4,5,20,43].

Важной проблемой физиологии адаптационных процессов является исследование диапазона генетически детерминированных физиолого-биохимических реакций организма в ответ на экстремальные воздействия. Известно, что эволюционно-сформировавшаяся норма реакции на гипоксию отличается даже у животных одного вида и одного пола, что отражается в особенностях индивидуальной резистентности к гипоксии. Адаптивно-компенсаторный ответ на острую гипоксию и его нейрогуморальная регуляция у животных с различной устойчивостью к гипоксии различаются в широком диапазоне параметров, которые сохраняются на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях и, безусловно, могут определять выживаемость животных после тяжелой острой гипоксии/аноксии и восстановление функций [6]. Нами были изучены особенности процессов перекисного окисления липидов в мозге [1], почках [7], печени [2] у крыс с различной резистентностью к гипоксии в длительной динамике после ишемического повреждения, вызванного остановкой системного кровообращения.

Было показано, что существенной составляющей устойчивости организма к гипоксии, влияющей на выживаемость животных после перенесенной остановки системного кровообращения, является баланс активности про- и антиоксидантных систем в исследованных органах и крови, по уровню показателей которых можно прогнозировать устойчивость к гипоксии и течение восстановительного периода. Однако механизмы, определяющие устойчивость к экстремальным гипоксическим воздействиям и ишемическим повреждениям, требуют дальнейшего изучения.

Переокисление липидов (ПОЛ), индикатор окислительного стресса в клетках и тканях, является достаточно хорошо изученным механизмом повреждения. В процессе перекисного окисления липидов мембран генерируются токсичные биомолекулы, в том числе и вторичные продукты деградации липидов – альдегиды и кетоны. Основным источником альдегидов являются линолевая и арахидоновая кислоты, широко представленные в биологических мембранах и уязвимые к действию свободных радикалов благодаря наличию ненасыщенных связей [3,5]. Липоперекисные альдегиды (LDA) действуют как высокореактивные электрофильные молекулы, которые легко вступают в реакцию с клеточными белками и нуклеиновыми кислотами, а также могут активировать каскад сигнальных молекул и факторы транскрипции. Среди различных альдегидов, которые могут быть образованы в процессе перекисного окисления липидов, в количественном отношении наиболее значимы малоновый диальдегид и 4-гидрокси-2-ноненаль [43]. Ненасыщенные альдегиды являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Они подавляют интенсивность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, различные мембранно-связанные ферменты и т.д. [20].

В связи с этим мы предлагаем в данном обзоре более детально охарактеризовать роль перекисных альдегидов в общепатологических

процессах и сигнальных механизмах, влияющих на выживание и гибель клеток, в том числе и у животных толерантных к гипоксии.

Малоновый диальдегид (MDA) – это конечный продукт превращения арахидоновой кислоты и крупных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ферментативных и неферментативных реакциях [3,5]. MDA является одним из наиболее доступных маркеров, характеризующих окислительный стресс, и вследствие способности легко реагировать с тиобарбитуровой кислотой широко используется в биомедицинских исследованиях.

Повышенное образование MDA может быть связано с различными патологическими состояниями [3,4,5,20]. Реакционная способность электрофильной молекулы MDA значительно повышается в условиях низкой pH, особенно в отношении нуклеофильных соединений (лизин, гистидин, аргинин и др.). В условиях окислительного стресса активируется синтез MDA, который может реагировать на клеточном и тканевом уровнях с белками или ДНК с образованием аддуктов и развитием молекулярно-биологических повреждений [3,30]. При взаимодействии малонового диальдегида с аминокислотными соединениями образуются основания Шиффа. Их непрерывное накопление destabilизирует мембраны и способствует деструкции клеток. Ацетальдегид (продукт метаболизма MDA) при окислительном стрессе в присутствии MDA дополнительно генерирует высокоиммуногенные аддукты – малоновый диальдегид-ацетальдегид (MAA) [40].

MDA-аддукты играют важную биологическую роль. В частности, они участвуют в реакциях внутри- и межмолекулярного сшивания белка/ДНК и могут вызывать глубокие изменения химических свойств биомолекул, в том числе снижение текучести мембран, повышение их хрупкости, нарушение связанных с этим процессов – фагоцитоза, пиноцитоза, клеточной миграции и др. [3, 40].

Под воздействием MDA-аддуктов могут изменяться функции ряда важных белков. Например, при высокой активности ПОЛ взаимодействие MDA-аддуктов с фактором элонгации 2, катализирующим движение рибосомы вдоль мРНК, может способствовать снижению синтеза белка [16]. MDA-аддукты с factor H, являющимся основным регулятором альтернативного пути активации комплемента в плазме, предотвращая повреждение клеток хозяина, могут блокировать как поглощение MDA-модифицированных белков макрофагами, так и MDA-индуцированные провоспалительные эффекты в естественных условиях у

мышей [16]; MDA- или MAA-аддукты могут способствовать связыванию комплемента [53]. Взаимодействие аддуктов MAA с протеиназами С (PKC), играющими важную роль во внутриклеточной передаче сигнала, индуцирует активацию PKC- $\alpha$ -изоформы в звездчатых клетках печени и повышенную секрецию урокиназы, активатора пламиногена, ключевого компонента плазмингенерирующей системы, тем самым способствуя прогрессированию фиброза печени [43].

Кроме того, MDA может реагировать с нуклеозидами (дезоксигуанозин и дезоксицитидин) с образованием аддуктов и основного продукта pyrimido[1,2-a]purin-10(3H)-one – M1G. Нарушая процессы репарации, аддукты MDA – ДНК могут привести к точечным мутациям со сдвигом рамки считывания, одиночным разрывам, остановке клеточного цикла и индукции апоптоза [30,31]. MDA-индуцированные изменения ДНК могут внести существенный вклад в развитие рака и генетических заболеваний. Исследования также показывают, что стойкие M1G-аддукты в митохондриальной ДНК нарушают транскрипцию митохондриальных генов [12].

4-гидрокси-2-ноненаль (HNE) – конечный продукт перекисного окисления ПНЖК – относится к числу наиболее биологически активных альдегидов, образующихся при липопероксидации, и является одним из основных генераторов окислительного стресса, что позволяет использовать его в качестве важнейшего биомаркера ПОЛ. Высокая токсичность HNE объясняется наличием трех функционально активных групп (C=C двойной связи, карбонильной и гидроксильной групп) и его реакциями с тиоловыми и аминогруппами [3].

Чувствительность клеток к гидроксिनоненалу зависит от степени их дифференцировки и его дозы воздействия. Специализированные клетки с высокой дифференцировкой более чувствительны к альдегиду. Если образование HNE происходит в физиологических концентрациях или он быстро метаболизируется, то клетка выживает. При средних концентрациях возникающие повреждения белков и органелл приводят к индукции старения, аутофагии, нарушениям клеточного цикла. И наконец, при высоком уровне генерации гидроксिनоненаль индуцирует апоптоз и некроз клеток. В этих условиях могут возникать аддукты HNE с белками и/или ДНК с различными цитотоксическими и генотоксическими последствиями [27,35].

В клетках существуют сложные механизмы управления высокими уровнями липо-

перекисными альдегидами, которые с помощью ферментов детоксикации превращают их в соответствующие спирты и кислоты [54]. Большинство ненасыщенных альдегидов метаболизируется путем сопряжения с восстановленным глутатионом и последующей элиминацией из клетки образовавшихся спиртов. Некоторые изоферменты глутатион-S-трансферазы (например GSTA4-4) могут значительно катализировать этот процесс, снижая накопление гидроксиналенала и защищая клетку от токсического воздействия продуктов оксидативного стресса [23]. Избыточная экспрессия и ингибирование активности альдегиддегидрогеназы, соответственно, приводят к сокращению или увеличению токсичных уровней HNE и HNE-белковых аддуктов в культуре клеток [27,35].

#### *Роль липоперекисных альдегидов в клеточной сигнализации*

Не вызывает сомнений, что молекулы альдегидов, генерируемые в процессе ПОЛ, индуцированном активными формами кислорода, участвуют в большинстве патофизиологических реакциях, связанных с окислительным стрессом в клетках и тканях [5,17,43]. Ранее существовавшее представление о продуктах ПОЛ только как индикаторах окислительного повреждения в последнее время сменилось парадигмой, которая предполагает, что их воздействие гораздо разнообразнее и зависит от множества факторов, в том числе от концентрации и видов белковых мишеней, участвующих в процессе [15].

Последние исследования показывают, что липидные альдегиды вовлечены в клеточную сигнализацию, индуцированную окислительным стрессом, активируют различные сигнальные пути, инициируют образование цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствуя в конечном счете выживанию или гибели клеток. Гидроксиналеналь способен регулировать несколько факторов транскрипции, чувствительных к стрессу. Важнейшими из них являются Nrf2 (ядерный фактор 2), AP-1 (активирующий протеин-1), NF-κB (ядерный фактор каппа би), PPAR (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), MAPK (митоген-активируемые протеинкиназные каскады), протеинкиназы C [21,24,36,40,49].

В физиологических условиях активность ядерного фактора Nrf2 невысокая и все его количество секвестрируется в цитоплазме с помощью белка-репрессора Keap1. Взаимодействие Keap1 и Nrf2 регулируется каскадами MAPK, протеинкиназой эндоплазматического ретикулаума PERK, а также протеинки-

назой C. В условиях окислительного стресса репрессия функционирования Nrf2 снимается, Nrf2 активируется и взаимодействует с последовательностями ARE (antioxidant response element) [21]. При токсическом действии оксидантов и электрофильных молекул (в частности HNE) действие каскадов протеинкиназ ослабляет взаимодействие Keap1 с Nrf2, что позволяет последнему накапливаться в ядре. Активация Nrf2 в условиях окислительного стресса приводит к усилению работы ферментативных систем, благодаря которым токсические соединения эффективно обезвреживаются и элиминируются из клетки, а поврежденные их действием молекулы репарируются или заменяются новыми [11].

Реализация Nrf2-ARE пути играет существенную роль в развитии различных патологических состояний, таких как нейродегенеративные [21] и инфекционные [17] заболевания, рак [37] и др.

К настоящему времени определены основные ферменты, регулирующие HNE-индуцированные пути Nrf2-ARE. Одним из важнейших является гемоксигеназа-1 (HO-1) – стресс-белок, катализирующий деградацию гема в биливердин, который затем восстанавливается до билирубина. Биливердин и билирубин обладают антиоксидантными свойствами [22]. Гидроксиналеналь может повышать образование HO-1 [28,55].

Не менее важную роль играют тиоредоксин (Trx) и тиоредоксинредуктазы (TrxR). Trx – это небольшой (13 кДа), присутствующий повсеместно белок-антиоксидант, содержащий два редоксактивных остатка цистеина (-Cys-Gly-Pro-Cys-) в активном центре. Окисленный Trx переходит обратно в восстановленную форму под действием TrxR в присутствии НАДФН. Гидроксиналеналь может регулировать соотношение Trx/TrxR [55].

Определенный вклад в регуляцию Nrf2-ARE пути вносит также глутамат-цистеин лигаза (GCL), являющаяся основным ферментом, детерминирующим синтез глутатиона. Гидроксиналеналь может активировать GCL [45].

В ряде исследований была показана возможность активации гидроксиналеналем транскрипционного фактора AP-1, приводящая к увеличению содержания восстановленной формы глутатиона GSH [13]. AP-1 контролирует пролиферацию, трансформацию, дифференцировку клеток. Стимулируют его активацию также факторы роста, цитокины, клеточный стресс и др. [50].

NF-κB (ядерный фактор каппа би) представляет собой семейство транскрипционных

факторов, состоящее из 5 субъединиц, которые регулируют экспрессию многочисленных генов и играют важную роль в иммунном ответе и стресс-ответе, воспалении, клеточной пролиферации и апоптозе. Белковый комплекс NF- $\kappa$ B сохраняется в неактивном состоянии в цитоплазме будучи связан с белками-ингибиторами I $\kappa$ Bs [36]. Различные клеточные стимулы (патогены, окислители, цитокины, хемокины, факторы роста), активируя киназу I $\kappa$ B, вызывают фосфорилирование I $\kappa$ Bs, что делает последних восприимчивыми к деградации системой убиквитин – протеасома. Это приводит к транслокации NF- $\kappa$ B в ядро, где он может связываться с различными промоторами генов-мишеней и вызывать транскрипцию соответствующих генов [36, 6], большинство из которых участвуют в регуляции воспаления. Гидроксиноненаль может активировать или ингибировать NF- $\kappa$ B в зависимости от типа клеток. Например, в корковых нейронах, клетках пигментного эпителия сетчатки человека [52] и других он ингибирует активность NF- $\kappa$ B. И, напротив, в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах [24] HNE индуцирует активность NF- $\kappa$ B.

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), включают в себя три подсемейства ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  и  $\gamma$ ), формирующих ядерное суперсемейство рецептора. PPAR действуют в качестве ключевых транскрипционных регуляторов липидного обмена, митохондриального биогенеза и антиоксидантной защиты [46].

Показано, что HNE вызывает повышение транскрипции генов, кодирующих некоторые факторы подсемейств PPAR [9]. В результате повышения экспрессии PPAR активируются бета-окисление жирных кислот и сопряженный с ним синтез АТФ в цитратном цикле Кребса и окислительном фосфорилировании. Параллельно снижается уровень жирных кислот в клетке. Экспрессия PPAR под воздействием HNE является неким адаптивным механизмом, участвующим в мобилизации энергетического обмена при оксидативном стрессе. Обнаружено модулирующее влияние HNE на липидный обмен: увеличение экспрессии генов PPAR $\gamma$  способствует ускоренному разрушению гормона адипонектина в адипоцитах [9].

Протеинкиназы, активируемые митогенами MAPK (mitogen activated protein kinases), могут быть индуцированы различными стимулами: окислительным стрессом, липополисахаридами, воспалительными цитокинами, факторами роста или эндоплазматического

ретикулума. Результатом их активации являются каскады реакций фосфорилирования, которые завершаются изменением уровня экспрессии соответствующих генов и сопутствующими кооперативными ответами клеток организма, такими как клеточная пролиферация и дифференцировка, воспаление, протеосомно-опосредованная деградация белков, апоптоз. Основные MAPK-сигнальные пути: ERK (extracellular signal-regulated kinase), представлены двумя близкими по структуре белками ERK1 и ERK2, которые, как правило, реагируют на факторы роста, а JNK (c-Jun N-terminal kinase) и p38 отвечают на внеклеточные стрессовые стимулы [14].

Активация MAPK-путей может послужить сигналом для апоптоза или для выживания клеток. Роль этих сигнальных путей в активации апоптоза зависит от типа клетки и вида стимула. Известно, что все типы клеток на разные стресс-стимулы отвечают активацией сигнальных белков JNK. Однако влияние активации JNK на апоптоз зависит от активности других сигнальных путей, например ERK- или NF- $\kappa$ B-опосредованных. Это позволяет предположить, что активация JNK облегчает, но не обязательно инициирует процесс апоптоза [19].

Предполагается, что гидроксиноненаль может непосредственно взаимодействовать с активными доменами киназ, а также усиливать сопряжение с JNK, который отвечает за изменения гистонов и последующую ядерную транслокацию [28]. В эпителиальных клетках роговицы гидроксиноненаль вызывает зависимость от времени индукцию синтеза мРНК гемоксидазы HO-1 и белка с помощью модификации и активации ERK1/2, JNK и p38 MAP-киназ, а также фосфоинозитид-3-киназы PI3K. Ингибирование этих путей блокирует гидроксиноненальиндуцированную HO-1 экспрессию. Гидроксиноненаль также стимулирует ERK1/2, JNK, p38 MAP-киназы в кератиноцитах, и ингибиторы этих ферментов подавляют HNE-индуцированную экспрессию HO-1 [62]. В других исследованиях обработка клеток феохромоцитомы крысы PC12 гидроксиноненалем индуцировала активацию ERK, JNK и p38 MAPK и экспрессию HO-1. Добавление специфического ингибитора p38MAPK ослабляло HO-1-активацию. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что описанный механизм может быть использован в целях адаптивной цитозащиты против HNE-опосредованного повреждения клеток [28].

Цитопротекторные эффекты стимуляции MAPK могут быть опосредованы индукцией гидроксиноненалем образования глута-

тиона GSH в клетках крыс, так как ERK-пути участвуют в регуляции активности глутаматцистеин лигазы GCL – фермента, лимитирующего синтез GSH [29].

Показано, что HNE, подавляя активность p38- и ERK-путей сигнализации в моноцитах человека, приводит к ингибированию синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) в ответ на стимуляцию липополисахаридами. В остеобластах пациента, страдающего остеоартритом, было зарегистрировано значительное (около 70%) гидроксиненаль-опосредованное снижение TNF- $\alpha$ -индуцированной экспрессии мРНК интерлейкина-6 с помощью сигнального пути NF- $\kappa$ B. Были выявлены также активация путей p38MAPK и JNK1/2 (но не ERK1/2) и индукция экспрессии циклооксигеназы-2 и образования простагландина E<sub>2</sub> [18]. Сказанное свидетельствует о том, что гидроксиненаль в нетоксичных концентрациях имеет противовоспалительные свойства.

С другой стороны, под действием HNE истощаются резерв внутриклеточных тиолов и MAPK-активации (JNK, ERK и p38), модулируется координационный белок адгезии интегрин, нарушается барьерная дисфункция эндотелия микрососудов в легких [57]. Отсутствие изоформы глутатион-S-трансферазы GSTA4-4 в культуре эмбриональных фибробластов мышей усиливает цитотоксическое действие HNE, увеличивает апоптоз, что связано с повышением накопления гидроксиненаль-белковых аддуктов, повреждением ДНК и активацией каспазы-3, -8, -9 [23]. Противоспалительные свойства гидроксиненаль реализует в культуре микроглии через ERK и p38 MAPK-пути, активируя и фосфорилируя цитозольную фосфолипазу A<sub>2</sub> [6].

Akt-киназа (протеинкиназа B – PKB) включает в себя три тесно связанные изоформы: Akt1 (PKB $\alpha$ ), Akt2 (PKB $\beta$ ) и Akt3 (PKB $\gamma$ ), которые участвуют в регуляции клеточной пролиферации и обмене веществ. Нарушение регуляции Akt приводит к сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям, раку, диабету и др. [19]. В условиях усиления окислительного стресса важным клеточным ответом является активация пути Akt, что влечет за собой окисление и последующую инактивацию PTEN (phosphatase and tensin homolog, гомолог фосфатазы и тензина). Недавние исследования показали, что активация PI3K/Akt-сигнализации под воздействием HNE происходит с помощью модификации и торможения PTEN, подавляющего функцию Akt2 киназы, которая избирательно фосфори-

руется HNE в культуре клеток гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) животных [25].

В клетках HepG2 гидроксиненаль ингибирует H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-опосредованную активацию Akt-пути, ведущего к фосфорилированию Akt1, и способствует снижению клеточной пролиферации и уменьшению экспрессии циклина D1 – белка, ускоряющего прогрессию клеточного цикла [51]. В клетках пигментного эпителия сетчатки при более низких концентрациях гидроксиненаль вызывает фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста EGFR и активацию его последующих элементов сигнализации ERK1/2 и Akt, что является защитным механизмом против окислительного стресса [48]. HNE-индуцированная Akt деятельность способствует выживанию клеток через индукцию HO-1 мРНК и белка в клетках эпителия роговицы [62] и кератиноцитов [33]. Гидроксиненаль-индуцированная экспрессия HO-1 подавляет ингибиторы Akt.

Протеинкиназы C (PKC) представляют собой семейство многофункциональных ферментов, которые играют решающую роль в трансдукции многих клеточных сигналов, таких как контроль пролиферации клеток, выживание и трансформация путем фосфорилирования различных целей. Семейство PKC состоит из различных групп, различающихся вторичными посредниками: классические ( $\alpha$ ,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 и  $\gamma$ ) и оригинальные ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ , и  $\theta$ ), которые имеют сайты связывания для ионов кальция и диацилглицерола (DAG). Соответственно, для их активации необходимы указанные субстраты, и атипичные ( $\zeta$  and  $\lambda/\tau$ ), которые не требуют для активации ионов кальция и диацилглицерола. Образование DAG и инозиттрифосфата (IP3) с помощью фосфолипазы C (PLC) путем гидролиза фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат [56] позволяет PKC длительное время сохранять активность даже при снижении в среде концентрации ионов кальция. Клетки могут экспрессировать более одной изоформы протеинкиназы C, и разные PKC могут стать посредниками различных биологических процессов.

Активность PKC-изоформ дифференциально регулируется локальной концентрацией HNE. Например, в гепатоцитах крыс PKC- $\alpha$ -активность была снижена при любых концентрациях HNE; при низких концентрациях гидроксиненале увеличилась активность PKC- $\beta$ I и в гораздо большей степени PKC- $\beta$ II. В отличие от этого, они оставались неизменными или даже ингибировались более высокими концентрациями HNE [39]. Предполагается,

что гидроксиналеналь влияет на активность фосфолипазы С и уровень диацилглицерола, которые в свою очередь могут активировать РКС-изоферменты.

РКС-зависимое гидроксиналенальрегулирование может быть вовлечено в транспорт секреторных гликопротеинов. В нейронах клеточной линии тератокарциномы человека NT2 вызывали 2-6-кратное увеличение производства внутриклеточных амилоидных  $\beta$ -протеинов одновременно с избирательной активацией  $\beta$ I- и  $\beta$ II РКС-изоформ [49]. Высвобождение из макрофагов хемоаттрактанта монокитарного протеина-1 происходит в ответ на низкие концентрации HNE, вероятнее всего, через частичное увеличение активности РКС- $\beta$ I и  $\beta$ II классических изоформ, в то время как активация РКС- $\delta$  включалась при стимуляции клеток липополисахаридами [39].

*Апоптоз и некроз, индуцированный липоперекисными альдегидами*

Апоптоз – запрограммированная гибель клеток – имеет важнейшее значение для организма. Нарушение регуляции и основных механизмов реализации приводит к снижению или усилению апоптоза, что может внести свой вклад в развитие многих патологических процессов, в том числе канцерогенеза. Альтернативой апоптозу является некроз – незапрограммированная гибель клетки, являющаяся результатом прямого или опосредованного экзо- или эндогенного повреждений. В зависимости от типа клеток, особенностей их метаболизма, способности репарировать повреждения ДНК гидроксиналеналь дозозависимо может активировать пролиферативную сигнализацию для деления клеток и способствовать их выживанию, пролонгируя их жизненный цикл или препятствовать делению клеток, что влечет за собой смерть от апоптоза.

В частности, исследование на клетках культуры печени человека HepG2 зависимости цитотоксичности HNE от его дозы с помощью МТТ-анализа (определение активности дегидрогеназы митохондрий по оценке жизнеспособности клеток с 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромидом) показало снижение жизнеспособности клеток при постепенном повышении концентрации HNE от 10 до 100 мкМ. Концентрация HNE 5-40 мкМ вызывала апоптотическую гибель клеток (оцененную с помощью проточной цитометрии, активации каспазы-3 и расщепления PARP). Наконец, значительное увеличение некротической клеточной популяции до 31,8% и 55,4% наблюдалось в клетках, обработанных 80 и 100 мкМ HNE со-

ответственно [32]. Таким образом, при низкой концентрации гидроксиналеналь индуцирует апоптоз, а при высокой – некроз.

Гидроксиналеналь может влиять на процессы апоптоза и некроза путем модуляции нескольких транскрипционных факторов: Nrf2, AP-1, NF- $\kappa$ B, и PPAR – или путем модуляции нескольких сигнальных путей, в том числе MAPK (p38, Erk и JNK), Akt (протеинкиназа B), разных изоформ протеинкиназы C, регуляторов клеточного цикла, рецепторных тирозинкиназ и каспазы [32].

Известны два основных пути апоптоза – внешний и внутренний. Внешний сигнальный путь инициируется связыванием лигандов смерти семейства фактора некроза опухоли с соответствующими трансмембранными белками – рецепторами смерти на поверхности клеток, наиболее изученными из которых являются CD95 (или FasL/FasR) и TNF- $\alpha$ /TNFR1 (или p55 или CD120a) [19].

Внутренние сигнальные пути у позвоночных животных инициируют апоптоз в основном не через рецепторы, а по митохондриальному пути, результатом которого являются повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий и выход проапоптотических белков в цитоплазму клетки. Существенную роль в этом процессе играют апоптотические белки семейства Bcl-2 – Bax и Bak. Повышение проницаемости внешней мембраны и последующее увеличение объема матрикса приводят к разрыву мембраны митохондрий и перераспределению из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму белков, участвующих в апоптозе: цитохрома c, прокаспазы-2, -3, -9, флавопротеина AIF (apoptosis inducing factor – фактор индуцирующий апоптоз). Последующая активация каспаз приводит к гибели клетки. Каждый из путей апоптоза требует специфической сигнализации, чтобы инициировать энергозависимый процесс реализации апоптоза, завершающийся активацией эффекторной каспазы-3 и запуском каспазного каскада [19].

Запуск апоптоза может быть осуществлен при активации белка p53. HNE – опосредованная его активация может быть одним из механизмов, ответственных за апоптоз. Гидроксиналеналь взаимодействуя с p53 в цитоплазме, вызывает его индукцию, фосфорилирование и ядерную транслокацию. В ядре p53 ингибирует транскрипцию антиапоптотических генов Bcl-2 и способствует транскрипции проапоптотических генов Bax, ведущих к активации эффекторной каспазы-3 и приводящих к гибели клетки [19,42].

*Некоторые особенности функционирования сигнальных систем в условиях оксидативного стресса у животных, устойчивых к гипоксии*

Согласно данным литературы цитопротекция у животных, устойчивых к гипоксии, может происходить через ингибирование апоптотических и некротических путей смерти. Судьба клеток зависит от равновесия между стрессовыми белками, особенно содержанием Bcl-2 и Вах, и путями апоптоза [47].

Например, в мозге толерантных к гипоксии пресноводных черепах *T.s.elegans* после эпизодов гипоксии соотношение Bcl-2/Вах не изменяется [34] или слегка повышается [38] в отличие от млекопитающих, у которых увеличение Вах и уменьшение Bcl-2 ведут клетку к апоптозу [42].

Кроме того, пути выживания могут быть связаны с активацией белка р53 и MAP-киназ. Фактор транскрипции р53 регулирует клеточный цикл, энергетический обмен, репарацию повреждений ДНК и апоптоз [61] и реагирует на клеточный стресс. Белок р53 активируется в результате метаболического стресса, в частности через АМФ-активируемую протеинкиназу [58,61], количество которой увеличивается в белых мышцах черепахи *T.s.elegans* [44]. Недавние целевые исследования регулятора р53-индуцированного гликолиза и апоптоза показали, что его активация уменьшила производство активных форм кислорода и привела к повышению уровня восстановленного глутатиона [59]. Поскольку снижение энергозатрат, цитопротекция и защита против окислительного стресса являются отличительными чертами толерантности к гипоксии, то не удивительно, что были найдены доказательства активации р53 в мозге черепах [60]. Интересно, что есть также перекрестные связи между р53 и сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа-протеинкиназа В (PI3K/Akt) [26], приводящие к активации указанного пути в мозге *T.s.elegans* после длительных эпизодов гипоксии [10, 38].

Активация путей PI3K/Akt и внеклеточной регулируемой киназы ERK1/2 в нейронах черепахи как *in vivo* [10], так и *in vitro* [38], как правило, является цитопротективной так же, как и увеличение активности Bcl-2. Цитопротективный эффект протеинкиназы В осу-

ществляется частично за счет взаимодействия с семейством белков Bcl-2 [41] и с другими компонентами толерантности к гипоксии, пути которых связаны с увеличением аденозина. Блокада рецепторов аденозина A1 (A1R) предотвращает их активацию и увеличивает уровни проапоптотических факторов JNK, р38МАРК и Вах [38].

Кроме того, блокада A1R увеличивает образование активных форм кислорода (АФК) и вызывает гибель клеток, несмотря на высокие уровни антиоксидантов [10]. Воздействие аденозина на образование АФК может произойти частично за счет Bcl-2, а его избыточная экспрессия уменьшает гибель клеток при окислительном стрессе за счет повышения уровня антиоксидантов и подавления свободных радикалов [26]. Есть данные, что в сокращении производства АФК в нейронах черепахи участвуют белки теплового шока, в частности Hsp72. Затрагивая часть пути апоптоза и, возможно, влияя на митохондриальную стабильность, на активность Bcl-2, ERK1/2 и Akt, определенные белки теплового шока могут снизить окислительный стресс в течение реперфузионного периода, в противном случае АФК могли бы подавить даже исходно высокий антиоксидантный потенциал клеток мозга черепахи *T.s.elegans* [10].

#### **Заключение**

Таким образом, баланс про-и антиоксидативных факторов является существенной составляющей устойчивости организма к гипоксии, влияющей на выживаемость животных после остановки системного кровообращения. Генерация активных форм кислорода во время реоксигенации после эпизода острой гипоксии является завершающим звеном гипоксической катастрофы. В то же время животным с генетически детерминированной устойчивостью к гипоксии удастся минимизировать ущерб, нанесенный клеткам при развитии оксидативного стресса. Дальнейшее изучение механизмов, определяющих устойчивость к экстремальным гипоксическим воздействиям и ишемическим повреждениям, может иметь решающее значение для понимания патофизиологии многих заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играет оксидативный стресс, и разработки направленной терапевтической коррекции.

#### *Сведения об авторе статьи:*

**Байбурина Гульнар Анузовна** – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnar.2014@mail.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Байбурина, Г.А. Взаимосвязь показателей про- и антиоксидантных систем мозга и крови после ишемических повреждений у крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалева, С.А. Башкатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 4. – С. 72-75.

2. Взаимозависимость показателей свободнорадикального окисления в печени и крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии после перенесенной аноксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалева, С.А. Башкатов, Д.З. Шибкова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 798-802.
3. Давыдов, В.В. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 374-387.
4. Нургалева, Е.А. Патогенетические аспекты раннего и позднего эндотоксикоза в постреанимационном периоде (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 38 с.
5. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова [и др.]. – М.: «Слово», 2006. – 556 с.
6. Половые различия в про- и антиоксидантной системах головного мозга в отдаленном постреанимационном периоде / А.Г. Жукова [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 4. – С. 54-57.
7. Процессы липопероксидации в почках после ишемии-реперфузии у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-8. – С. 1694-1698.
8. 4-hydroxy-2-nonenal upregulates and phosphorylates cytosolic phospholipase A2 in cultured Ra2 microglial cells via MAPK pathways / N. Shibata [et al.] // Neuropathology. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 122-128.
9. 4-Hydroxynonenal differentially regulates adiponectin gene expression and secretion via activating PPAR $\alpha$  and accelerating ubiquitin-proteasome degradation / Z. Wang [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – Vol. 349, № 2. – P. 222-231.
10. Adenosine modulates ERK1/2, PI3K/Akt, and p38MAPK activation in the brain of the anoxia-tolerant turtle *Trachemys scripta* / S.L. Milton [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2008. – Vol. 28. – P. 1469-1477.
11. Administration of the Nrf2-ARE activators sulforaphane and carnosic acid attenuates 4-hydroxy-2-nonenal-induced mitochondrial dysfunction ex vivo / D.M. Miller, I.N. Singh, J.A. Wang, E.D. Hall // Free Rad. Biol. Med. – 2013. – Vol. 57. – P. 1-9.
12. Arrest of human mitochondrial RNA polymerase transcription by the biological aldehyde adduct of DNA, M1dG / S.D. Cline [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2010. – Vol. 38, № 21. – P. 7546-7557.
13. Braithwaite, E.K. Activation of metallothionein transcription by 4-hydroxynonenal / E.K. Braithwaite, M.D. Mattie, J.H. Freedman // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 330-334.
14. Cell signalling by oxidized lipids and the role of reactive oxygen species in the endothelium / J.W. Zmijewski [et al.] // Biochem. Soc. Transact. – 2005. – Vol. 33, part 6. – P. 1385-1389.
15. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms / A. Higdon [et al.] // Biochem. J. – 2012. – Vol. 442, № 3. – P. 453-464.
16. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress / D. Weismann [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 478, № 7367. – P. 76-81.
17. Deramaudt, T.B. Regulation of oxidative stress by Nrf2 in the pathophysiology of infectious diseases / T.B. Deramaudt, C. Dill, M. Bonay // Med. Malad. Infect. – 2013. – Vol. 43, № 3. – P. 100-107.
18. Differential regulation of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase by 4-hydroxynonenal in human osteoarthritic chondrocytes through ATF-2/CREB-1 transactivation and concomitant inhibition of NF-B signaling cascade / F. Vaillancourt [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 100, № 5. – P. 1217-1231.
19. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicol. Pathol. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 495-516.
20. Evaluation of lipid damage related to pathological and physiological conditions / S.C. Garcia [et al.] // Drug Chem. Toxicol. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 306-312.
21. Gan, L. Oxidative damage and the Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative diseases / L. Gan, J.A. Johnson // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1842, № 8. – P. 1208-18.
22. Grochot-Przeczek, A. Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology / A. Grochot-Przeczek, J. Dulak, A. Jozkowicz // Clin. Sci. – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 93-103.
23. GSTA4 null mouse embryonic fibroblasts exhibit enhanced sensitivity to oxidants: role of 4-hydroxynonenal in oxidant toxicity / K.E. McElhanon [et al.] // Open J. Apoptos. – 2013. – Vol. 2, № 1. doi: 10.4236/ojapo.2013.21001.
24. HNE-induced 5-LO expression is regulated by NF- $\kappa$ B/ERK and Sp1/p38 MAPK pathways via EGF receptor in murine macrophages / S.J. Lee [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 352-359.
25. Increased carbonylation of the lipid phosphatase PTEN contributes to Akt2 activation in a murine model of early alcohol-induced steatosis / C.T. Shearn [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 2013. – Vol. 65. – P. 680-692.
26. Interaction of p53 with tumor suppressive and oncogenic signaling pathways to control cellular reactive oxygen species production / M.F. Ladelfa [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2011. – Vol. 15. – P. 1749-1761.
27. Kong, D. Modulation of aldehyde dehydrogenase activity affects ( $\pm$ )-4-hydroxy-2E-nonenal (HNE) toxicity and HNE-protein adduct levels in PC12 cells / D. Kong, V. Kotraiah // J. Mol. Neurosci. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 595-603.
28. Lipid peroxidation end product 4-hydroxy-trans-2-nonenal triggers unfolded protein response and heme oxygenase-1 expression in PC12 cells: roles of ROS and MAPK pathways / M.H. Lin [et al.] // Toxicology. – 2014. – Vol. 315. – P. 24-37.
29. Lu, S.C. Glutathione synthesis / S.C. Lu // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3143-3153.
30. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells / L.J. Niedemhofer [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, № 33. – P. 31426-31433.
31. Malondialdehyde-acetaldehyde haptenated protein binds macrophage scavenger receptor(s) and induces lysosomal damage / M.S. Willis [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2004. – Vol. 4, № 7. – P. 885-899.
32. Mechanisms of 4-hydroxy-2-nonenal induced pro- and anti-apoptotic signaling / P. Chaudhary [et al.] // Biochemistry. – 2010. – Vol. 49, № 29. – P. 6263-6275.
33. Modulation of keratinocyte expression of antioxidants by 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation end product / R. Zheng [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014. – Vol. 275, № 2. – P. 113-121.
34. Modulation of stress proteins and apoptotic regulators in the anoxia tolerant turtle brain / S. Kesaraju [et al.] // J. Neurochem. – 2009. – Vol. 109. – P. 1413-1426.
35. Molecular mechanisms of ALDH3A1-mediated cellular protection against 4-hydroxy-2-nonenal / W. Black [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 2012. – Vol. 52, № 9. – P. 1937-1944.
36. Morgan, M.J. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-B signaling / M.J. Morgan, Z. Liu // Cell Res. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 103-115.
37. Na, H.K. Oncogenic potential of Nrf2 and its principal target protein heme oxygenase-1 / H.K. Na, Y.J. Surh // Free Rad. Biol. Med. – 2014. – Vol. 67. – P. 353-365.
38. Nayak, G.H. Neuroprotective signaling pathways are modulated by adenosine in the anoxia tolerant turtle / G.H. Nayak, H.M. Prentice, S.L. Milton // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2011. – Vol. 31. – P. 467-475.
39. Nitti, M. Activation of PKC- isoforms mediates HNE-induced MCP-1 release by macrophages / M. Nitti, C. Domenicotti, C. D'Abramo // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 294, № 3. – P. 547-552.
40. Onyango, A.N. New hypotheses on the pathways of formation of malondialdehyde and isofurans / A.N. Onyango, N. Baba // Free Rad. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 1594-1600.
41. Opposing effects of Bad phosphorylation at two distinct sites by Akt1 and JNK1/2 on ischemic brain injury / X.T. Wang [et al.] // Cell. Signal. – 2007. – Vol. 19. – P. 1844-1856.

42. Partial ATP depletion induces Fas- and caspase-mediated apoptosis in MDCK cells / L.R. Feldenberg [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. F837-F846.
43. Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications / N. Zarkovic [et al.] // *J. Proteom.* – 2013. – Vol. 92. – P. 239-247.
44. Phosphorylation of translation factors in response to anoxia in turtles, *Trachemys scripta elegans*: role of the AMP-activated protein kinase and target of rapamycin signalling pathways / M.H. Rider [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 332. – P. 207-213.
45. Posttranslational modification and regulation of glutamate-cysteine ligase by the  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated aldehyde 4-hydroxy-2-nonenal / D.S. Backos [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 14-26.
46. PPAR signaling and metabolism: the good, the bad and the future / M. Ahmadian [et al.] // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 557-566.
47. Regulation of apoptotic and inflammatory cell signaling in cerebral ischemia: the complex roles of heat shock protein 70 / R.G. Giffard [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 109. – P. 339-348.
48. Role of 4-hydroxynonenal in epidermal growth factor receptor-mediated signaling in retinal pigment epithelial cells / R. Vatsyayan [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2011. – Vol. 92, № 2. – P. 147-154.
49. Role of PKC-dependent pathways in HNE-induced cell protein transport and secretion / U.M. Marinari [et al.] // *Mol. Asp. Med.* – 2003. – Vol. 24, № 4-5. – P. 205-211.
50. Shaulian, E. AP-1 – the Jun proteins: oncogenes or tumor suppressors in disguise? / E. Shaulian // *Cell. Signal.* – 2010. – Vol. 22, № 6. – P. 894-899.
51. Shearn, C.T. Inhibition of Hydrogen peroxide signaling by 4-hydroxynonenal due to differential regulation of Akt1 and Akt2 contributes to decreases in cell survival and proliferation in hepatocellular carcinoma cells / C.T. Shearn, P. Reigan, D.R. Petersen // *Free Rad. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 1-11.
52. Simvastatin prevents oxygen and glucose deprivation/reoxygenation-induced death of cortical neurons by reducing the production and toxicity of 4-hydroxy-2E-nonenal / J.H. Lim [et al.] // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 140-150.
53. Specific recognition of malondialdehyde and malondialdehyde acetaldehyde adducts on oxidized LDL and apoptotic cells by complement anaphylatoxin C3a / M. Veneskoski [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 834-843.
54. Spickett, C.M. The lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal: advances in chemistry and analysis / C.M. Spickett // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 145-152.
55. Tanito, M. Upregulation of thioredoxin system via Nrf2-antioxidant responsive element pathway in adaptive-retinal neuroprotection in vivo and in vitro / M. Tanito, M.-P. Agbaga, R.E. Anderson // *Free Rad. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 42, № 12. – P. 1838-1850.
56. Turban, S. Protein kinase C isoforms: mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance / S. Turban, E. Hajdouch // *FEBS Lett.* – 2011. – Vol. 585, № 2. – P. 269-274.
57. Usatyuk, P.V. Redox regulation of 4-hydroxy-2-nonenal-mediated endothelial barrier dysfunction by focal adhesion, adherens, and tight junction proteins / P.V. Usatyuk, N.L. Parinandi, V. Natarajan // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 46. – P. 35554-35566.
58. Vousden, K.H. p53 and metabolism / K.H. Vousden, K.M. Ryan // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – № 9. – P. 691-700.
59. Wanka, C. Trp53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) protects glioma cells from starvation-induced cell death by up-regulating respiration and improving cellular redox homeostasis / C. Wanka, J.P. Steinbach, J. Rieger // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 33436-33446.
60. Zhang, J. Regulation of p53 by reversible post-transcriptional and post-translational mechanisms in liver and skeletal muscle of an anoxia tolerant turtle, *Trachemys scripta elegans* / J. Zhang, K.K. Biggar, K.B. Storey // *Gene.* – 2013. – № 513. – P. 147-155.
61. Zhang, X.D. The role of p53 in cell metabolism / X.D. Zhang, Z.H. Qin, J. Wang // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1208-1212.
62. Zheng, R. The generation of 4-hydroxynonenal, an electrophilic lipid peroxidation end product, in rabbit cornea organ cultures treated with UVB light and nitrogen mustard / R. Zheng, I. Po, V. Mishin // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 272, № 2. – P. 345-355.

УДК 616.352.5-002.3

© В.Г. Сахаутдинов, М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, 2016

В.Г. Сахаутдинов, М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов  
**АНАЭРОБНЫЙ ПАРАПРОКТИТ**  
 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

В статье представлен обзор литературы по проблеме острого анаэробного парапроктита. Приводятся данные о частоте и летальности при данной патологии, вопросы этиологии, классификации, диагностики, хирургического лечения и проведения антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** анаэробный парапроктит, диагностика, хирургическое лечение, антибактериальная терапия.

V.G. Sakhautdinov, M.V. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov  
**ANAEROBIC PARAPROCTITIS**

The article presents a review of the literature on the problem of acute anaerobic paraproctitis. The work reveals the data on the frequency and mortality rate of this pathology, the etiology, classification, diagnosis, surgical treatment and antimicrobial therapy.

**Key words:** anaerobic paraproctitis, diagnosis, surgical treatment, antibiotic therapy.

Анаэробный парапроктит (АП) в клинической практике встречается редко и мало публикаций по данному заболеванию [14,23]. Необходимо подчеркнуть, что часто АП лечат как гнойный парапроктит. Микробиологическая верификация проводится редко, диагноз анаэробного процесса выставляется лишь при резком ухудшении состояния больных, про-

грессировании некроза по клетчаточным пространствам и неблагоприятном исходе.

Впервые некротическая флегмона промежности (анаэробный парапроктит) была описана И.Г. Карпинским в 1870 году [12]. А.Н. Рыжих в 1956 году опубликовал 24 наблюдения АП, выделив гнилостный процесс, прогрессирующую форму АП (с лим-