

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В УСЛОВИЯХ БЛОКИРОВАНИЯ СИНТЕЗА ГЛУТАТИОНА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Носарева О.Л., Степовая Е.А.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

Резюме. Лимфоциты являются одними из ключевых клеток воспаления. Реализация воспаления, сопровождающаяся развитием окислительного стресса, зависит от метаболических процессов, протекающих в лимфоцитах крови. Экспериментальные исследования молекулярного управления редокс-статусом и апоптотической гибелью лимфоцитов крови являются актуальными для изучения роли лимфоцитов в патогенезе воспаления. Ведущую роль в поддержании редокс-статуса и окислительной модификации белков лимфоцитов крови играет система глутатиона. Изучение молекулярных механизмов участия окислительной модификации белков в условиях блокирования синтеза глутатиона лежит в основе таргетного управления апоптозом лимфоцитов. Одним из молекулярных подходов экспериментальной науки для изучения клеточного метаболизма является ингибиторный анализ, который позволяет оказывать воздействие на определенные этапы биохимических процессов. Целью исследования явилось установление роли окислительной модификации белков в редокс-регуляции и реализации клеточной гибели лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза глутатиона при окислительном стрессе. В эксперименте изучен эффект воздействия ингибитора синтеза глутатиона *de novo* бутионинсульфоксимида в конечной концентрации 1 мМ на состояние системы глутатиона: содержание восстановленного и окисленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы; на параметры окислительного стресса: концентрация гидроксильного радикала, активных форм кислорода, свободных SH-групп белков; на обратимую и необратимую окислительную модификацию белков: содержание глутатиона, связанного с белками, карбонильных производных белков, окисленного триптофана и битиросина; на реализацию и регуляцию апоптотического типа гибели: количество аннексин V⁺ клеток и активность каспазы-3 в лимфоцитах крови. Блокирование синтеза глутатиона *de novo* в лимфоцитах крови сопровождалось формированием окислительного стресса, дисбалансом системы глутатиона, изменением окислительной модификации белков, сопряженным с активацией реализации и завершенности апоптоза. Полученные результаты свидетельству-

Адрес для переписки:

Носарева Ольга Леонидовна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (923) 411-19-51.
E-mail: olnosareva@yandex.ru

Address for correspondence:

Olga L. Nosareva
Siberian State Medical University
2 Moskovsky Trakt
Tomsk
634050 Russian Federation
Phone: +7 (923) 411-19-51.
E-mail: olnosareva@yandex.ru

Образец цитирования:

О.Л. Носарева, Е.А. Степовая «Роль окислительной модификации белков в регуляции и реализации клеточной гибели лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза глутатиона при окислительном стрессе» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 671-676. doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615

© Носарева О.Л., Степовая Е.А., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.L. Nosareva, E.A. Stepovaya "Role of oxidative modification of proteins in the regulation and realization of cell death of blood lymphocytes under the conditions of blocking glutathione synthesis under oxidative stress", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 671-676.
doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615

© Nosareva O.L., Stepovaya E.A., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ROO-16615

ют об участии компонентов системы глутатиона в обратимой и необратимой окислительной модификации протеинов, редокс-регуляции и реализации апоптоза лимфоцитов крови. Таким образом, изменение редокс-гомеостаза с помощью глутатионилирования и карбонилирования белков клеток представляет собой один из персонафицированных механизмов управления апоптозом.

Ключевые слова: лимфоциты крови, редокс-статус клетки, апоптоз, система глутатиона, окислительная модификация белков, буютионинсульфоксимин

ROLE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN THE REGULATION AND REALIZATION OF CELL DEATH OF BLOOD LYMPHOCYTES UNDER THE CONDITIONS OF BLOCKING GLUTATHIONE SYNTHESIS UNDER OXIDATIVE STRESS

Nosareva O.L., Stepovaya E.A.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Lymphocytes are key cells in inflammation. The realization of inflammation accompanied by the development of oxidative stress depends on metabolic processes occurring in blood lymphocytes. Experimental studies of molecular control of the redox status and apoptotic death of blood lymphocytes are relevant to study the role of lymphocytes in the pathogenesis of inflammation. The glutathione system plays a leading role in maintaining the redox status and oxidative modification of blood lymphocyte proteins. The study of molecular mechanisms of oxidative modification of proteins under the conditions of blocking glutathione synthesis is the basis for the targeting control of lymphocyte apoptosis. Inhibitory analysis is a molecular approach in experimental science used to study cellular metabolism by targeting specific stages of biochemical processes. The aim of the research was to determine the role of oxidative protein modification in redox regulation and cell death of blood lymphocytes when glutathione synthesis is inhibited during oxidative stress. The effect of exposure to the *de novo* glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine at a final concentration of 1 mM on the state of the glutathione system was studied in the experiment: content of reduced and oxidized glutathione, activity of glutathione reductase and glutathione peroxidase; on oxidative stress parameters: concentration of hydroxyl radical, reactive oxygen species, free SH-groups of proteins; on reversible and irreversible oxidative modification of proteins: content of glutathione bound to proteins, carbonyl derivatives of proteins, oxidized tryptophan and bityrosine; on realization and regulation of apoptotic death type: the number of annexin V⁺ cells and caspase-3 activity in blood lymphocytes. Blocking of *de novo* glutathione synthesis in blood lymphocytes was accompanied by the formation of oxidative stress, imbalance of glutathione system, changes in oxidative modification of proteins associated with the activation of apoptosis realization and completion. The obtained results indicate the participation of glutathione system components in reversible and irreversible oxidative modification of proteins, redox regulation and realization of apoptosis of blood lymphocytes. Therefore, modifying redox homeostasis through glutathionylation and carbonylation of cell proteins is a personalized apoptosis control mechanism.

Keywords: blood lymphocytes, cell redox-status, apoptosis, glutathione system, oxidative protein modification, buthionine sulfoximine

Введение

Лимфоциты крови являются ключевыми клетками в реализации срабатывания иммунной защиты и процессов воспаления в организме. Нарушение метаболизма иммунно-компетентных клеток способствует не только снижению защитной функции всего организма, но и дисрегуляции процессов гибели клеток. Все это может приводить к формированию ряда заболеваний, например: онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, дегенеративных забо-

леваний нервной и соединительной ткани, сопряженных с развитием воспаления [12, 14, 15]. Важное значение в реализации функций лимфоцитов имеет редокс-статус клеток [3, 14]. Изменение окислительно-восстановительного профиля белков лимфоцитов крови способствует их вовлечению в процесс инициации и реализации воспаления. Все большую актуальность приобретают исследования, посвященные участию окислительной модификации белков в реализации ключевых процессов в клетках, в том числе

апоптоза. Таким образом, целью исследования явилось установление роли окислительной модификации белков в редокс-регуляции и реализации клеточной гибели лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза глутатиона при окислительном стрессе.

Материалы и методы

Для постановки эксперимента использовали лимфоциты, выделенные из фракции мононуклеарных лейкоцитов крови у здоровых лиц (11 мужчин и 12 женщин в возрасте от 20 до 45 лет, исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России протокол № 4267 от 21.09.2015 г.). Для процедуры взятия крови были использованы вакутейнеры Becton Dickinson Vacutainer™ (США) с антикоагулянтом гепарином натрия (25 Ед/мл). Выделение мононуклеарных лейкоцитов из венозной крови проводилось с соблюдением стерильных условий методом центрифугирования на градиенте плотности Ficoll-Paque (Sigma-Aldrich, США) ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) с последующим отделением лимфоцитов на градиенте плотности Перколл (Sigma-Aldrich, США) ($\rho = 1,130 \text{ г/см}^3$). Для постановки эксперимента использовали клетки, среди которых было не менее 95% жизнеспособных. Жизнеспособность лимфоцитов крови определяли с использованием красителя 0,4%-ного раствора трипанового синего (Serva, США).

Для оценки влияния бутионинсульфоксими на на систему глутатиона, окислительную модификацию белков, регуляцию и реализацию клеточной гибели лимфоциты крови инкубировали в полной питательной среде, включающую: 90% RPMI-1640 (АО «Вектор-Бест», Россия), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), подвергнутой инактивации в течение 30 минут при температуре 56 °С, 2 мМ Нерес (Flow, Великобритания), гентамицина (100 мкг/мл) (KRKA, Словения), L-глутамина (0,3 мг/мл) (АО «Вектор-Бест», Россия); в 5%-й влажной атмосфере CO_2 в течение 18 ч при 37 °С при добавлении ингибитора ключевого фермента синтеза глутатиона — γ -глутамилцистеинсинтетазы — бутионинсульфоксими (BSO) (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 1 мМ [9].

По окончании времени инкубации лимфоциты подвергали процедуре отмывания от среды инкубирования посредством 0,01 М раствора натрий-фосфатного буфера (рН = 7,4) (Amresco, США). Оценка состояния системы глутатиона, содержания свободных SH-групп белков и глутатиона, связанного с белками, проводилась после предварительной депротенинизации лизата лимфоцитов с помощью 5%-ного раствора сульфосалициловой кислоты. Для определения

содержания карбонильных производных белков, битирозина, окисленного триптофана и активности каспазы-3 лимфоциты лизировали с помощью 1%-ного раствора тритона X-100 (PanReac, Испания) при 0 °С.

Методом проточной цитометрии (цитометр (FACS Canto™ II, Becton Dickinson, США) и программное обеспечение FACSDiva Version 6.1.3 (Becton Dickinson, США)) определяли: содержание активных форм кислорода (АФК) по способности взаимодействия 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетата (Sigma-Aldrich, США) с липидными пероксидами и H_2O_2 [7]; число апоптотных лимфоцитов оценивали с использованием FITC-меченного аннексина V и пропидия йодида (PI) согласно протоколу фирмы-производителя (ANNEXIN V FITC Kit, TREVIGEN, США).

Спектрофотометрическим методом (спектрофотометр СФ-2000-02 (ООО «ОКБ Спектр», Россия)) определяли: внутриклеточную концентрацию ОН-радикала по его способности в опсонизированных клетках зимозаном (Sigma-Aldrich, США) разрушать модельный субстрат — 2-дезоксид-рибозу (Sigma-Aldrich, США) [11]; содержание восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) — посредством каталитической рециркуляции и блокирования SH-групп трипептида 2-винилпиридином (Wako, Япония) с последующим взаимодействием GSH с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой (Sigma-Aldrich, США) и образованием продукта реакции с максимумом поглощения при 412 нм [8], далее рассчитывали величину редокс-статуса клетки путем вычисления отношения GSH к GSSG; концентрацию свободных SH-групп белков — по способности их реагирования с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой [4]; содержание глутатиона, связанного с протеинами — после предварительного его высвобождения из соединения с белками с помощью 1%-ного раствора NaBH_4 (Sigma-Aldrich, США) [4]; активность глутатионредуктазы (EC 1.8.1.7) — по НАДФН-зависимому восстановлению GSSG (Sigma-Aldrich, США) и последующем взаимодействии GSH с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой [13]; активность глутатионпероксидазы (EC 1.11.1.9) — по способности взаимодействия субстрата GSH (Sigma-Aldrich, США) с гидропероксидом трет-бутила (Sigma-Aldrich, США) [2].

Спектрофлуориметрическим методом (спектрофлуориметр CM 2203 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь)) определяли: содержание окисленного триптофана — при длине волны возбуждения 295 нм и длине волны испускания 325 нм, а флуоресценцию битирозина — при длине волны возбуждения 325 нм и длине волны испускания 415 нм [1, 6]; активность каспазы-3 (EC 3.4.22.56) пу-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА, ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА, ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И АПОПТОЗА В УСЛОВИЯХ БЛОКИРОВАНИЯ СИНТЕЗА ГЛУТАТИОНА БУТИОНИНСУЛЬФОКСИМИНОМ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONTENT OF REACTIVE OXYGEN FORMS, PARAMETERS OF GLUTATHIONE SYSTEM, OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND APOPTOSIS UNDER THE CONDITIONS OF BLOCKING GLUTATHIONE SYNTHESIS BY BUTHIONINE SULFOXIMINE IN BLOOD LYMPHOCYTES, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Parameters	Условия инкубирования лимфоцитов крови Conditions of incubation of blood lymphocytes	
	Лимфоциты интактные Intact lymphocytes	Лимфоциты + BSO Lymphocytes + BSO
ОН-радикал, нмоль/мг белка OH-radical, nmol/mg protein	46,165 (36,305-55,040)	161,610 (148,720-184,620) p < 0,000379
АФК, у. е. ROS, c. u.	0,105 (0,099-0,122)	0,194 (0,167-0,203) p < 0,003948
GSH, нмоль/мг белка GSH, nmol/mg protein	0,747 (0,741-0,880)	0,238 (0,194-0,315) p < 0,001946
GSSG, нмоль/мг белка GSSG, nmol/mg protein	0,110 (0,099-0,114)	0,175 (0,069-0,223) p = 0,438579
GSH/GSSG	7,165 (6,520-8,000)	1,645 (1,275-3,035) p < 0,001946
Глутатионредуктаза, нмоль/мин × мг белка Glutathione reductase, nmol/min × mg protein	312,80 (287,08-321,70)	76,30 (69,79-79,45) p < 0,001745
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин × мг белка Glutathione peroxidase, μmol/min × mg protein	5,680 (5,055-6,995)	5,585 (4,065-6,970) p = 0,599511
Свободные SH-групп белков, нмоль/мг белка Free SH-group proteins, nmol/mg protein	2,843 (1,792-2,940)	0,243 (0,197-0,365) p < 0,003948
Глутатион, связанный с белками, нмоль/мг белка Glutathione bound to proteins, nmol/mg protein	0,050 (0,040-0,062)	0,075 (0,062-0,092) p < 0,030640
Карбонилированные производные белков, нмоль/мг белка Protein carbonyl derivatives, nmol/mg protein	0,149 (0,142-0,151)	0,326 (0,309-0,332) p < 0,003948
Окисленный триптофан, у. е./мг белка Oxidized tryptophan c. u./mg protein	2,307 (2,155-2,339)	1,823 (1,792-2,710) p = 0,194852
Битирозин, у. е./мг белка Bityrosine, c. u. /mg protein	0,132 (0,127-0,198)	0,152 (0,132-0,169) p = 0,953011
Аннексин-V⁺ клетки, % Annexin V ⁺ cells, %	23,115 (21,900-24,500)	42,200 (29,600-45,000) p < 0,006170
Каспаза-3, пмоль/мин × мг белка Caspase-3, pmol/min × mg protein	108,440 (103,482-112,662)	133,870 (130,544-150,230) p < 0,003948

Примечание. АФК – активные формы кислорода; GSH – восстановленный глутатион; GSSG – окисленный глутатион; BSO – бутионинсульфоксимин; p – уровень значимости различий по сравнению с группой «лимфоциты интактные».

Note. ROS, reactive oxygen species; GSH, Reduced glutathione; GSSG, Oxidized glutathione; BSO, buthionine sulfoximine; p, significance level of the differences as compared to the intact lymphocytes group.

тем гидролиза субстрата N-ацетил-(Асп-Глу-Вал-Асп)-7-амино-4-метилкумарина (Sigma-Aldrich, США) с образованием флюоресцирующего продукта — амино-4-метилкумарина при длине волны возбуждения 380 нм и длине волны испускания 430–460 нм [5, 10].

Спектрофотометрически на микропланшетном ридере Multiscan EX (Thermo LabSystems, Финляндия) при длине волны 450 нм определяли содержание карбонильных производных белков по реакции взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином методом иммунно-ферментного анализа согласно протоколу фирмы-производителя (Immundiagnostik AG, Германия) набором Carbonyl Proteine ELISA Kit.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью программы Statistica 13.0. Используя критерий Шапиро–Уилка, проверяли нормальность распределения показателей. Полученные данные выражали в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для оценки значимости различий независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для определения взаимосвязей между показателями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В лимфоцитах крови воздействие BSO сопровождалось значимым снижением содержания GSH в 3,14 раза ($p < 0,05$) относительно показателя в интактных клетках (табл. 1). Снижение восстановленной формы тиола в лимфоцитах крови в условиях воздействия ингибитора ключевого фермента синтеза GSH — γ -глутамилцистеинсинтетазы вызвало формирование окислительного стресса, который характеризовался значимым увеличением концентрации ОН-радикала в 3,50 раза ($p < 0,05$), АФК в 1,85 раза ($p < 0,05$), а также снижением величины отношения GSH/GSSG в 4,34 раза ($p < 0,05$), на фоне сопоставимого значения содержания GSSG относительно показателей в интактных клетках (табл. 1). При этом активность глутатионредуктазы в лимфоцитах крови в условиях воздействия BSO была значимо снижена в 4,10 раза ($p < 0,05$) на фоне сопоставимой активности глутатионпероксидазы относительно результатов в интактных клетках (табл. 1). Таким образом, со стороны системы глутатиона в условиях блокирования синтеза GSH *de novo* возникал дисбаланс. Это, в свою очередь, способствовало повреждающему действию свободных радикалов кислорода на молекулы клеток, вызывая в том числе окислительную модификацию белков. В условиях проведенного эксперимента (блокирование синтеза GSH сопровождающееся сниженной активно-

стью глутатионредуктазы) содержание восстановленной формы тиола в клетке было недостаточным для выполнения функции антиоксидантной защиты. В этом случае зафиксированное нами значимое снижение концентрации свободных SH-групп протеинов в 11,87 раза ($p < 0,05$) относительно показателя интактных клеток свидетельствует об участии белковых остатков цистеина в качестве акцепторов токсичных свободных радикалов кислорода (табл. 1). В этих условиях происходила активация как обратимой, так и необратимой окислительной модификации белков, которая выражалась в значимом увеличении концентрации глутатиона, связанного с белками, в 1,6 раза ($p < 0,05$) и карбонилированных производных белков в 2,19 раза ($p < 0,05$) на фоне сопоставимого значения содержания битирозина и окисленного триптофана относительно показателей в интактных клетках (табл. 1). При оценке выживаемости лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза GSH *de novo* было установлено значимое увеличение числа аннексин V⁺ клеток в 1,83 раза ($p < 0,05$) и активности каспазы-3 в 1,23 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в интактных клетках (табл. 1).

Выполненный нами корреляционный анализ полученных результатов в лимфоцитах крови в условиях воздействия ингибитора ключевого фермента синтеза GSH позволил установить положительные взаимосвязи между концентрацией АФК и активностью каспазы-3 ($r = +0,829$; $p < 0,05$), содержанием битирозина и числом аннексин V⁺ клеток ($r = +0,900$; $p < 0,05$), активностью глутатионредуктазы и содержанием АФК ($r = +0,829$; $p < 0,05$). Это указывает на вклад низкой активности глутатионредуктазы в формирование окислительного стресса, редокс-зависимую природу срабатывания эффекторной каспазы-3 и участие окислительно-модифицированных белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза GSH *de novo*.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное: окислительно-модифицированные белки выступают потенциальными мишенями для молекулярного редокс-управления клеточной гибелью лимфоцитов крови в условиях окислительного стресса, в том числе при развитии процесса воспаления. Компоненты системы глутатиона представляют собой молекулярные инструменты для управления процессом гибели лимфоцитов крови при формировании патологических процессов.

Финансирование

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Список литературы / References

1. Бекман Э.М., Баранова О.А., Губарева Е.В., Шуленина Л.В., Москвина С.Н., Данилогорская Ю.А., Азизова О.А. Оценка устойчивости к оксидативному стрессу плазмы крови по уровню окисляемости белков и липидов при металлкатализируемом окислении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006. Т. 142, № 9. С. 268-272. [Bekman E.M., Baranova O.A., Gubareva E.V., Shuleniina L.V., Moskvina S.N., Danilogorskaja Ju.A., Azizova O.A. Assessment of stability to an oksidativny stress of plasma of blood on level of oxidability of proteins and lipids at metallkataliziruyemy oxidation. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2006, Vol. 142, no. 9, pp. 268-272. (In Russ.)]
2. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика, 1998. Т. 2. 656 с. [Karpishchenko A.I. Medical laboratory techniques]. St. Petersburg: Intermedika, 1998, Vol. 2. 656 p.
3. Носарева О.Л., Степовая Е.А., Шахристов Е.В., Алексеева О.Н., Кузьменко Д.И., Садыкова А.А., Новицкий В.В. Роль редокс-статуса и окислительной модификации белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови человека в норме и при экспериментальном окислительном стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2019. Т. 105, № 3. С. 327-338. [Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Alekseeva O.N., Kuzmenko D.I., Sadykova A.A., Novitsky V.V. The Role of redox status and oxidative modification of proteins in implementing apoptosis in human blood lymphocytes in norm and under experimental oxidative stress. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* = *Russian Journal of Physiology*, 2019, Vol. 105, no. 3, pp. 327-338. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0869813919030063.
4. Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B., Leinbach E.D., Berlin R.D. Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes. *J. Cell Biol.*, 1978, Vol. 76, no. 2, pp. 439-447.
5. Cohen G.M. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem. J.*, 1997, Vol. 326, pp. 1-16.
6. Davies K.J. Protein damage and degradation by oxygen radicals. 1. General aspects. *J. Biol. Chem.*, 1987, Vol. 262, pp. 9895-9901.
7. Halliwell B., Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br. J. Pharmacol.*, 2004, Vol. 142, no. 2, pp. 231-255.
8. Kojima S., Nakayama K., Ishida H. Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. *J. Radiat. Res.*, 2004, Vol. 45, no. 1, pp. 33-39.
9. Laragione T., Bonetto V., Casoni F., Massignan T., Bianchi G., Gianazza E., Ghezzi P. Redox regulation of surface protein thiols: identification of integrin-4 as a molecular target by using redox proteomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, Vol. 100, no. 25, pp. 14737-14741. doi: 10.1073/pnas.2434516100.
10. Nicholson D.W. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death and Differ.*, 1999, Vol. 6, pp. 1028-1042.
11. Thom S.R., Elbuen M.E. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1991, Vol. 10, no. 6, pp. 413-426.
12. Todosenko N., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Yurova K., Bograya M., Beletskaya M., Vulf M., Mikhailova L., Minchenko A., Soroko I., Khlusov I., Litvinova L. Adipocyte- and monocyte-mediated vicious circle of inflammation and obesity (review of cellular and molecular mechanisms). *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 15, 12259. doi: 10.3390/ijms241512259.
13. Worthington D.J., Rosemeyer M.A. Glutathione reductase from human erythrocytes. Catalytic properties and aggregation. *Eur. J. Biochem.*, 1976, Vol. 67, no. 1, pp. 231-238.
14. Zhang Z., Zhao L., Zhou X., Meng X., Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 13, 1098725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1098725.
15. Zhou J., Zhu Z., Bai C., Sun H., Wang X. Proteomic profiling of lymphocytes in autoimmunity, inflammation and cancer. *J. Transl. Med.*, 2014, Vol. 12, 6. doi: 10.1186/1479-5876-12-6.

Авторы:

Носарева О.Л. — д.м.н., доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Степовая Е.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Authors:

Nosareva O.L., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of Department of Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Stepovaya E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of Department of Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 21.03.2024

Отправлена на доработку 23.03.2024

Принята к печати 26.03.2024

Received 21.03.2024

Revision received 23.03.2024

Accepted 26.03.2024