

## **ФЕРМЕНТАТИВНІ СИСТЕМИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО КАТАБОЛІЗМУ ЕНДОГЕННИХ АЛЬДЕГІДІВ У СЕРЦІ ПРИ ОКСИДАТИВНОМУ СТРЕСІ**

Швец В.М.

*Запорізький державний медичний університет  
61600, Україна, Запоріжжя, пл. Маяковського, 26А*

talazap@i.ua

В огляді наведено дані про можливі шляхи утворення та утилізації ендogenous альдегідів у клітині, а також про механізми прояву їх токсичної дії. Показано, що процес вільнорадикального окиснення поліненасичених жирних кислот є основним джерелом ендogenous альдегідів. Найбільша частка альдегідів, що синтезуються в клітині, припадає на 4-гідрокси-2,3-ноненаль, що утворюється з лінолевої кислоти. Альдегіди здатні взаємодіяти з білками та нуклеїновими кислотами, змінюючи при цьому їх функціональні властивості. В утилізації альдегідів беруть участь: альдозоредуктаза, альдегіддегідрогеназа, альдегідредуктаза й глутатіон-S-трансфераза. Стан процесів утилізації альдегідів має модулюючий вплив на характер реалізації пошкоджуючої дії вільних радикалів на клітини. За умов посилення радикалоутворення, адекватна стимуляція цих процесів може бути причиною підвищення резистентності клітин до пошкоджуючої дії оксидативного стресу.

*Ключові слова: альдегіди, серце, оксидативний стрес, глутатіонтрансфераза, альдозоредуктаза, альдегідредуктаза, альдегіддегідрогеназа.*

## **ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАТАБОЛИЗМА ЭНДОГЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ В СЕРДЦЕ ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ**

Швец В.Н

*Запорожский государственный медицинский университет  
61600, Украина, Запорожье, пл. Маяковского, 26А*

talazap@i.ua

В обзоре приводятся данные о возможных путях образования и утилизации эндогенных альдегидов в клетке, а также о механизмах проявления их токсического действия. Показано, что процесс свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот является основным источником эндогенных альдегидов. Наибольшая часть альдегидов, образующихся в клетке, приходится на 4-гидрокси-2,3-ноненаль, который образуется из линолевой кислоты. Альдегиды способны взаимодействовать с белками и нуклеиновыми кислотами, изменяя при этом их функциональные особенности. В утилизации альдегидов принимают участие: альдозоредуктаза, альдегиддегидрогеназа, альдегидредуктаза и глутатион-S-трансфераза. Состояние процессов утилизации альдегидов оказывает модулирующее воздействие на характер реализации повреждающего действия свободных радикалов на клетки. В условиях усиления радикалообразования, адекватная стимуляция данных процессов может быть причиной повышения резистентности клеток к повреждающему действию оксидативного стресса.

*Ключевые слова: альдегиды, сердце, оксидативный стресс, глутатионтрансфераза, альдозоредуктаза, альдегидредуктаза, альдегиддегидрогеназа.*

## **THE ENZYMATIC SYSTEMS OF ENDOGENOUS ALDEHYDES INTERCELLULAR CATABOLISM IN THE HEART UNDER OXIDATIVE STRESS**

Shvets' V.M.

*Zaporizhzhya State Medical University,  
61600, Ukraine, Zaporizhzhya, Mayakovsky Ave. 26A*

talazap@i.ua

The review provides data of possible endogenous aldehydes ways of formation and utilization, and mechanisms of their cytotoxic effect. It is shown that the major source of endogenous aldehydes is the free radical oxidation of polyunsaturated fatty acids. The biggest part of aldehydes, which are generated in the cell, falls on 4-hydroxy-2,3-nonenal synthesized from linoleic acid. Malonic dialdehyde is a more widely spread aldehyde. It generates in the cells in the process of lipid peroxidation and plays an important role in the alteration of cells under oxidative stress. Arachidonic acid is its precursor. Acid can also form 2-hydroxypentanal, glyoxal and 2-hydroxy-4-decenal. The aldehydes are capable to react with

proteins and nucleic acids, thus altering their functional properties. The basis of the free radical metabolism products damaging effect is the property to cause a covalent modification of macromolecules and the ability to change the structure of biological membranes. Cytotoxic and genotoxic effect of aldehydes, formed during their metabolism, can greatly enhance this effect. Endogenous aldehydes are subjected to different redox transformations and due to this the correlation between the speed of their generation and utilization can determine the efficiency of intracellular signaling pathway and the degree of the oxidative stress damaging effects manifestation. Aldose reductase, aldehyde dehydrogenase, aldehyde reductase and glutathione-S-transferase participate in aldehydes utilization.

The way, associated with the glutathione transferase reaction, takes the especial place in the catabolism of aldehydes. The nucleophilic attack of glutathione with various electrophilic molecules (including aldehydes) occurs with the participation of glutathione transferase. Glutathione transferase have an unequal facility with aldehydes. They catalyze the conversion of hydroxyalkenali the fastest.

Myocardial glutathione transferase have a specific intracellular distribution. They are present in sarcoplasm in large quantity, however some of them are localized in the mitochondria. They exhibit high catalytic activity at neutral and acidic reaction of the medium (pH= 6,9 ). Glutathione conjugates of aldehydes appear as their competitive inhibitor.

Myocardial glutathione transferase is inclined to induction. Aldehydes and certain xenobiotics act as it inducers. It was shown that the induction of isoenzyme GST- A1 in the heart is influenced by 4-hydroxynonenal that stimulates the expression of its genes.

The most part of generated glutathione conjugates extracts from the myocardial cells. However, a certain number of them are subjected to additional enzymatic recovery under aldose reductase. Not only the presence of glutathione conjugates of aliphatic aldehydes in myocardium, but also their restored derivatives, including a 1,4-dihydroxynonen can be the conformation of that. The recovery of glutathione conjugate improves the efficiency of endogenous aldehydes utilization. It is due to the prevention of spontaneous intracellular conjugate decay and the release of cytotoxic carbonyl products. The glutathione transferase reaction is the main route of aldehydes catabolism in the heart. The data of experimental studies on the transformation of 4-hydroxynonenal in the heart is the evidence of that. For this reason, glutathione transferase plays a special role (among the other enzymes of aldehyde utilization) in myocardial protection from the free radical damage.

Another way of aldehydes catabolism, that plays a great role in the heart, is their recovery in the aldehyde reductase reaction. The corresponding alcohol appears as a product of their recovery. The significance of this metabolic pathway is greatly increased in terms of endogenous aldehydes utilization inhibition in the glutathione transferase reaction.

Aldose reductase and aldehyde reductase are widely spread among the enzymes that catalyze the aldehyde recovery in cells.

Aldose reductase have a monomer structure of molecule. A hydrophobic area is a part of its active center. It provides the substrate binding. One of the active center functional groups is the cysteine remnant. Its oxidation contribute to the activation of the enzyme. ROS (hydrogen peroxide) and AFA (peroxynitrite) can be used as the biological oxidants. Recovered pyridine coenzymes (NADP and NAD) are the coenzymes of aldose reductase. However, the enzyme shows greater affinity for NADPH.

Aldose reductase shows broad specificity for hydrophobic and hydrophilic aldehydes as substrates. In addition, they have the ability to restore glutathione conjugates of aldehydes. Moreover, the affinity of the myocardial enzyme for the glutathione conjugates is higher than to the free aldehydes. The presence of the specific domain, enriched with tryptophan and serine remnants in the N-terminus of the polypeptide chain, is the reason of that. The presence of this domain allows an efficient binding of an aldose reductase active center with a cysteine remnant of aldehyde glutathione conjugate.

Aldehyde reductase differ from aldose reductase in structure and properties. There are two types of this enzymes:

- aldehyde reductase type I, which uses a restored NADP as a coenzyme;
- aldehyde reductase type II, which uses a recovered NADP and NAD as a coenzyme. However, it shows higher affinity to NADPH.

Both types of enzymes catalyze the reaction of aliphatic aldehydes restoration, showing greater affinity for their unsaturated representatives.

Another way of endogenous aldehyde utilization in the heart is the way, associated with their oxidation to the corresponding carboxylic acids in the aldehyde dehydrogenase reaction. Subsequently, the reaction

products are able to be involved in the process of beta-oxidation in mitochondria and to be used as an oxidation substrate.

Today we know about three classes of aldehyde dehydrogenase, which differ in intracellular localization, as well as substrate and coenzyme specificity. Depending on coenzyme specificity they are divided into NAD<sup>+</sup> - and NADP<sup>+</sup> - dependent enzymes.

Aldehyde dehydrogenase are widely spread in cells compartments, in mitochondria. In addition, they are associated with microsomes. Certain classes of aldehyde gene expression is controlled by the HIF-1 factor. This leads to increasing of the oxidative catabolism of aldehydes value under the tissue hypoxia condition.

As glutathione transferase, aldehyde reductase and aldehyde dehydrogenase ensure the utilization of cytotoxic carbonic products of metabolism, they acts as a cell protective factors against oxidative stress. According to experimental studies, in conditions, accompanied by an increase of free radical processes in the heart intensity (heart failure, ischemia and reperfusion), the number of 4-hydroxynal and malonic dialdehyde, adducts of 4-hydroxynonal with proteins, and 1,4-dihydroxynonen as the product of its recovery, rises.

Arrised developments are accompanied by the restriction of mitochondrial aldehyde dehydrogenase isoenzyme activity. Moreover, its aimed activation reduces the hearts ischemic lesion area.

Figuring out the value of endogenous aldehydes recycling enzymes in cells protection from free radical damage allowed to form an idea of the promising approaches, associated with the directed activation and induction of their synthesis, in treatment and prevention of a variety of external diseases, which pathogenesis is associated with the occurrence of oxidative stress.

*Key words: aldehydes, heart, oxidative stress, glutathione transferase, aldose reductase, aldehyde reductase, aldehyde dehydrogenase.*

Особливе місце серед карбонільних сполук, що утворюються в процесі вільнорадикального окиснення ліпідів, займають аліфатичні альдегіди [1]. Ці метаболіти відіграють значну роль у регуляції обміну речовин [2] і модуляції внутрішньоклітинного сигнального шляху.

У процесах мікросомального окиснення, тканинного дихання, а також у ферментативних реакціях, що каталізуються флавіновими дегідрогеназами [3], постійно утворюються вільнорадикальні продукти метаболізму (активні форми кисню). Вони беруть участь у регуляції функціонального стану клітин [4] та обміну речовин. Разом з тим, вони відіграють значну роль у реалізації пошкоджуючого ефекту оксидативного стресу на клітину [5].

Метою цього огляду є аналіз даних про можливі шляхи утворення та утилізації ендогенних альдегідів у клітині, а також про механізми прояву їх токсичної дії.

Різні метаболічні шляхи здійснюють неоднаковий внесок у формування пулу ендогенних альдегідів. Найпотужнішим джерелом ендогенних альдегідів в організмі людини є процес перекисного окиснення мембранних ліпідів. Цей процес протікає без участі ферментів і пов'язаний із перетворенням вільних радикалів ліпідів. Він постійно відбувається у клітинах. Однак при певних фізіологічних умовах, а також деяких патологічних процесах його швидкість значно збільшується. При цьому збільшується й утворення карбонільних продуктів ПОЛ, серед яких особливе значення мають ендогенні альдегіди.

Найбільша частка альдегідів, що синтезуються в клітині, припадає на 4-гідрокси-2,3-ноненаль, що утворюється з лінолевої кислоти.

Як ще один розповсюджений альдегід, що утворюється у клітинах у процесі ПОЛ і відіграє важливу роль в альтерації клітин при оксидативному стресі, виступає малоновий діальдегід. Його попередником є арахідонова кислота, з якої також можуть утворюватися 2-гідроксигептаналь, гліоксаль та 2-гідрокси-4-деценаль [6].

Основою пошкоджуючої дії вільнорадикальних продуктів метаболізму є властивість викликати ковалентну модифікацію макромолекул і можливість змінювати структуру біологічних мембран [7]. Цитотоксичний і генотоксичний вплив альдегідів, що утворюються в процесі їх метаболізму [8], можуть значно підсилювати цей ефект.

Ендогенні альдегіди піддаються різним окисно-відновним перетворенням і у зв'язку з цим співвідношення між швидкостями їх утворення й утилізації може визначати ефективність реалізації внутрішньоклітинного сигнального шляху, а також ступінь прояву пошкоджуючих ефектів оксидативного стресу.

Якщо стимуляція процесу радикалоутворення в клітинах не компенсується збільшенням швидкості утилізації альдегідів, що там утворюються, то виникають умови для підсилення прояву пошкоджуючої дії вільних радикалів на клітинні мембрани. Це може призвести до ініціації апоптозу [9] та альтерації клітин [10].

Згідно з існуючим сьогодні уявленням, до ферментів катаболізму ендогенних альдегідів відносяться представники родини альдегіддегідрогеназ [КФ 1.2.1.3; 1.2.1.4], альдегідоредуктаз [КФ 1.1.1.1] та глутатіонотрансфераз [КФ 2.5.1.18] [11-22] (рис. 1).

Особливе положення в катаболізмі альдегідів займає шлях, пов'язаний з їх перетворенням в глутатіонотрансферазній реакції [23, 24]. За участі глутатіонотрансферази відбувається нуклеофільна атака глутатіону різноманітними електрофільними молекулами, до числа яких відносяться і альдегіди [25-28]. Глутатіонотрансферази мають неоднакову спорідненість до альдегідів [29]. Найшвидше вони каталізують перетворення гідроксиалкеналів [19, 22, 30].

Глутатіонотрансферази міокарда мають характерне внутрішньоклітинне розподілення. У значних кількостях вони присутні в саркоплазмі. Однак певна їх частина локалізується в мітохондріях [16, 19, 31].

Глутатіонотрансферази міокарда являють собою димери. Вони проявляють високу каталітичну активність при нейтральній і слабокислій реакції середовища (рН = 6,9). Як їхній конкурентніший інгібітор виступають продукти реакції – глутатіонові кон'югати альдегідів.

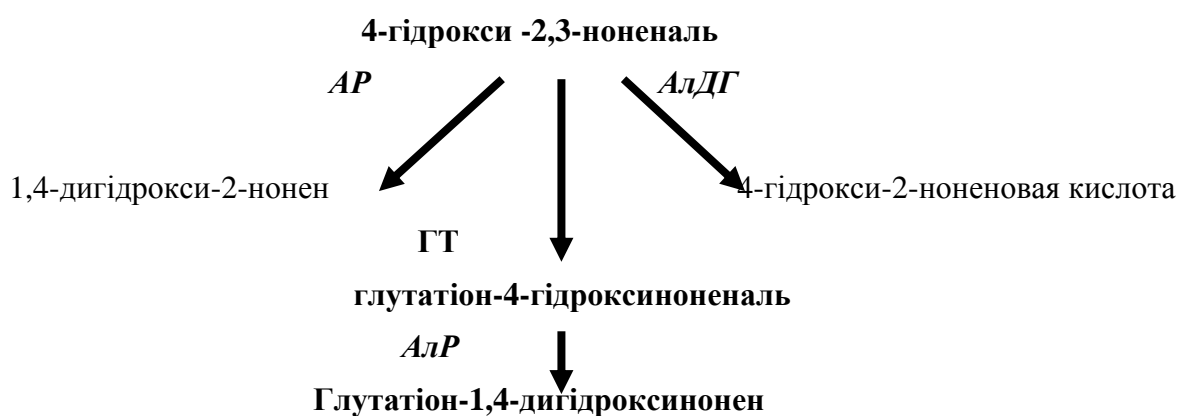


Рис.1 Основні шляхи катаболізму 4-гідроксиноненала в клітинах

Примітка. AP – альдегідредуктази (альдозоредуктаза), АДГ – альдегіддегідрогеназа, GT – глутатіонотрансферази, АлР – альдозоредуктаза.

Глутатіонові кон'югати після їх утворення або негайно екскретуються з міокардіальної клітини, або піддаються в ній додатковим ферментативним перетворенням, що і захищає глутатіонотрансферази від інгібування. Властивостями їх неконкурентного інгібітора володіють альдегіди, як субстрати ензиму [32].

Глутатіонотрансфераза міокарда схильна до індукції. Як її індуктори виступають альдегіди [33, 34] і деякі ксенобіотики [35-37]. Було показано, зокрема, що індукція ізоферменту GST – A1 в серці відбувається під впливом 4-гідроксиноненала, який стимулює експресію його гена [34].

Як зазначалося раніше, глутатіонові кон'югати, що утворилися, переважно екскретуються з міокардіальних клітин. Однак певна їх кількість піддається додатковому ферментативному відновленню під дією альдозоредуктаз [26, 38]. Підтвердженням цього може служити

присутність в міокарді не тільки глутатіонових кон'югатів аліфатичних альдегідів, але і їх відновлених похідних і, в тому числі 1,4-дигідроксінонена [39, 40].

Відновлення глутатіонового кон'югату підвищує ефективність утилізації ендогенних альдегідів. Причиною того, попередження спонтанного внутрішньоклітинного розпаду кон'югату і, відповідно, звільнення цитотоксичного карбонільного продукту [27, 41].

Глутатіонтрансферазна реакція є переважним шляхом катаболізму альдегідів у серці, про що свідчать дані експериментальних досліджень про перетворення в ньому 4-гідроксіноненала [23]. З цієї причини глутатіонтрансферазі відводиться особлива роль серед інших ферментів утилізації альдегідів у захисті міокарда від вільнорадикального ушкодження [23].

Іншим шляхом катаболізму альдегідів, що відіграє важливе значення в серці, є їх відновлення в альдегідредуктазній реакції. Як продукт відновлення в ньому утворюються відповідні спирти. Значення цього метаболічного шляху значно зростає в умовах гальмування утилізації ендогенних альдегідів у глутатіонтрансферазній реакції [23]

Серед ферментів, які каталізують відновлення альдегідів у клітинах, широко розповсюджені альдозоредуктази і альдегідредуктази [42, 43].

Альдозоредуктази мають мономірну структуру молекули [44]. До складу їх активного центру входить гідрофобна ділянка, яка забезпечує зв'язування субстрату. Одна з функціональних груп активного центру представлена залишком цистеїну. Його окислення сприяє активації ензиму. Як фізіологічні окислювачі при цьому можуть використовуватися АФК (перекис водню) [12] і АФА (пероксинітрит) [45].

Коферменти альдозоредуктази являють собою відновлені піридинові коферменти (NADP і NAD) [46]. Разом з тим, фермент проявляє більшу спорідненість до NADPH [47].

Альдозоредуктази проявляють широку специфічність до гідрофобних і гідрофільних альдегідів, як субстратів [48]. Крім цього, вони мають властивість відновлювати глутатіонові кон'югати альдегідів. Причому, спорідненість ферменту міокарда до глутатіонових кон'югатів виявляється вищою, ніж до вільних альдегідів [38, 49]. Причиною цього є наявність на N-кінці поліпептидного ланцюга особливого домену, збагаченого залишками триптофану і серину. Присутність цього домену забезпечує ефективне зв'язування активного центру альдозоредуктази з цистеїновим залишком глутатіонового кон'югату альдегіду [50].

Альдегідредуктази відрізняються за будовою і властивостями від альдозоредуктаз [51]. Відомі два типи цих ензимів [52]:

- альдегідредуктаза I типу, яка використовує як кофермент відновлений NADP [44] ;
- альдегідредуктаза II типу, яка використовує як кофермент відновлені NADP і NAD. Однак більшу спорідненість проявляє стосовно NADPH [53].

Обидва типи ферментів каталізують реакцію відновлення аліфатичних альдегідів, проявляючи більшу спорідненість до їх ненасичених представників [24].

Зараз існують переконливі дані на користь того, що альдегіди виступають як важливий ендогенний фактор регуляції експресії генів альдегідредуктаз і альдозоредуктаз [54, 55].

Ще одним шляхом утилізації ендогенних альдегідів у серці є шлях, пов'язаний з їх окисленням у відповідні карбонові кислоти в альдегіддегідрогеназній реакції. Продукти реакції надалі здатні залучатися в процес бета-окислення в мітохондріях і, таким чином, використовуватися в них як субстрат окислення [56, 57].

На сьогодні описано три класи альдегіддегідрогеназ, які відрізняються за внутрішньоклітинною локалізацією, а також субстратною і коферментною специфічністю. Залежно від коферментної специфічності вони поділяються на NAD<sup>+</sup>- і NADP<sup>+</sup>-залежні ензими [58-62].

Альдегіддегідрогенази широко поширені в компартментах клітин. У значних кількостях вони присутні в мітохондріях. Крім цього, альдегіддегідрогенази знаходяться в асоційованій з мікосомами формі [58, 63, 64].

Експресія генів певних класів альдегіддегідрогеназ контролюється фактором HIF-1 [65]. Це зумовлює підвищення значення окисного шляху в катаболізмі альдегідів в умовах тканинної гіпоксії.

Через те, що глутатіонтрансферази, альдегідредуктази і альдегіддегідрогенази забезпечують утилізацію цитотоксичних карбонільних продуктів обміну, що утворюються при стимуляції вільнорадикальних процесів, вони виступають в ролі факторів захисту клітин від оксидативного стресу [23, 33, 34, 37, 48, 55, 66-75]. Згідно з даними експериментальних досліджень, при станах, що супроводжуються підвищенням інтенсивності вільнорадикальних процесів в серці (серцева недостатність, ішемія і реперфузія), в міокарді і крові зростає вміст 4-гідроксиноненала і малонового діальдегіду [39, 40, 47, 76-78], адуктів 4-гідроксиноненала з білками, а також 1,4-дигідрооксинанона, як продукту його відновлення [39, 40]. Виникаючі зрушення супроводжуються обмеженням активності мітохондріального ізоферменту альдегіддегідрогенази. Причому, його спрямована активація сприяє зменшенню площі вогнища ішемічного ураження у серці [66].

Згідно з даними Li Y. et al. (2005), обробка культури кардіоміоцитів 4-гідроксиноненалем призводить до різкого зниження їх життєздатності. При цьому в них різко зростає вміст аддуктів білків з 4-гідроксиноненалем. У той же час, індукція глутатіонтрансферази, шляхом внесення в середу культивування клітин 1,2-дитіол-3-тіону, зменшує прояв шкідливої дії альдегіду на кардіоміоцити. І навпаки, внесення в середовище культивування міокардіальних клітин сульфозалазину як інгібітора глутатіонтрансферази призводить до посилення їх пошкодження [23].

У літературі існують також відомості про важливу роль альдегідредуктази в захисті міокарда від його пошкодження при оксидативному стресі, що супроводжують розвиток ряду внутрішніх захворювань [29, 55, 74].

З'ясування значення ферментів утилізації ендogenous альдегідів у захисті клітин від вільнорадикального ушкодження дозволило сформулювати уявлення про перспективність підходу, пов'язаного зі спрямованою активацією і індукцією їх синтезу в лікуванні і профілактиці цілого ряду внутрішніх захворювань, патогенез яких пов'язаний з виникненням оксидативного стресу [37, 55, 66, 79-86].

Резюмуючи вищевикладене, можна дійти висновку, що мітохондрії відіграють велику роль в утворенні активних форм кисню та азоту, будучи при цьому їх основними джерелами в клітині. Ці продукти метаболізму виявляють важливе фізіологічне значення, виступаючи регуляторами обміну речовин і своєрідними месенждерами внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. З утворенням вільнорадикальних продуктів обміну в мітохондріях пов'язана ініціація ланцюгових вільнорадикальних процесів, які за певних умов зумовлюють формування оксидативного стресу. У кардіоміоцитах існують потужні захисні системи, наявність яких дозволяє обмежити прояви на них шкідливої дії оксидативного стресу. До їх числа відноситься антиоксидантна система, а також система ферментів, які каталізують реакції утилізації цитотоксичних карбонільних продуктів вільнорадикального окислення.

Під впливом різних факторів у міокардіальних клітинах може формуватися стан мітохондріальної дисфункції, наслідком якого стає зміна рівня їх енергетичного забезпечення. У результаті цього модулюється скорочувальна здатність і електрична активність міокарда. Подібні зрушення можуть виникати при фізіологічних станах (стрес, старіння, тощо) і патологічних процесах (ішемічна хвороба серця, кардіоміопатії, міокардити та ін) [87-91].

Зниження активності ензимів й зменшення їх вмісту в кардіоміоцитах виступає як один із факторів альтерації міокарда при цих захворюваннях. Разом з тим, за умов тимчасової “м’якої” ішемії, у серці виникають зсуви адаптивної спрямованості, пов’язані зі збільшенням рівня їх експресії й збільшенням активності, які в умовах подальшої вираженої ішемії забезпечують ефективний захист міокарда.

Питання внутрішньоклітинного катаболізму ендogenous альдегідів у серці є актуальним, адже одержана інформація дозволить більш детально сформулювати уявлення про патогенез багатьох захворювань, що супроводжуються тканинною гіпоксією, та запропонувати ефективні методи корекції стійкості організму до вільнорадикального окиснення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Free Radical / [Reinhechel T., Nack H., Lorenz S. et al.] // Free Radic. Res. – 1998. – Vol. 29. – P. 297-305.
2. Dianzani M.U. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE / M.U. Dianzani, G. Barrera, M. Parola // Acta Biochim. Pol. Med. – 1999. – Vol. 46. – P. 61-75.
3. Lenaz G. Expression of glutathione-S-transferase isozyme / G. Lenaz // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1366. – P. 53-67.
4. Allen R.G. Expression of rat aldehyde reductase AKR7A1 / R.G. Allen, M. Tresini // Free Radical. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 463-499.
5. Purification and properties of aldose and aldehyde reductase from EHS tumor cells / [Mecocci P., Fano G., Fulle S. et al.] // Free Radical. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, – P. 303-308.
6. Mlakar A. Previously unknown aldehydic lipid peroxidation compounds of arachidonic acid / A. Mlakar, G. Spiteller // Chem. Phys. Lipid. – 1996. – Vol. 79, №1. – P. 47 – 53.
7. Davies M.J. Differential role of 3H-1,2-dithiole-3thione-induced glutathione / M. J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean // Free Radical. Biol. Med. – 1999. – Vol. 27, – P. 1151-1163.
8. Esterbauer H. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / H. Esterbauer, R.J. Schaur, H. Zollner // Free Radical. Biol. Med. – 1991. – Vol. 11. – P. 81-128.
9. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / Anderson K.M., Seed T., Ou D., Harris J.E. // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol. 52. – P. 451-463.
10. Bauer V. Structure-activity relationships of 4-hydroxyalkenals / F. Bauer, V. Bauer // Gen. Physiol. Biophys. – 1999. – Vol. 18. – P. 7-14.
11. Esterbauer H. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions / H. Esterbauer, H. Zollner // Biochem. J. – 1985. – Vol. 28, №2. – P. 363–373.
12. Expression of glutathione-S-transferase isozyme in the SY5Y neuroblastoma cell line increases resistance to oxidative stress / [Xie C., Lovell M. A., Xiong S. et al.] // Free Radical. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, №1. – P. 73–81.
13. Expression of rat aldehyde reductase AKR7A1: influence of age and sex and tissue-specific inducibility / [Grant A., Staffas L., Mancowiz L. et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2001. – Vol. 62, №11. – P. 1511–1519.
14. Hartley D. P. The hepatocellular metabolism of 4-hydroxynonenal by alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and glutathione S-transferase / D. P. Hartley, J. A. Ruth, D. R. Petersen // Arch. Biochem. Biophys. – 1995. – Vol. 316. – P. 197–205.
15. 4-hydroxynonenal metabolism by aldo/keto reductase in hepatoma cells / [Muzio G., Salvo R. A., Taniguchi N. et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 463. – P. 445–452.

16. Ishikawa T. Role of cardiac glutathione transferase and of the glutathione S-conjugate export system in biotransformation of 4-hydroxynonenal in the heart / T. Ishikawa, H. Esterbauer, H. Sies // *J. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 261. – P. 1576–1581.
17. Kawanishi K. Aldose reductase inhibitors from the nature / K. Kawanishi, H. Ueda, M. Moriyasu // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10, N 15. – P. 1353–1374.
18. Laurent A. Metabolism of 4-hydroxynonenal, a cytotoxic product of lipid peroxidation, in rat precision-cut liver slices / A. Laurent, E. Perdu-Durand, J. Alary // *Toxicol. Lett.* – 2000. – Vol. 114, № 3. – P. 203–214.
19. Membrane Association of Glutathione S-Transferase mGSTA4-4, an Enzyme That Metabolizes Lipid Peroxidation Products / [Singh S. P., Janecki A. J., Srivastava S. K. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 6. – P. 4232–4239.
20. Poli G. 4-hydroxynonenal in the pathomechanisms of oxidative stress / G. Poli, R. J. Schaur // *IUBMB Life.* – 2000. – Vol. 50, № 4-5. – P. 315–321.
21. Tanimoto T. Purification and properties of aldose and aldehyde reductase from EHS tumor cells / T. Tanimoto, S. Sato, P. F. Kador // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 39, № 3. – P. 445–453.
22. Transfection of mGSTA4 in HL-60 cells protects against 4-hydroxynonenal-induced apoptosis by inhibiting JNK-mediated signaling / [Cheng J. Z., Singhal S. S., Sharma A. et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol. 392. – P. 197–207.
23. Differential role of 3H-1,2-dithiole-3thione-induced glutathione, glutathione S-transferase and aldose reductase in protecting against 4-hydroxy-2-nonenal toxicity in cultured cardiomyocytes / Li Y., Cao Z., Zhu H., Trush M. A. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 439, № 1. – P. 80–90.
24. Esterbauer H. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions / Esterbauer H., Zollner H., Lang J. // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 228, № 2. – P. 363–373.
25. Колесниченко Л. С. Глутатионтрансферазы / Л. С. Колесниченко, В. И. Кулинский // *Успехи совр. биологии.* – 1989. – Т. 107, № 2. – С. 179–184.
26. Davydov V. V. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / V. V. Davydov, N. M. Dobaeva, A. I. Bozhkov // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 11–16.
27. Metabolism of the Lipid Peroxidation Product, 4-Hydroxy-trans-2-nonenal, in Isolated Perfused Rat Heart / [Srivastava S., Chandra A., Wang L. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 18. – P. 10893 – 10900.
28. Regulation of 4-hydroxynonenal-mediated signaling by glutathione S-transferases / [Awashi Y. C., Yang Y., Tiwari N. K. et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37, № 5. – P. 607–619.
29. Alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds: inhibition of rat liver glutathione S-transferase isozymes and chemical reaction with reduced glutathione / Chien C. I., Kirillos K. S., Linderman R. J., Dauterman W. C. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1204. – P. 175–180.
30. Danielson U. H. Structure-activity relationships of 4-hydroxyalkenals in the conjugation catalyzed by mammalian glutathione transferases / U. H. Danielson, H. Esterbauer, B. Mannervik // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 247. – P. 707–713.
31. The mayor enzyme of rat cardiac glutathione transferases / Ishikawa T., Milbert U., Oesch F., Sies H. // *Eur. J. Biochem.* – 1986. – Vol. 154. – P. 299–305.



32. Chen J. J. Detoxication of reactive aldehydes in mitochondria: effect of age and dietary restriction / J. J. Chen, B. P. Yu // *Aging*. – 1996. – Vol. 8. – P. 334–340.
33. Cellular response to the redox active lipid peroxidation products: induction of glutathione S-transferase P by 4-hydroxy-2-nonenal / [Fukuda A., Nakamura Y., Ohigashi H. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 236, № 2. – P. 505–509.
34. 4-Hydroxy-2-nonenal upregulates endogenous antioxidants and phase 2 enzymes in rat H9c2 myocardial cells: protection against overt oxidative and electrophilic injury / [Zhu H., Zhang L., Xi X. et al.] // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 8. – P. 875–884.
35. Cao Z. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury / Z. Cao, Y. Li // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 489, № 1-2. – P. 39–48.
36. Cao Z. Protection cardiomyocytes against oxidative and electrophilic injury / Z. Cao, D. Tin, Li Y. // *J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 186, № 1. – P. 9–12.
37. Peng X. Induction of cellular glutathione-linked enzymes and catalase by the unique chemoprotective agent, 3H-1,2-dithiole-3-thione in rat cardiomyocytes affords protection against oxidative cell injury / X. Peng, Y. Li // *Pharmacol. Res.* – 2002. – Vol. 45, № 6. – P. 491–497.
38. Selective recognition of glutathiolated aldehydes by aldose reductase / [Ramana K. V., Dixit B. L., Srivastava S. et al.] // *Biochemistry*. – 2000. – Vol. 39, № 40. – P. 12172–12180.
39. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium / [Nakamura K., Kusano K., Nakamura Y. et al.] // *Circulation*. – 2002.- Vol. 105, № 24. – P. H2867–2871.
40. Véronneau M. Quantitative gas chromatographic-mass spectrometric assay of 4-hydroxynonenal bound to thiol proteins in ischemic/reperfused rat hearts / M.Véronneau, B. Comte, C. Des Rosiers // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33, № 10. – P. 1380–1388.
41. Identification of cardiac oxidoreductase(s) involved in the metabolism of the lipid peroxidation-derived aldehyde-4-hydroxynonenal / [Srivastava S., Chandra A., Ansari N. H. et al.] // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 329. – P. 469–475.
42. Jes J. M. A new nomenclature for the aldo-keto reductases / J. M. Jes, T. G. Flinn, T. M. Penning // *Biochem. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 54, № 6. – P. 639–647.
43. The aldo – keto reductase superfamily homepage / Hyndrman D., Bauman D. R., Heredia V. V., Penning T. M. // *Chem. Biol. Interact.* – 2003. – Vol. 133-134. – P. 621–631.
44. Liu S. Q. Bovine lens aldose reductase. pH-dependence of steady-state kinetic parameters and nucleotide binding / S. Q. Liu, A. Bhatnagar, S. K. Srivastava // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268, № 34. – P. 25494–25499.
45. Role of nitric oxide in regulating aldose reductase activation in the ischemic heart / [Kaiserova K., Srivastava S., Tang X. L., et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 14. – P. 9101–9112
46. Aldehyde reductase: a role of C-terminal residues in defining substrate and cofactor specificities / [Rees-Milton K. J., Jia Z., Green N. C. et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998.- Vol. 355, N 2. – P. 137–144.
47. Srivastava S. K. Metabolism of the lipid peroxidation product, 4-hydroxy-trans-2-nonenal, in isolated perfused rat heart / S. K. Srivastava, A. Bhatnagar // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 18. – P. 10893–10900.
48. Crabbe M. J. Aldose reductase and the importance of experimental design / M. J. Crabbe // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1367–1371.

49. Metabolism of lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal [HNE] in rat erythrocytes: role of aldose reductase / [Srivastava S., Dixit B. L., Cai J. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 13. – P. 642–652.
50. Structural and kinetic modifications of aldose reductase by S-nitrosothiols / [Srivastava S., Dixit B. L., Ramana K. V. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 358, № 1. – P. 11–118.
51. Structural and kinetic determinants of aldehyde reduction by aldose reductase / [Srivastava S., Watowich S. J., Petrash J. M. et al.] // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38, № 1. – P. 42–54.
52. Sato S. Human kidney aldose and aldehyde reductases / S. Sato, P. F. Kador // *J. Diabetes Complic.* – 1993. – Vol. 7, № 3. – P. 179–187.
53. Kawasaki N. Characterization of aldose reductase and aldehyde reductase from rat testis / N. Kawasaki, T. Tanimoto, A. Tanaka // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 996, № 1-2. – P. 30–36.
54. Aldehyde reductase gene expression by lipid peroxidation end products, MDA and HNE / [Koch Y. H., Park Y. S., Takahashi M. et al.] // *Free Radic. Res.* – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 739–746.
55. 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal induces transcription and expression of aldose reductase / [Spycher S., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V. B. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 226, № 2. – P. 512–516.
56. Mitchell D. Y. The oxidation of alpha-beta unsaturated aldehydic products of lipid peroxidation by rat liver aldehyde dehydrogenases / D.Y. Mitchell, D.R. Petersen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 87, № 3. – P. 403–410.
57. Vasiliou V. Role of aldehyde dehydrogenases in endogenous and xenobiotic metabolism / V. Vasiliou, A. Pappa, D. R. Petersen // *Chemico-Biological Interact.* – 2000. – Vol. 129, № 1-2. – P. 1–19.
58. Кислова О. В. Сравнительная характеристика мембранных форм альдегиддегидрогеназ / О. В. Кислова, Е. Г. Виноградова, Г. А. Пхакадзе // *Укр. биохим. журн.* – 1995. – Т. 67, № 6. – С. 38–45.
59. Class 2 aldehyde dehydrogenase. Characterization of the hamster enzyme, sensitive to daidzin and conserved within the family of multiple forms / [Hjelmqvist L., Lundgren L., Norin A. et al.] // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 416, № 1. – P. 99–102.
60. Coenzyme specificity in aldehyde dehydrogenase / Perozich J., Kuo I., Lindahl R., Hempel J. // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 115–124.
61. Inhibition of class-3 aldehyde dehydrogenase and cell growth by restored lipid peroxidation in hepatoma cell lines / Canuto R., Musio G., Ferro M., Maggiora M. // *Free Radical. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 26, № 3-4. – P. 333–340.
62. Pietruszko R. Betaine aldehyde dehydrogenase from rat liver mitochondrial matrix / R. Pietruszko, M. Chern // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 193–199.
63. Expression of the pro-apoptotic gene gadd153/chop is elevated in liver with aging and sensitized cell to oxidant injury / [Ikeyama S., Wang X. T., Li J. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 19. – P. 16726–16731.
64. Landahl R. Lipid aldehyde oxidation as a physiological role for class 3 aldehyde dehydrogenases / R. Landahl, D. Petersen // *Biochem. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 41, № 11. – P. 1583–1587.
65. Reisdorph R. Aldehyde dehydrogenase 3 gene regulation: studies on constitutive and hypoxia-modulated expression / R. Reisdorph, R. Lindahl // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 130-132, № 1. – P. 227–233.

66. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart / [Chen C. H., Budas G. R., Churchill E. N. et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 321, № 5895. – P. 1493–1495.
67. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis / [Rittner H. L., Hafner V., Klimiuk P. A. et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103, № 7. – P. 1007–1013.
68. Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress / [Sagara Y., Dargusch R., Chambers D. et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24, № 9. – P. 1375–1389.
69. Comporti M. Lipid peroxidation and biogenic aldehydes: from the identification of 4-hydroxynonenal to further achievements in biopathology / M. Comporti // *Free Radic. Res.* – 1998. – Vol. 28, № 6. – P. 623–635.
70. Glutathione S-transferase variants and hypertension / [Delles C., Lee W. K., Miller W. H. et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1343–1352.
71. 4-Hydroxynonenal, a novel indicator of lipid peroxidation for reperfusion injury of the myocardium / [Blasig I. E., Grune T., Schonhelt K. et al.] // *Am. J. Heart Circ. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P.14–22.
72. Involvement of aldose reductase in metabolism of atherogenic aldehyde / [Srivastava S., Liu S. Q., Conklin D. J. et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 563–571.
73. Keightley J. A. Proteomic analysis of oxidative stress-resistant cell: A specific role for aldose reductase overexpression in cytoprotection / J. A. Keightley, L. Shang, M. Kinter // *Mol. Cell Proteomics.* – 2003. – № 12. – P. 1236–1245.
74. Lipid peroxidation-derived aldehydes and oxidative stress in the failing heart: role of aldose reductase / Srivastava S., Chandrasekar B., Bhathagar A., Prabhu S. D. // *A.M.J. Heart Circ. Physiol.* – 2002.- Vol. 283. – P. 2615–2619.
75. Potent induction of total cellular GSH and NQO1 as well as mitochondrial GSH by 3H-1,2-dithiole-3-thione in SH-SY5Y neuroblastoma cells and primary human neurons: protection against neurocytotoxicity elicited by dopamine, 6-hydroxydopamine, 4-hydroxy-2-nonenal, or hydrogen peroxide / Jia Z., Zhu H., Misra H. P., Li Y. // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1197. – P. 159–169.
76. Chen J. Role of 4-hydroxynonenal in modification of cytochrome c oxidase in ischemia/reperfused rat heart / J. Chen, G. I. Henderson, G. L. Freeman // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2001. – Vol. 33, № 11. – P. 1919 – 1927.
77. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion / [Paradies G., Petrosilo G., Pistolesse M. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27, № 1-2. – P. 42–50.
78. Oxidative stress and antioxidative defense parameters early after reperfusion therapy for acute myocardial infarction / [Kaminski K., Bonda T., Wojtkowska I. et al.] // *Acute Card Care.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 121–126.
79. Aldehyde-sequestering drugs: tools for studying protein damage by lipid peroxidation products / [Burcham P. C., M.Kaminskas L., Fontaine F. R. et al.] // *Toxicology.* – 2002. – Vol. 181-182. – P. 229–236.
80. Aldose reductase induction: a novel response to oxidative stress of smooth muscle cells / [Spycher S. E., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V. B. et al.] // *FASEB J.* – 1997.– Vol. 11, № 2. – P. 181–188.
81. Antioxidants and phase 2 enzymes in cardiomyocytes: Chemical inducibility and chemoprotection against oxidant and simulated ischemia-reperfusion injury / [Cao Z., Zhu H., Zhang L. et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 231, № 8. – P. 1353–1364.

82. Glutathione conjugates of 4-hydroxynonenal as biomarkers of hepatic oxidative stress-induced lipid peroxidation in rats / [Volkel W., Alvarez-Sanchez R., Weick I. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 38, № 11. – P. 1526–1536.
83. Involvement of aldose reductase in vascular smooth muscle cell growth and lesion formation after arterial injury / [Reuf J., Liu S. Q., Bode C. et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1745–1752.
84. Manganese superoxide dismutase and aldehyde dehydrogenase deficiency increase mitochondrial oxidative stress and aggravate age-dependent vascular dysfunction / [Wenzel P., Schuhmacher S., Kienhofer J. et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 280–289.
85. Picklo M. J. Expression and activities of aldo – keto oxidoreductases in Alzheimer disease / M. J. Picklo // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2001.- Vol. 60, № 7. – P. 686–695.
86. Ramasamy R. Metabolic effects of aldose reductase inhibition during low-flow ischemia and reperfusion / R. Ramasamy, N. Trueblood, S. Schaefer // *Physiol. J.* – 2001. – Vol. 275, № 1. – P. 185–203.
87. Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure / [Sharov V. G., Goussev A., Lesch M. et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30, № 9. – P. 1757–1762.
88. Ballinger S. W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease / S. W. Ballinger // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 38, № 10. – P. 1278–1295.
89. Di Mauro S. Mitochondria and heart disease / S. DiMauro, M. Hirano // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 13, N 3. – P. 190–197.
90. Echtay K. S. 4-hydroxy-2-nonenal and uncoupling proteins: an approach of mitochondrial ROS production / K. S. Echtay, M. D. Brand // *Redox Rep.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 26. –29.
91. Ritchie R. H. Cardiac hypertrophy, substrate utilization and metabolic remodelling: cause or effect? / R. H. Ritchie, L. M. Delbridge // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33, № 1-2. – P. 159–166.

## REFERENCES

1. Free Radical / [Reinhechel T., Nack H., Lorenz S. et al.] // *Free Radic. Res.* – 1998. – Vol. 29. – P. 297-305.
2. Dianzani M.U. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE / M.U. Dianzani, G. Barrera, M. Parola // *Acta Biochim. Pol. Med.* – 1999. – Vol. 46. – P. 61-75.
3. Lenaz G. Expression of glutathione-S-transferase isozyme / G. Lenaz // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1366. – P. 53-67.
4. Allen R.G. Expression of rat aldehyde reductase AKR7A1 / R.G. Allen, M. Tresini // *Free Radical. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 463-499.
5. Purification and properties of aldose and aldehyde reductase from EHS tumor cells / [Mecocci P., Fano G., Fulle S. et al. ] // *Free Radical. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 26, – P. 303-308.
6. Mlakar A. Previously unknown aldehydic lipid peroxidation compounds of arachidonic acid / A. Mlakar, G. Spiteller // *Chem. Phys. Lipid.* – 1996. – Vol. 79, №1. – P. 47 – 53.
7. Davies M.J. Differential role of 3H-1,2-dithiole-3thione-induced glutathione / M. J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean // *Free Radical. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27, – P. 1151-1163.
8. Esterbauer H. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / H. Esterbauer, R.J. Schaur, H. Zollner // *Free Radical. Biol. Med.* – 1991. – Vol. 11. – P. 81-128.
9. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / Anderson K.M., Seed T., Ou D., Harris J.E. // *Med. Hypotheses.* – 1999. – Vol. 52. – P. 451-463.
10. Bauer V. Structure-activity relationships of 4-hydroxyalkenals / F. Bauer, V. Bauer // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1999. – Vol. 18. – P. 7-14.
11. Esterbauer H. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions / H. Esterbauer, H. Zollner // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 28, №2. – P. 363–373.

12. Expression of glutathione-S-transferase isozyme in the SY5Y neuroblastoma cell line increases resistance to oxidative stress / [Xie C., Lovell M. A., Xiong S. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31, №1. – P. 73–81.
13. Expression of rat aldehyde reductase AKR7A1: influence of age and sex and tissue-specific inducibility / [Grant A., Staffas L., Mancowiz L. et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 62, №11. – P. 1511–1519.
14. Hartley D. P. The hepatocellular metabolism of 4-hydroxynonenal by alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and glutathione S-transferase / D. P.Hartley, J. A. Ruth, D. R. Petersen // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – Vol. 316. – P. 197–205.
15. 4-hydroxynonenal metabolism by aldo/keto reductase in hepatoma cells / [Muzio G., Salvo R. A., Taniguchi N. et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 463. – P. 445–452.
16. Ishikawa T. Role of cardiac glutathione transferase and of the glutathione S-conjugate export system in biotransformation of 4-hydroxynonenal in the heart / T. Ishikawa, H. Esterbauer, H. Sies // *J. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 261. – P. 1576–1581.
17. Kawanishi K. Aldose reductase inhibitors from the nature / K. Kawanishi, H. Ueda, M. Moriyasu // *Curr. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 10, N 15. – P. 1353–1374.
18. Laurent A. Metabolism of 4-hydroxynonenal, a cytotoxic product of lipid peroxidation, in rat precision-cut liver slices / A. Laurent, E. Perdu-Durand, J. Alary // *Toxicol. Lett.* – 2000. – Vol. 114, № 3. – P. 203–214.
19. Membrane Association of Glutathione S-Transferase mGSTA4-4, an Enzyme That Metabolizes Lipid Peroxidation Products / [Singh S. P., Janecki A. J., Srivastava S. K. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 6. – P. 4232–4239.
20. Poli G. 4-hydroxynonenal in the pathomechanisms of oxidative stress / G. Poli, R. J. Schaur // *IUBMB Life.* – 2000. – Vol. 50, № 4-5. – P. 315–321.
21. Tanimoto T. Purification and properties of aldose and aldehyde reductase from EHS tumor cells / T. Tanimoto, S. Sato, P. F. Kador // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 39, № 3. – P. 445–453.
22. Transfection of mGSTA4 in HL-60 cells protects against 4-hydroxynonenal-induced apoptosis by inhibiting JNK-mediated signaling / [Cheng J. Z., Singhal S. S., Sharma A. et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol. 392. – P. 197–207.
23. Differential role of 3H-1,2-dithiole-3thione-induced glutathione, glutathione S-transferase and aldose reductase in protecting against 4-hydroxy-2-nonenal toxicity in cultured cardiomyocytes / Li Y., Cao Z., Zhu H., Trush M. A. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 439, № 1. – P. 80–90.
24. Esterbauer H. Metabolism of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions / Esterbauer H., Zollner H., Lang J. // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 228, № 2. – P. 363–373.
25. Kolesnichenko L. S. Glutathiontransferazy / L. S. Kolesnichenko, V. I. Kulinskij // *Uspehi sovr. biologii.* – 1989. – T. 107, № 2. – C. 179–184.
26. Davydov V. V. Possible role of aldehydes scavenger enzymes during aging / V. V. Davydov, N. M. Dobaeva, A. I. Bozhkov // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 11–16.
27. Metabolism of the Lipid Peroxidation Product, 4-Hydroxy-trans-2-nonenal, in Isolated Perfused Rat Heart / [Srivastava S., Chandra A., Wang L. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 18. – P. 10893 – 10900.
28. Regulation of 4-hydroxynonenal – mediated signaling by glutathione S-transferases / [Awashi Y. C., Yang Y., Tiwari N. K. et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37, № 5. – P. 607–619.
29. Alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds: inhibition of rat liver glutathione S- transferase isozymes and chemical reaction with reduced glutathione / Chien C. I., Kirolos K. S., Linderman R. J., Dauterman W. C. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1204. – P. 175–180.
30. Danielson U. H. Structure-activity relationships of 4-hydroxyalkenals in the conjugation catalyzed by mammalian glutathione transferases / U. H. Danielson, H. Esterbauer, B. Mannervik // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 247. – P. 707–713.
31. The mayor enzyme of rat cardiac glutathione transferases / Ishikawa T., Milbert U., Oesch F., Sies H. // *Eur. J. Biochem.* – 1986. – Vol. 154. – P. 299–305.
32. Chen J. J. Detoxication of reactive aldehydes in mitochondria: effect of age and dietary restriction / J.J. Chen, B.P. Yu // *Aging.* – 1996. – Vol. 8. – P. 334–340.
33. Cellular response to the redox active lipid peroxidation products: induction of glutathione S-transferase P by 4-hydroxy-2-nonenal / [Fukuda A., Nakamura Y., Ohigashi H. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 236, № 2. – P. 505–509.

34. 4-Hydroxy-2-nonenal upregulates endogenous antioxidants and phase 2 enzymes in rat H9c2 myocardial cells: protection against overt oxidative and electrophilic injury / [Zhu H., Zhang L., Xi X. et al.] // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 8. – P. 875–884.
35. Cao Z. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury / Z. Cao, Y. Li // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 489, № 1-2. – P. 39–48.
36. Cao Z. Protection cardiomyocytes against oxidative and electrophilic injury / Z. Cao, D. Tin, Li Y. // *J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 186, № 1. – P. 9–12.
37. Peng X. Induction of cellular glutathione-linked enzymes and catalase by the unique chemoprotective agent, 3H-1,2-dithiole-3-thione in rat cardiomyocytes affords protection against oxidative cell injury / X. Peng, Y. Li // *Pharmacol. Res.* – 2002. – Vol. 45, № 6. – P. 491–497.
38. Selective recognition of glutathiolated aldehydes by aldose reductase / [Ramana K. V., Dixit B. L., Srivastava S. et al.] // *Biochemistry.* – 2000. – Vol. 39, № 40. – P. 12172–12180.
39. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium / [Nakamura K., Kusano K., Nakamura Y. et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 24. – P. H2867–2871.
40. Véronneau M. Quantitative gas chromatographic-mass spectrometric assay of 4-hydroxynonenal bound to thiol proteins in ischemic/reperfused rat hearts / M. Véronneau, B. Comte, C. Des Rosiers // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33, № 10. – P. 1380–1388.
41. Identification of cardiac oxidoreductase(s) involved in the metabolism of the lipid peroxidation-derived aldehyde-4-hydroxynonenal / [Srivastava S., Chandra A., Ansari N. H. et al.] // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 329. – P. 469–475.
42. Jes J. M. A new nomenclature for the aldo-keto reductases / J. M. Jes, T. G. Flinn, T. M. Penning // *Biochem. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 54, № 6. – P. 639–647.
43. The aldo – keto reductase superfamily homepage / Hyndrman D., Bauman D. R., Heredia V. V., Penning T. M. // *Chem. Biol. Interact.* – 2003. – Vol. 133-134. – P. 621–631.
44. Liu S. Q. Bovine lens aldose reductase. pH-dependence of steady-state kinetic parameters and nucleotide binding / S. Q. Liu, A. Bhatnagar, S. K. Srivastava // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268, № 34. – P. 25494–25499.
45. Role of nitric oxide in regulating aldose reductase activation in the ischemic heart / [Kaiserova K., Srivastava S., Tang X. L., et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 14. – P. 9101–9112
46. Aldehyde reductase: a role of C-terminal residues in defining substrate and cofactor specificities / [Rees-Milton K. J., Jia Z., Green N. C. et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 355, N 2. – P. 137–144.
47. Srivastava S. K. Metabolism of the lipid peroxidation product, 4-hydroxy-trans-2-nonenal, in isolated perfused rat heart / S. K. Srivastava, A. Bhatnagar // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 18. – P. 10893–10900.
48. Crabbe M. J. Aldose reductase and the importance of experimental design / M. J. Crabbe // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1367–1371.
49. Metabolism of lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal [HNE] in rat erythrocytes: role of aldose reductase / [Srivastava S., Dixit B. L., Cai J. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 13. – P. 642–652.
50. Structural and kinetic modifications of aldose reductase by S-nitrosothiols / [Srivastava S., Dixit B. L., Ramana K. V. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 358, № 1. – P. 11–118.
51. Structural and kinetic determinants of aldehyde reduction by aldose reductase / [Srivastava S., Watowich S. J., Petrash J. M. et al.] // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38, № 1. – P. 42–54.
52. Sato S. Human kidney aldose and aldehyde reductases / S. Sato, P. F. Kador // *J. Diabetes Complic.* – 1993. – Vol. 7, № 3. – P. 179–187.
53. Kawasaki N. Characterization of aldose reductase and aldehyde reductase from rat testis / N. Kawasaki, T. Tanimoto, A. Tanaka // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 996, № 1-2. – P. 30–36.
54. Aldehyde reductase gene expression by lipid peroxidation end products, MDA and HNE / [Koch Y. H., Park Y. S., Takahashi M. et al.] // *Free Radic. Res.* – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 739–746.
55. 4-hydroxy-2,3-trans-nonenal induces transcription and expression of aldose reductase / [Spycher S., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V. B. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 226, № 2. – P. 512–516.
56. Mitchell D. Y. The oxidation of alpha-beta unsaturated aldehydic products of lipid peroxidation by rat liver aldehyde dehydrogenases / D.Y. Mitchell, D.R. Petersen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 87, № 3. – P. 403–410.
57. Vasiliou V. Role of aldehyde dehydrogenases in endogenous and xenobiotic metabolism / V. Vasiliou, A. Pappa, D. R. Petersen // *Chemico-Biological Interact.* – 2000. – Vol. 129, № 1-2. – P. 1–19.



58. Kislova O. V. Sravnitel'naja karakteristika membrannyh form al'degiddegidrogenaz / O. V. Kislova, E. G. Vinogradova, G. A. Phakadze // Ukr. biohim. zhurn. – 1995. – T. 67, № 6. – С. 38–45.
59. Class 2 aldehyde dehydrogenase. Characterization of the hamster enzyme, sensitive to daidzin and conserved within the family of multiple forms / [Hjelmqvist L., Lundgren L., Norin A. et al.] // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 416, № 1. – P. 99–102.
60. Coenzyme specificity in aldehyde dehydrogenase / Perozich J., Kuo I., Lindahl R., Hempel J. // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 115–124.
61. Inhibition of class-3 aldehyde dehydrogenase and cell growth by restored lipid peroxidation in hepatoma cell lines / Canuto R., Musio G., Ferro M., Maggiora M. // Free Radical. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, № 3-4. – P. 333–340.
62. Pietruszko R. Betaine aldehyde dehydrogenase from rat liver mitochondrial matrix / R. Pietruszko, M. Chern // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 193–199.
63. Expression of the pro-apoptotic gene gadd153/chop is elevated in liver with aging and sensitized cell to oxidant injury / [Ikeyama S., Wang X. T., Li J. et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, № 19. – P. 16726–16731.
64. Landahl R. Lipid aldehyde oxidation as a physiological role for class 3 aldehyde dehydrogenases / R. Landahl, D. Petersen // Biochem. Pharmacol. – 1991. – Vol. 41, № 11. – P. 1583–1587.
65. Reisdorph R. Aldehyde dehydrogenase 3 gene regulation: studies on constitutive and hypoxia-modulated expression / R. Reisdorph, R. Lindahl // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 130-132, № 1. – P. 227–233.
66. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart / [Chen C. H., Budas G. R., Churchill E. N. et al.] // Science. – 2008. – Vol. 321, № 5895. – P. 1493–1495.
67. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis / [Rittner H.L., Hafner V., Klimiuk P.A. et al.] // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103, № 7. – P. 1007–1013.
68. Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress / [Sagara Y., Dargusch R., Chambers D. et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24, № 9. – P. 1375–1389.
69. Comporti M. Lipid peroxidation and biogenic aldehydes: from the identification of 4-hydroxynonenal to further achievements in biopathology / M. Comporti // Free Radic. Res. – 1998. – Vol. 28, № 6. – P. 623–635.
70. Glutathione S-transferase variants and hypertension / [Delles C., Lee W. K., Miller W. H. et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1343–1352.
71. 4-Hydroxynonenal, a novel indicator of lipid peroxidation for reperfusion injury of the myocardium / [Blasig I. E., Grune T., Schonhelt K. et al.] // Am. J. Heart Circ. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. 14–22.
72. Involvement of aldose reductase in metabolism of atherogenic aldehyde / [Srivastava S., Liu S. Q., Conklin D. J. et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2001. – Vol. 130-132, № 1-3. – P. 563–571.
73. Keightley J. A. Proteomic analysis of oxidative stress-resistant cell: A specific role for aldose reductase overexpression in cytoprotection / J. A. Keightley, L. Shang, M. Kinter // Mol. Cell Proteomics. – 2003. – № 12. – P. 1236–1245.
74. Lipid peroxidation-derived aldehydes and oxidative stress in the failing heart: role of aldose reductase / Srivastava S., Chandrasekar B., Bhathagar A., Prabhu S. D. // A.M.J. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 2615–2619.
75. Potent induction of total cellular GSH and NQO1 as well as mitochondrial GSH by 3H-1,2-dithiole-3-thione in SH-SY5Y neuroblastoma cells and primary human neurons: protection against neurocytotoxicity elicited by dopamine, 6-hydroxydopamine, 4-hydroxy-2-nonenal, or hydrogen peroxide / Jia Z., Zhu H., Misra H. P., Li Y. // Brain Res. – 2008. – Vol. 1197. – P. 159–169.
76. Chen J. Role of 4-hydroxynonenal in modification of cytochrome c oxidase in ischemia/reperfused rat heart / J. Chen, G. I. Henderson, G. L. Freeman // J. Mol. Cell Cardiol. – 2001. – Vol. 33, № 11. – P. 1919 – 1927.
77. Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion / [Paradies G., Petrosilo G., Pistolese M. et al.] // Free Radical. Biol. Med. – 1999. – Vol. 27, № 1-2. – P. 42–50.
78. Oxidative stress and antioxidative defense parameters early after reperfusion therapy for acute myocardial infarction / [Kaminski K., Bonda T., Wojtkowska I. et al.] // Acute Card Care. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 121–126.
79. Aldehyde-sequestering drugs: tools for studying protein damage by lipid peroxidation products / [Burcham P. C., M. Kaminskas L., Fontaine F. R. et al.] // Toxicology. – 2002. – Vol. 181-182. – P. 229–236.
80. Aldose reductase induction: a novel response to oxidative stress of smooth muscle cells / [Spycher S. E., Tabataba-Vakili S., O'Donnell V. B. et al.] // FASEB J. – 1997. – Vol. 11, № 2. – P. 181–188.

81. Antioxidants and phase 2 enzymes in cardiomyocytes: Chemical inducibility and chemoprotection against oxidant and simulated ischemia-reperfusion injury / [Cao Z., Zhu H., Zhang L. et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 231, № 8. – P. 1353–1364.
82. Glutathione conjugates of 4-hydroxynonenal as biomarkers of hepatic oxidative stress-induced lipid peroxidation in rats / [Volkel W., Alvarez-Sanchez R., Weick I. et al.] // *Free Radical. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 38, № 11. – P. 1526–1536.
83. Involvement of aldose reductase in vascular smooth muscle cell growth and lesion formation after arterial injury / [Reuf J., Liu S. Q., Bode C. et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1745–1752.
84. Manganese superoxide dismutase and aldehyde dehydrogenase deficiency increase mitochondrial oxidative stress and aggravate age-dependent vascular dysfunction / [Wenzel P., Schuhmacher S., Kienhofer J. et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 280–289.
85. Picklo M. J. Expression and activities of aldo – keto oxidoreductases in Alzheimer disease / M. J. Picklo // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2001.- Vol. 60, № 7. – P. 686–695.
86. Ramasamy R. Metabolic effects of aldose reductase inhibition during low-flow ischemia and reperfusion / R. Ramasamy, N. Trueblood, S. Schaefer // *Physiol. J.* – 2001. – Vol. 275, № 1. – P. 185–203.
87. Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure / [Sharov V. G., Goussev A., Lesch M. et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30, № 9. – P. 1757–1762.
88. Ballinger S. W. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease / S. W. Ballinger // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 38, № 10. – P. 1278–1295.
89. Di Mauro S. Mitochondria and heart disease / S. DiMauro, M. Hirano // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 13, N 3. – P. 190–197.
90. Echtay K. S. 4-hydroxy-2-nonenal and uncoupling proteins: an approach of mitochondrial ROS production / K. S. Echtay, M. D. Brand // *Redox Rep.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 26. –29.
91. Ritchie R. H. Cardiac hypertrophy, substrate utilization and metabolic remodelling: cause or effect? / R. H. Ritchie, L. M. Delbridge // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33, № 1-2. – P. 159–166.