

Активність ензимів поліольного шляху у нирках щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном і сахарозою

О.М. Волощук, Г.П. Копильчук

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича; e-mail: o.voloschuk@chnu.edu.ua

Питання впливу надмірного споживання легкозасвоюваних вуглеводів на тлі аліментарної нестачі протеїну на активність ензимів поліольного шляху та вільнорадикальні процеси у мітохондріях нирок залишається не вивченим, проте є важливим для розуміння патогенетичних механізмів дисфункції нирок при різних режимах харчування. Досліджували активність ензимів поліольного шляху та стан вільнорадикальних процесів у нирках щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою. Встановлено, що максимальне підвищення активності ензимів поліольного шляху – альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази – спостерігається у нирках тварин, які споживали високосахарозний раціон, незалежно від забезпеченості протеїном. Споживання високосахарозного раціону посилює генерацію $\cdot O_2$ у нирках майже вдвічі, а гідроксильного радикала – у понад 4 рази порівняно з контрольними значеннями, при цьому підвищується вміст ТБК-активних продуктів вдвічі та карбонільних похідних протеїнів утричі на тлі зниження вмісту вільних тіольних груп протеїнів. Максимально виражене продукування гідроксильного радикала, накопичення ТБК-активних продуктів та зниження вмісту вільних SH-груп протеїнів характерне для тварин, які споживали високосахарозний раціон на тлі аліментарного дефіциту протеїну. Показано, що надмірне споживання сахарози є критичним фактором впливу на активність ензимів поліольного шляху та інтенсивність вільнорадикальних процесів. Отримані результати можуть розглядатися як передумови для порушень структурно-функціональної організації нирок за умов нутрієнтного дисбалансу.

Ключові слова: нутрієнти; нирки; альдозоредуктаза; сорбітолдегідрогеназа; активні форми кисню; вільнорадикальні процеси.

ВСТУП

Питання порушень метаболічних процесів за умов надлишку сахарози або дефіциту протеїну в харчовому раціоні заслуговує на особливу увагу [1, 2]. Показано, що хронічне споживання низькопротеїнового раціону може призводити до зниження маси нирок, зміни фільтраційної здатності клубочків, запалення ниркових каналців [3]. Так само надлишкове споживання сахарози сприяє прогресуванню хронічної ниркової недостатності, в основі виникнення якої лежить порушення окисно-відновного балансу та внутрішньониркове запалення [4]. Показано, що одним із основних механізмів ушкодження клітин різних

органів у разі нутрієнтного дисбалансу є активація вільнорадикальних процесів. Важливим індуктором окисного стресу за умов гіперглікемії є посилене утворення спирту сорбітолу через активацію альтернативного шляху метаболізму глюкози – поліольного шляху. Ензимами цього шляху є альдозоредуктаза (ALR2, EC 1.1.1.21), котра каталізує реакцію перетворення глюкози до сорбітолу, та сорбітолдегідрогеназа (SDH, EC 1.1.1.14), за дії якої сорбітол метаболізується у фруктозу [5].

Відомо, що активні форми кисню (АФК) сприяють прогресуванню ураженню нирок, тому окисний стрес розглядається як визна-

чальний чинник у патології як гострого, так і хронічного ураження нирок [6]. Враховуючи, що клітини ниркових каналців багаті на мітохондрії, які є основними продуцентами АФК, нирки є особливо чутливими до оксидативного стресу. АФК можуть індукувати оксидативне ушкодження протеїнів та ліпідів клітинних мембран, ініціювати процеси апоптозу або некрозу [7]. Водночас питання впливу надмірного споживання легкозасвоєваних вуглеводів на тлі аліментарної нестачі протеїну на активність ензимів поліольного шляху та вільнорадикальні процеси у мітохондріях нирок залишається не вивченим, проте є важливим для розуміння патогенетичних механізмів дисфункції нирок при різних режимах харчування.

Мета нашої роботи – дослідження активності ензимів поліольного шляху та стан вільнорадикальних процесів у нирках щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном і сахарозою.

МЕТОДИКА

Експерименти виконували на білих безпородних щурах масою 130–140 г, віком 2,5–3 міс. Умови утримання та маніпуляції, які проводили з тваринами під час експерименту, відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), та рекомендаціям «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Усі процедури з експериментальними тваринами схвалені комісією з біоетики навчально-наукового інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича (протокол № 2 від 24.12.2021). Тварин утримували в пластикових клітках з піщаною підстилкою, доступом до води *ad libitum* [8].

Тварин було поділено на чотири групи. До I групи увійшли інтактні щури, яких утри-

мували на повноцінному напівсинтетичному раціоні, що містив 14% білка (казеїну), 10% жиру, 10% сахарози, мінеральну та вітамінну суміш. Тварини II групи отримували ізоенергетичний низькопротеїновий раціон, у якому вміст протеїну становив 4,7%. Тварини III групи утримували на високосахарозному напівсинтетичному раціоні, до складу якого входило 40% сахарози та збалансоване співвідношення інших нутрієнтів. До IV групи увійшли тварини, які перебували на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні. На 29-ту добу експерименту тварин виводили з експерименту.

Мітохондріальну фракцію нирок виділяли методом диференційного центрифугування при 0–4°C. Середовище гомогенізації містило (ммоль/л) сахарозу – 250, тріс – 10 і ЕДТА – 1, рН 7,4.

Цитозольну фракцію виділяли згідно з методом Schenkman і Cinti [9]. Усі операції проводили при 0–4°C. До надосадової рідини, отриманої після виділення мітохондрій, додавали іони двовалентних металів Са та Mg (до дев'яти об'ємів надосадової рідини – один об'єм 80 ммоль/л розчину хлориду кальцію та один об'єм 160 ммоль/л розчину хлориду магнію у 10 ммоль/л буфері тріс-НСl, рН 7,4). Дослідні зразки перемішували при 4°C протягом 10 хв, після чого центрифугували 15 хв при 10 000g. Надосад використовували у наступних дослідженнях.

Активність альдозоредуктази (ALR2, EC 1.1.1.21) у цитозолі клітин нирок щурів визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм через кожні 30 с протягом 2 хв [10]. У дослідну пробірку додавали 4 мл реакційної суміші (2 мл 0,8 моль/л Na-фосфатний буфер, рН 5,5, 1 мл 4,7 ммоль/л гліцеральдегіду, 1 мл 0,11 ммоль/л НАДФН) та 200 мкл цитозольної фракції. Активність альдозоредуктази визначали з використанням молярного коефіцієнта екстинкції $6,22 \cdot 10^3$ моль⁻¹·см⁻¹ та виражали у мілімолях на 1 мг протеїну за 1 хв. Активність сорбітолдегідрогенази (SDH, EC 1.1.1.14) у цитозолі клітин

нирок щурів визначали кінетичним методом, що базується на його здатності відновлювати D-фруктозу до D-сорбітолу з одночасним окисненням НАДН [11].

Генерацію супероксидного аніона в мітохондріях нирок визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) супероксидом у забарвлений диформазан з максимумом поглинання 540 нм [12].

Інтенсивність генерації гідроксильного радикала визначали згідно з методом Ткаченка та співавт. [13]. Інкубаційне середовище містило 20 ммоль/л дезоксирибози, 1 ммоль/л H_2O_2 , 20 ммоль/л натрій-фосфатний буфер (рН 7,4) та 200 мкл суспензії мітохондрій. Суміш інкубували 30 хв при $37^\circ C$, після чого додавали 0,5 мл 1%-ї тіобарбітурової кислоти в 50 ммоль/л NaOH і 0,5 мл 2,8%-ї трихлороцтової кислоти. Витримували проби 20 хв на киплячій водянній бані, охолоджували і визначали величину екстинкції при 532 нм. Інтенсивність генерації гідроксильного радикала виражали в наномолях за 1 хв на 1 мг протеїну.

Вміст карбонільних дериватів протеїнів оцінювали за кількістю похідних 2,4-динітрофенілгідрозону, що утворюються в реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідрозоном, і виражали в наномолях на 1 мг протеїну [14]. Вміст протеїнових SH-груп визначали методом, що базується на взаємодії протеїнів з вільними SH-групами з реактивом Елмана (5,5-дитіобіс(2-нітробензойною кислотою) з утворенням тіонітрофенільного аніона, концентрація якого прямопропорційна кількості SH-груп, що прореагували. Вміст вільних SH-груп виражали в наномолях на 1 мг протеїну [15]. Вміст ТБК-активних сполук визначали методом, що базується на їх взаємодії з 2-тіобарбітуровою кислотою при температурі кипіння з утворенням забарвленого комплексу з максимумом поглинання при $\lambda = 532$ нм (молярний коефіцієнт екстинкції $1,56 \cdot 10^5$ моль $^{-1} \cdot$ см $^{-1}$) [16]. Вміст ТБК-активних сполук виражали в наномолях на 1 мг протеїну.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми «Microsoft Excel». Представляли їх як середнє значення 9 незалежних визначень \pm похибка середнього. Статистичну значимість різниці середніх показників оцінювали, використовуючи стандартний критерій t Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень показали, що у тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, активності альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази (рис. 1) в цитозольній фракції нирок достовірно не відрізняються від контрольних значень. Проте у щурів, які отримували високосахарозний раціон, незалежно від забезпеченості протеїном, спостерігається виражене їх підвищення (див. рис. 1). Відомо, що у нормі перетворення глюкози в сорбітол за участі поліольного шляху практично не відбувається. Альдозоредуктаза, перший ензим поліольного шляху, має низьку спорідненість до глюкози, тому конкурує з гексокіназою – ключовим ферментом гліколітичного шляху. Проте за умов гіперглікемії активується поліольний шлях перетворення глюкози, наслідком чого стає накопичення сорбітолу у клітинах [17]. Сорбітол відіграє важливу роль в осмотичній регуляції нирок ссавців [18], оскільки підвищення його концентрації у клітинах супроводжується збільшенням осмолярності та набуханням клітин. Цей спирт не використовується в інших метаболічних шляхах та є полярним, що ускладнює його проникнення через мембрани та подальше видалення із тканин за допомогою дифузії. За умов гіперглікемії понад 30% глюкози перетворюється на сорбітол із одночасним зниженням співвідношення НАДФН/НАДФ $^+$, наслідком чого може бути зниження активності низки НАДФН-залежних ензимів, зокрема синтази оксиду азоту та глутатіонредуктази, що буде супроводжуватися порушенням регенерації

відновленого глутатіону, та сприятиме поглибленню ураження нирок [19].

Використання інгібіторів альдозоредуктази може запобігти розвитку діабетичного ураження нирок, що підкреслює важливість поліольного шляху у патогенезі їх захворювань. Зокрема, епалрестат, інгібітор альдозоредуктази, послаблює альбумінурію та інтерстиціальний фіброз у мишей з діабетом [20]. Також миші з дефіцитом альдозоредуктази стійкі до прогресування діабетичного ураження нирок [21].

Так само підвищена активність сорбітолдегідрогенази супроводжується посиленням утворенням кінцевого продукту поліольного шляху – фруктози, що може фосфорилюватись до фруктозо-3-фосфату з подальшим розщепленням до 3-дезоксиглюкозону. Обидві сполуки є потужними глікозилюючими агентами, які беруть участь у формуванні кінцевих продуктів глікації. Показано, що фруктоза та її метаболіти майже в 10 разів ефективніші неферментативні агенти глікації, ніж глюкоза. Окрім того, активація сорбітолдегідрогенази може призводити до надмірного використання відновленого еквіваленту НАД⁺ та збільшення співвідношення НАДН/НАД⁺, що сприятиме пригніченню гліколізу та надалі циклу Кребса, і буде посилювати потік глюкози через поліольний шлях [17]. Зміна окисно-відновного стану сприятиме виникненню гіперглікемічного окисного стресу через посилене продукування АФК, що лежить в основі ушкодження та дисфункції тканин за умов гіперглікемії. Нині доведено існування причинно-наслідкового зв'язку між вмістом глюкози, посиленням утворенням АФК та прогресуванням хронічної хвороби нирок [17].

Водночас слід відмітити, що якщо за умов споживання низькопротеїнового/високосахарозного раціону активність альдозоредуктази підвищується практично у 2,5 рази порівняно з контролем (див. рис. 1, а), то активність сорбітолдегідрогенази зростає лише приблизно у 1,5 рази (див. рис. 1, б). Ймовірно, отримані

результати свідчать, що за умов надмірного споживання сахарози в клітинах нирок посилено накопичується сорбітол, однак його перетворення у фруктозу сповільнене, що за умов гіперглікемії буде призводити до підвищення осмолярності у клітинах нирок. Активація поліольного шляху відіграє важливу роль у патогенезі діабетичної нефропатії, що характеризується потовщенням базальної мембрани клубочків, експансією мезанглії та гломерулосклерозом. Ці зміни супроводжуються підвищенням тиску в клубочках нирок та прогресуючим зниженням швидкості клубочкової фільтрації за умов гіперглікемії [22].

Оскільки активація ензимів поліольного шляху індукує окисний стрес, на наступному етапі наших досліджень було проведено визначення інтенсивності генерації супероксид-

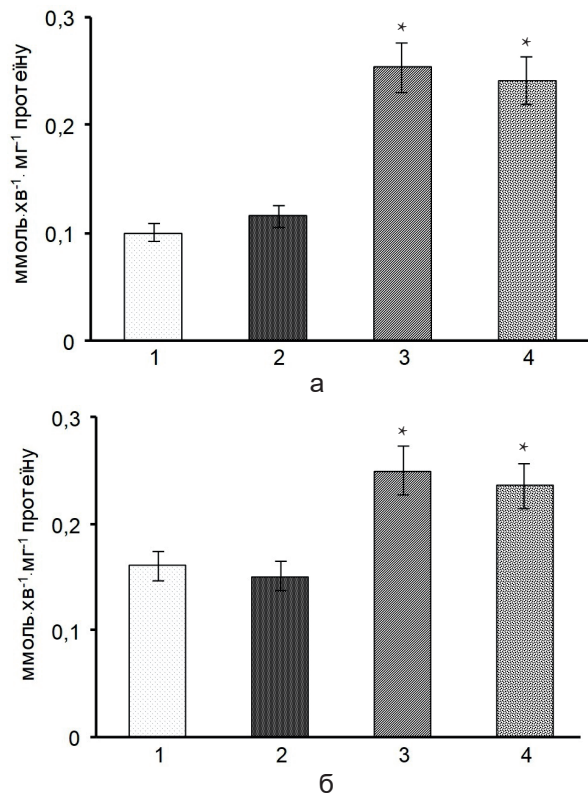


Рис. 1. Активність альдозоредуктази (а) та сорбітолдегідрогенази (б) у нирках щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. *P ≤ 0,05 порівняно з контролем

аніона та гідроксильного радикала. Отримані результати показали, що у нирках щурів, які споживали низькопротеїновий раціон, спостерігається збереження інтенсивності генерації супероксидного радикала та $\bullet\text{OH}$ (рис. 2) на рівні контрольних значень. При цьому за умов споживання високосахарозної дієти інтенсивність генерації $\bullet\text{O}_2$ зростає майже вдвічі, а гідроксильного радикала – у понад 4 рази порівняно з контрольними показниками. У разі гіперглікемії посилене утворення АФК може бути зумовлено активацією продукування прозапальних цитокінів. Зокрема, показано [23], що надлишкове споживання сахарози може індукувати утворення низки прозапальних цитокінів, наприклад, фактора некрозу пухлин (ФКП- α) та інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і їх рецепторів; хемокінів, зокрема хемоатрактанта моноцитів білок-1 (MCP-1), та інтерфероніндукованого білка-10 (IP-10), адгезивного 2-інтегринового рецептора, більшість з яких регулюються NF- κ B. Посилена продукція цих цитокінів призводить до порушення окисно-відновного балансу та інтенсифікації генерації АФК, поглиблюючи запалення та окисний стрес, що розглядається як одна з причин хронізації захворювань нирок.

Слід зазначити, що у тварин, яких утримували на дієті з надмірною кількістю сахарози на тлі нестачі харчового протеїну, інтенсивність генерації супероксидного радикала (див. рис. 2, а) достовірно не відрізнялася від показників третьої групи. Водночас за цих експериментальних умов зафіксовано найбільш виражене утворення (приблизно у 7 разів) гідроксильного радикала (див. рис. 2, б) порівняно з контролем.

Мішенями вільнорадикального окиснення виступають ліпіди та протеїни [24]. Зокрема, маркером активності окисних процесів за участі АФК є малоновий діальдегід – вторинний продукт, що утворюється в результаті каскадних реакцій пероксидного окиснення ліпідів. Нами встановлено, що при споживанні дієти з високим вмістом сахарози,

спостерігається виражене підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у нирках щурів, сягаючи максимальних значень у тварин, яких утримували на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні (рис. 3, а).

У нирках щурів за умов утримання їх на високосахарозній дієті практично втричі підвищувався вміст карбоніл-дериватів на тлі зниження вмісту вільних тіольних груп протеїнів (див. рис. 3, б, в). Посилене окисне ушкодження цитозольних протеїнів, імовірно, зумовлено надлишковою емісією супероксиду та гідроксильного радикалів за гіперглікемічних умов. Окрім того, причиною посилення карбонільного стресу може бути накопичення кінцевих продуктів глікози-

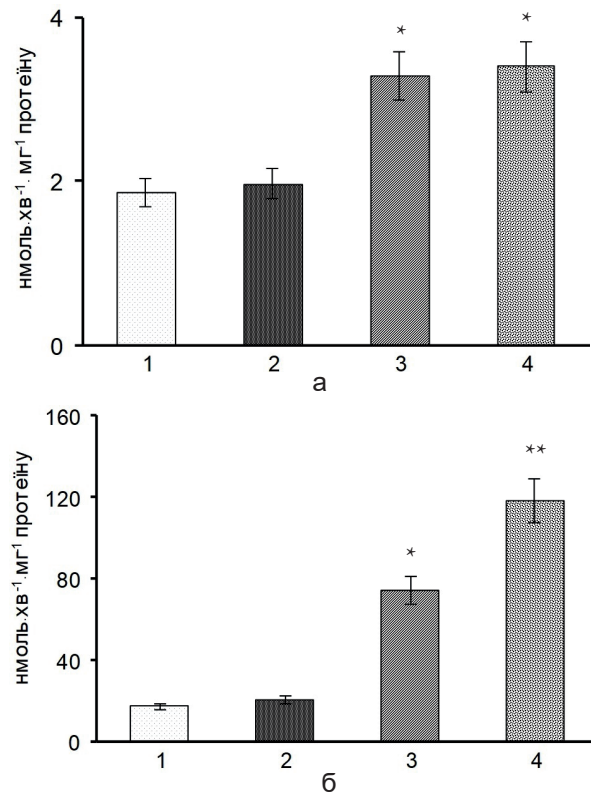


Рис. 2. Інтенсивність генерації супероксидного радикала (а), гідроксильного радикала (б) у нирках щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

лювання, що спостерігається при активації ензимів поліольного шляху. Наслідком встановленого нами зниження вмісту вільних тіольних груп з одночасним накопиченням

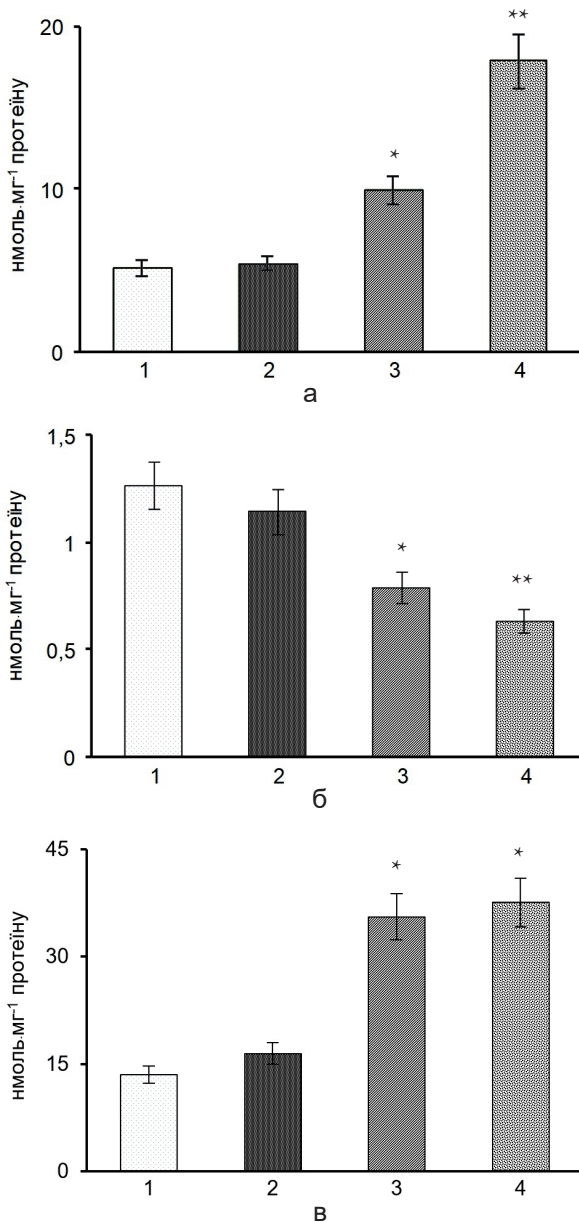


Рис. 3. Вміст ТБК-активних продуктів (а), протеїнових SH-груп (б) та карбонільних похідних (в) у нирках за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

карбоніл-дериватів буде порушення структурно-функціональної організації протеїнів [25]. У свою чергу накопичення продуктів окислативного ушкодження ліпідів та протеїнів у нирках за умов гіперглікемії на тлі дефіциту макронутрієнтів у раціоні сприятиме порушенню функціональної активності нирок. Показано, що окисний стрес відіграє ключову роль в патогенезі функціональних та структурних ушкоджень каналців та клубочків нирок, оскільки лежить в основі порушення клітинної проліферації та репарації, активації запальних процесів та фіброзу нирок, що призводить до втрати нефронів, зниження функцій нирок і врешті-решт до термінальної стадії ниркової недостатності [26].

ВИСНОВКИ

1. Максимальне підвищення активності ензимів поліольного шляху – альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази – спостерігається у нирках тварин, які споживали високосахарозний раціон, незалежно від забезпеченості раціону протеїном.

2. Споживання високосахарозного раціону посилює генерацію супероксиду у нирках майже вдвічі, а гідроксильного радикала – більш ніж у 4 рази порівняно з контрольними показниками, при цьому спостерігається підвищення вмісту ТБК-активних продуктів вдвічі та карбонільних похідних протеїнів утричі на тлі зниження вмісту вільних тіольних груп протеїнів. Максимально виражене продукування гідроксильного радикала, накопичення ТБК-активних продуктів та окиснення вільних SH-груп протеїнів характерне для тварин, які споживали високосахарозний раціон на тлі аліментарного дефіциту протеїну.

3. Надмірне споживання сахарози на тлі аліментарного дефіциту протеїну призводить до активації ензимів поліольного шляху та інтенсифікації накопичення продуктів окислативного стресу у клітинах нирках, наслідком чого може бути порушення їх структурно-функціональної організації.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O.M. Voloshchuk, H.P. Kopylchuk

ACTIVITY OF POLIOLYTIC PATHWAY ENZYMES IN RAT KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF DIFFERENT PROTEIN AND SUCROSE SUPPLY IN THE DIET

*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University;
e-mail: o.voloshchuk@chnu.edu.ua*

The study examined the activity of enzymes in the polyol pathway and the status of free radical processes in the kidneys of rats subjected to different dietary protein and sucrose levels. It was found that the kidneys of animals consuming a high-sucrose diet, irrespective of protein content, exhibited the highest increase in the activity of polyol pathway enzymes, namely aldose reductase and sorbitol dehydrogenase. Consumption of a high-sucrose diet enhances the generation of $O_2^{\cdot-}$ in the kidneys by almost twofold, and hydroxyl radical by over fourfold compared to control indicators. This is accompanied by a twofold increase in the content of TBARS-active products and a threefold increase in the content of carbonyl derivatives of proteins, against the background of a decrease in the content of free thiol groups in proteins. The pronounced generation of hydroxyl radicals, accumulation of TBARS-active products, and reduction in the content of free SH-groups in proteins are characteristic of animals that consumed a high-sucrose diet in the context of dietary protein deficiency. It has been demonstrated that excessive sucrose consumption is a critical factor, influencing the activity of enzymes in the polyol pathway and the intensity of free radical processes. The obtained results may be considered as predisposing factors for disruptions in the structural and functional organization of the kidneys under conditions of nutrient imbalance.

Key words: nutrients; kidney; aldose reductase; sorbitol dehydrogenase; reactive oxygen species; free radical processes.

REFERENCES

1. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016 Mar;7(3):1251-65.
2. Souza JA, Pinto ABG, Oliveira EC, Coelho DB, Totou NL, Lima WG, Becker LK. Aerobic exercise training prevents impairment in renal parameters and in body composition of rats fed a high sucrose diet. *BMC Res Notes.* 2021 Sep;14(1):378.
3. Fotheringham AK, Solon-Biet SM, Bielefeldt-Ohmann H, McCarthy DA, McMahon AC, Ruohonen K, et al. Kidney disease risk factors do not explain impacts of low dietary protein on kidney function and structure. *Science.* 2021 Oct;24(11):103308.
4. Amorim RG, Guedes GDS, Vasconcelos SML, Santos JCF. Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Jun;112(5):577-87.
5. Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med.* 2018 Mar;1(1):7-13.
6. Gyurászová M, Gurecká R, Bábičková J, Tóthová E. Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan;2020:5478708.
7. Zandalinas S, Mittler R. ROS-induced ROS release in plant and animal cells. *Free Radic Biol Med.* 2018 Jul;122:21-7.
8. Voloshchuk OM, Kopylchuk GP. Intensity of free radical processes in rat skeletal muscles under the conditions of different dietary supply with nutrients. *Fiziol Zh.* 2022;68(4):48-56. [Ukrainian].
9. Schenkman JB, Cinti DL. Preparation of microsomes with calcium. *Methods Enzymol.* 1978;52:83-9.
10. Alim Z, Kiliç N, Şengül B, Beydemir Ş. Inhibition behaviours of some phenolic acids on rat kidney aldose reductase enzyme: an *in vitro* study. *J Enzyme Inhibit Med Chem.* 2017 Dec;32(1):277-84.
11. Rose CI, Henderson AR. Reaction rate assay of serum sorbitol dehydrogenase activity at 37°C. *Clin Chem.* 1975 Oct;21(11):1619-26.
12. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii OI. Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material. *Fiziol Zh.* 2000; 46(5): 56-62. [Ukrainian].
13. Tkachenko MM, Sahach VF, Baziliuk OV, Kotsiuruba AV, Popereka HM, Stepanenko LH, Seniuk OF. Age-related characteristics of contractile vascular reactions and the content of oxygen free radicals and nitric oxide metabolites in BALB/c mice in conditions of alienation zone. *Fiziol Zh.* 2005;51(3):32-41. [Ukrainian].
14. Parihar MS, Pandit MK. Free radical induced increase in protein carbonyl is attenuated by low doses of adenosine in hippocampus and mid brain: implication in neurodegenerative disorders. *Gen Physiol Biophys.* 2003 Mar; 22(1):29-39.
15. Murphy ME, Kehrer JP. Oxidation state of tissue thiol groups and content of protein carbonyl groups in chickens with inherited muscular dystrophy. *Biochem J.* 1989 Jan;260:359-64.
16. Rodrigues T, de França LP, Kawai C, de Faria PA, Mugnol KC, Braga FM, Tersariol IL, Smaili SS, Nantes IL. Protective role of mitochondrial unsaturated lipids on the preservation of the apoptotic ability of cytochrome C exposed to singlet oxygen. *J Biol Chem.* 2007 Aug;282(35):25577-87.

17. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Targeting redox imbalance as an approach for diabetic kidney disease. *Biomedicines*. 2020 Feb;8(2):40.
18. Zopf S, Flämig J, Schmid H, Miosge N, Blaschke S, Hahn EG, Müller GA, Grunewald RW. Localization of the polyol pathway in the human kidney. *Histol Histopathol*. 2009 Apr;24(4):447-55.
19. Hashimoto Y, Yamagishi S, Mizukami H, Yabe-Nishimura C, Lim SW, Kwon HM, Yagihashi S. Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: Early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase. *J Diabet Invest*. 2011 Apr;2(2):111-22.
20. He J, Gao HX, Yang N, Zhu XD, Sun RB, Xie Y. The aldose reductase inhibitor epalrestat exerts nephritic protection on diabetic nephropathy in db/db mice through metabolic modulation. *Acta Pharmacol Sin*. 2019 Jan;40(1):86-97.
21. Liu H, Luo Y, Zhang T, Zhang Y, Wu Q, Yuan L, Chung SS, Oates PJ, Yang JY. Genetic deficiency of aldose reductase counteracts the development of diabetic nephropathy in C57BL/6 mice. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1242-51.
22. Tian F, Li Z, Gao D, Liu D. Diabetic nephropathy with crescent: A case report. *DINE*. 2022 Apr;1(3):125-7.
23. Rosas-Villegas A, Sánchez-Tapia M, Avila-Nava A, Ramírez V, Tovar AR, Torres N. Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*. 2017 Apr;9(4):393.
24. Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, Xu W, Wang X, Tao Y, Yin H. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2019 Nov;144:266-78.
25. Akagawa M. Protein carbonylation: molecular mechanisms, biological implications, and analytical approaches. *Free Radic Res*. 2021 Apr;55(4):307-20.
26. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells*. 2020 May;9(6):1342.

*Матеріал надійшов
до редакції 19.01.2024*