Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print

ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet9920

<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 577.153.3:577.151.4:616.43

Aldosereductase: structure, mechanism of action, biological role and functioning according to normo and hyperglycemia

Y. M. Makukh, T. M. Gryvul, A. Ya. Krasnevich, D. S. Vignan

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 11.09.2020

Received in revised form

12.10.2020

Accepted 13.10.2020

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-098-457-81-06
E-mail: grytheo@gmail.com

Makukh, Y. M., Gryvul, T. M., Krasnevich, A. Ya., & Vignan, D. S. (2020). Aldosereductase: structure, mechanism of action, biological role and functioning according to normo and hyperglycemia. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 22(99), 125–142. doi: 10.32718/nvlvet9920

The review summarizes the literature on the structure, biological role and mechanism of action of aldose reductase at different blood glucose levels. Aldosereductase is the first enzyme of the sorbitol (polyol) pathway to glucose metabolism. In mammals, it is a monomeric protein with a molecular weight of 32–56 kDa, has 347–370 amino acid remainders. Its secondary structure consists of α -helices and β -bends, which alternate in 8 units. The active site of the enzyme is located at the C-terminus of the β -bend and contains a glutathione-binding domain. The active site of aldose reductase consists of two sites: substrate-binding and catalytic. The first is formed mainly by the residues of hydrophilic amino acids, and the second, by hydrophobic ones. The interaction of the enzyme with a coenzyme causes conformational changes in aldose reductase. It is believed that the enzyme functions according to the principle of an ordered “bi-bi” mechanism, that is, the coenzyme binds first, and the oxidized product is released last. The reduction of aldehydes of aldose reductase includes several stages: the interaction of the enzyme with NADPH and the formation of a binary complex, the acceptance of the substrate and the formation of a ternary complex (enzyme-coenzyme-substrate) and the separation of the alcohol-reaction product and the oxidized coenzyme. According to normoglycemia in mammalian cells via the sorbitol pathway, up to 1–3 % of intracellular glucose is restored. Under these conditions, it reduces the content of toxic and reactive aldehydes such as: 4-hydroxy-trans-2-nonenal, malondialdehyde, glyoxal, acrolein and their conjugates with reduced glutathione and carnosine, which are also toxic. Before being excreted from the body, they are reduced by aldose reductase to non-toxic compounds. Thus, the enzyme is one of the components of the body's antioxidant system. Hyperglycemia, which is most pronounced in diabetes, significantly increases the flow of glucose through the sorbitol pathway. The activation of aldosereductase and sorbitol dehydrogenase causes the use of a significant amount of NADPH, which leads to a decrease in antioxidant protection, and the excessive formation of NADH leads to a violation of the ratio of reduced and oxidized forms, known as “pseudohypoxia”. Metabolites of the sorbitol pathway, which are formed in excessive amounts, get toxic effects on metabolism and cellular structures, in particular: sorbitol, as an osmotically active component, causes lens edema, leads to the formation of cataracts, and fructose, fructose-phosphate and 3-deoxyglucosone underlie the pathogenesis of secondary diabetic complications.

Key words: sorbitol pathway, aldosereductase, sorbitol dehydrogenase, aldehydes, detoxification, diabetes mellitus, secondary diabetic lesions.

Альдозоредуктаза: будова, механізм дії, біологічна роль та функціонування за нормо- і гіперглікемії

Є. М. Макух, Т. М. Гривул, А. Я. Красневич, Д. С. Вигнан

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, м. Львів, Україна

В огляді узагальнено дані літератури про будову, біологічну роль і механізм дії альдозоредуктази за різних рівнів глюкози у крові. Альдозоредуктаза – перший ензим сорбітолового (поліолового) шляху метаболізму глюкози. У ссавців він є мономерним білком з молекулярною масою – 32–56 кДа, нараховує 347–370 амінокислотних залишків. Його вторинна структура складається з α -спіралей і β -вигинів, які чергуються по 8 одиниць. Активний центр ензиму розташований в С – кінці β -вигину і містить домен, що зв'язує глутатіон. Активний центр альдозоредуктази складається з двох ділянок: субстратзв'язуючої і каталітичної. Перша формується головним чином залишками гідрофільних амінокислот, а друга – гідрофобними. Взаємодія ензиму з коензимом викликає конформаційні зміни альдозоредуктази. Вважають, що ензим функціонує за принципом впорядкованого “bi-bi” механізму, тобто коензим зв'язується насамперед, а окиснений продукт звільняється останнім. Відновлення альдегідів альдозоредуктазою включає декілька стадій: взаємодія ензиму з NADPH і утворення бінарного комплексу, приєднання субстрату і формування потрійного комплексу (ензим-коензим-субстрат) та відділення спирту – продукту реакції і окисненого коензиму. За нормоглікемії в клітинах ссавців по сорбітоловому шляху відновлюється до 1–3 % внутрішньоклітинної глюкози. За таких умов вона впливає на зниження вмісту токсичних і реакційноздатних альдегідів, таких як: 4-гідрокси-транс-2-ноненаль, малоновий дильдегід, гліоксаль, акролейн та їх кон'югатів з відновленим глутатіоном і карнозином, які теж є токсичними. Перед виділенням з організму вони відновлюються альдозоредуктазою до нетоксичних сполук. Таким чином, ензим є одним з компонентів антиоксидантної системи організму. За гіперглікемії, яка найбільш виражена при діабеті, потік глюкози через сорбітоловий шлях значно зростає. Активація альдозоредуктази і сорбітолдегідрогенази спричиняє використання значної кількості NADPH, яке призводить до зниження антиоксидантного захисту, а надмірне утворення NADH – до порушення співвідношення відновленої і окисненої форм, що відоме під назвою “псевдогіпоксії”. Метаболіти сорбітолового шляху, які утворюються в надмірних кількостях, мають токсичний вплив на метаболізм і клітинні структури, зокрема: сорбітол як осмотичноактивний компонент викликає набряк кристаліка, що веде до утворення катаракти, а фруктоза, фруктозо-фосфат і 3-дезоксиглюкозона лежать в основі патогенезу вторинних діабетичних ускладнень.

Ключові слова: сорбітоловий шлях, альдозоредуктаза, сорбітолдегідрогеназа, альдегіди, детоксикація, цукровий діабет, вторинні діабетичні ускладнення.

Вступ

Рівень глюкози в клітинах ссавців за еуглікемії перебуває у межах 3,8–6,1 mM/L. Переважна її кількість під дією гексокінази і глюкокінази за участю АТФ перетворюється в глюкозо-6-фосфат і метаболізується в основному через гліколітичний і в меншій мірі – через пентозофосфатний шлях. Крім цих основних шляхів, глюкоза може відновлюватись до шестиатомного спирту – сорбітолу, який окиснюється до фруктози. Це мінорний – сорбітоловий (поліоловий) шлях її метаболізму, який вперше був описаний у 1956 році (Hers, 1956). Він представлений двома окисно-відновними ензимами: альдозоредуктазою – АлР (КФ 1.1.1.21) і сорбітолдегідрогеназою – СДГ (КФ 1.1.1.14). АлР за участю NADPH відновлює глюкозу до сорбітолу, який СДГ за участю НАД⁺ окиснюється до фруктози. Щодо лімітуючого ензиму цього шляху на сьогодні немає єдиної думки (Hers, 1956; Jeffery & Jornval, 1983; Busik et al., 1997; Kuchmerovska, 1999; Amano, 2003; Dagher et al., 2004; Zengraf, 2006; Zopf et al., 2009). АлР належить до сімейства альдо-кеторедуктаз (Bohren et al., 1989; Jez et al., 1997; Jez et al., 1997; Jez et al., 1997; Jez & Penning, 2001) і локалізована в цитоплазмі більшості клітин (Terubashi et al., 1989; Ohta et al., 1991).

За нормальних умов в тканинах організму перетворення глюкози сорбітоловим шляхом незначне – воно становить близько 1,0 %. Виняток становлять еритроцити людини, в яких перетворення цим шляхом може досягати до 3,0 % (Morrison et al., 1980; Efimov et al., 1987).

Однак при гіперглікемії (>7.0 mM/L) перетворення глюкози сорбітоловим шляхом досягає 7,0–10,0 % (Efimov et al., 1987; Balabolkin & Islambekov, 1989), а в окремих випадках і 30 % (Kinoshita, 1965; Gonzales et al., 1984; Kador et al., 1985; Jabe-Nishimura, 1988; Chung et al., 2003). Оскільки за гіперглікемії гексокіназа насичена глюкозою і не здатна в більших обсягах каталізувати її перетворення до глюкозо-6-

фосфату, тому зростає активність альдозоредуктази (Kador et al., 1985; Jabe-Nishimura, 1988; Chung et al., 2003; Berrone et al., 2006).

Будова альдозоредуктази. АлР тканин ссавців є мономерним білком (Das et al., 1988; Vander Jagt et al., 1988; Kawasaki et al., 1989; Morjana & Flynn, 1989; El-Kabbani et al., 1989; Jez & Penning, 2001), хоча є повідомлення про її димерну структуру (Attwood & Doughty, 1974). Молекулярна маса АлР коливається в досить широких межах: у мозку людини, бика і свині – 33–56 кДа (Boghossian & Mc Guinness, 1979; Wermuth et al., 1982; Wermuth & Von Wartburg, 1982; Srivastava et al., 1984; Yoo & McGuinness, 1987), еритроцитах людини – 32,5–33 кДа (Srivastava et al., 1984; Das & Srivastava, 1985), кристаликах свині, бика, щура, кролика – 32–45 кДа (Tanimoto et al., 1983; Halder & Grabbe, 1984; Das et al., 1985; Kador et al., 1986). Молекулярна маса димерного ензиму печінки свині складає 61 кДа, а мономерів – 30,5 кДа (Attwood & Doughty, 1974), тобто за молекулярною масою істотно не відрізняється від мономерів з інших тканин.

Амінокислотний склад гомогенної АлР з мозку свині та м'язів свині кроля і людини відповідно нараховує 370, 363 і 347, 361 амінокислотних залишків (Cromlish & Flynn, 1983; Cromlish & Flynn, 1983; Yoo & McGuinness, 1987; Morjana & Flynn, 1989).

АлР людини кодується одним геном, який локалізований в ділянці хромосоми 7q35 (Graham et al., 1991; Graham et al., 1991). Незважаючи на те, що клітини людини і тварин містять багато нефункціональних псевдогенів ензиму (Graham et al., 1991; Brown et al., 1992) дослідження послідовності кДНК показують експресію тільки однієї форми АлР в різних тканинах людини: сітківці ока, м'язі (Nishimura et al., 1990), плаценті (Bohren et al., 1989) і печінці (Graham et al., 1989).

Кристаліграфічними дослідженнями структури апоензиму свині (Rondeay et al., 1992), холоензиму людини (Bohrani et al., 1992; Wilson et al., 1992) та свині (Urrhumtsev et al., 1992) встановлено, що вто-

ринна структура АлР складається з α -спіралей і β -структур, які чергуються по 8 одиниць. Альдозоредуктаза має бочкоподібну форму (Banner et al., 1975). Ядро ензиму формують вісім паралельно розміщених β -структур. Сусідні елементи цих структур з'єднані за допомогою такої ж кількості паралельних α -спіралей, що мають антипаралельний напрям щодо β -структур. Характерно, що β -структури розташовані в центрі і утворюють центральну структуру, а α -спіралі розташовані на периферії і покривають β -структури (рис. 1).

Рис. 1. Будова альдозоредуктази (Biadene, 2006)

Третинна структура АлР, як у всіх мономерних ензимів, відіграє вирішальну роль в її каталітичній активності. Вона визначає її форму загалом і формує активний центр із хімічних груп, розташованих в різних кінцях амінокислотного ланцюга, а також забезпечує відповідне розташування груп, які зв'язують субстрат. Це призводить до утворення структури комплементарної молекули субстрату, визначаючи таким чином специфічність ензиму (Dikson & Ujebb, 1982).

Найважливішою структурою АлР є активний центр, який розташований в С-термінальному кінці β -структури (Urrhumtsev et al., 1992) і має вигляд глибокої впадини довжиною 15.0 А, шириною 4.0 А і глибиною 15.0 А. Встановлено, що активний центр АлР людини має дві ділянки, а саме: зв'язуючу ділянку, яка зв'язує аніон, і каталітичну гідрофобну, яка може бути у відкритому або закритому положенні залежно від природи зв'язуючого ліганду. Таким чином, ділянка, що зв'язує аніон проявляє здатність до індукованої відповідності, в той час як каталітична ділянка є жорсткою і викликає зміни у молекулі субстрату (Steuber et al., 2007). Каталітичну ділянку формують дві групи залишків амінокислот.

Перша група містить, головним чином, гідрофільні залишки: Asp-43, Tyr-48, Lys-77, His-110, Ser-159, Asn-160, Glu-183, Tyr-209. Вони утворюють велику кількість водневих зв'язків з коензимом – NADPH. Такі амінокислоти, як Ser-159, Asn-160 і Glu-183 водневими зв'язками з'єднані з амідною групою нікотинамиду і забезпечують оптимальну позицію нікоти-

намідного кільця коензиму для стереоселективного перенесення атома Гідрогену на відповідний субстрат. Крім залишків амінокислот, водневі зв'язки утворюють і декілька впорядкованих молекул води. Одна з таких молекул розташована в каталітичній ділянці між амінокислотами Tyr-48 і His-110, а залишок Tyr-209 стабілізує позитивний заряд ароматичної системи при окисненні NADPH до NADP⁺ (Urrhumtsev et al., 1992).

Друга група амінокислотних залишків, які локалізовані в каталітичній ділянці, утворюють так звану гідрофобну групу: Trp-20, Trp-79, Trp-111, Phe-122, Trp-219, Tyr-48, Phe-115, Ala-299, Tyr-309, Pro-310 (Wilson et al., 1992). Вона за кількістю амінокислотних залишків незначно відрізняється від першої, а більшою мірою відрізняється їх якісним складом (Urrhumtsev et al., 1992). Дослідження будови структурних комплексів АлР із її інгібіторами – толрестатом і сорбінілом показало, що ця група амінокислотних залишків повністю формує поверхню активного центру і утворює велику кількість зв'язків з субстратами (Urrhumtsev et al., 1992).

Дослідження структури ензим-інгібіторного комплексу АлР-зополрестат підтвердило існування специфічної ділянки, яка сформована залишками амінокислот другої групи – Trp-113, Phe-115, Val-130, Ser-302 і Cys-303. Залишки амінокислот Trp-111, Phe-122 і Leu-300 беруть участь в утворенні обох ділянок активного центру. В ній також виявлено близько десяти молекул води (Urrhumtsev et al., 1992).

Зв'язування коензиму. Порівняльний аналіз кристалічної структури апоензиму і холоензиму (Wilson et al., 1992; Bohrani et al., 1992) свідчить про те, що взаємодія апоензиму з коензимом (NADPH) викликає багато конформаційних змін в ньому. NADPH приєднується до дна каталітичного центру (Bohrani et al., 1992; Rondeay et al., 1992), а його нікотинамідне кільце локалізоване в центрі циліндричної структури в С-кінці β -сегменту (Rondeay et al., 1992; Wilson et al., 1993). Вважають, що С-кінцевий домен відіграє вирішальну роль для відповідної орієнтації субстратів в активному центрі ензиму (Bohren et al., 1992). Видовжена конформація NADPH виявлена також при його зв'язуванні в активному центрі глутатіонредуктази (Schulz et al., 1978; Pai & Schulz, 1983).

Найсуттєвіші конформаційні зміни спостерігаються у сьомій петлі, яка простягається вище зв'язаного коензиму. Так, амінокислотні залишки Trp-20 і Lys-21 всередині цієї петлі займають різні позиції залежно від різних станів АлР – відкритої чи закритої. При цьому роль своєрідної “засувки” виконує ароматичне кільце триптофану і сольовий мостик між залишками амінокислот Lys-21 і Asn-216 (Urrhumtsev et al., 1992).

Механізм дії ензиму. Альдозоредуктаза володіє абсолютною груповою специфічністю, оскільки відновлює альдегідну групу різних субстратів.

Переважає більшість дослідників вважає, що АлР відновлює Оксиген карбонільної групи субстрату до гідроксилу послідовним впорядкованим bi-bi механізмом. При цьому насамперед приєднується до ензиму NADPH, а десорбується першим окиснений

продукт (Hoffman et al., 1980; Wermuth et al., 1982; Tanimoto et al., 1986; Das et al., 1988; Grimshaw et al., 1990; Kubiseski et al., 1992; Petrash et al., 1994; Petrash, 2004).

Однак для плаценти людини характерне неупорядковане приєднання субстратів і впорядковане десорбування продуктів реакції – NADP^+ десорбується останнім (Bhatnagar et al., 1988). Для дріжджової АЛР механізм реакції залежить від реакції середовища.

Рис. 2. Схема впорядкованого механізму дії АЛР (Petrash et al., 1994)

Перша стадія каталізу – це взаємодія ензиму з NADPH і утворення бінарного комплексу. Приєднання NADPH викликає конформаційні зміни структури АЛР ($\text{E} + \text{NADPH} \rightarrow \text{E}^* - \text{NADPH}$), які полягають у відповідному повертанні петлі сформованої 213–217 амінокислотними залишками (Bohren et al., 1992).

Друга стадія – це приєднання певного альдегіду і утворення потрібного комплексу ензим-коензим-субстрат ($\text{E}^* - \text{C-S}$). Утворення продукту реакції, тобто відповідного спирту, проходить шляхом перенесення атому Гідрогену з С-4 атому нікотинамідного кільця відновленого коензиму до атома Карбону карбонільної групи і протонування Оксигену карбонільної групи. Після завершення реакції від потрібного комплексу ($\text{E}^* - \text{C-S}$) спочатку десорбується спирт, а потім NADP^+ , при цьому конформація ензиму перехідного стану повертається у вихідне положення.

Кінетичні дослідження констант швидкостей, що описують послідовність окремих стадій реакції відновлення альдегіду, показали, що лімітуючою стадією є десорбція NADP^+ із комплексу $\text{E}^* - \text{NADP}^+$ (Grimshaw et al., 1990; Kubiseski et al., 1992).

Природа донорів протону є важливою для розуміння механізму каталізу. Методами квантової і молекулярної механіки встановлено, що в активному центрі ензиму є три амінокислотні залишки, віддалі яких до Оксигену карбонільної групи субстрату дозволяє розглядати їх як потенційних донорів протону, зокрема: Тир-48, His-110 і Cys-298 (Siu et al., 1993; Tarle et al., 1993; Bohren et al., 1994; Lee et al., 1998; Varnai et al., 1999; Cachau et al., 2000; Varnai & Warshel, 2000; Dreanic et al., 2000; Petrash, 2004).

Для встановлення фактичного донора протонів були застосовані, крім методів квантової і молекулярної механіки, ще й математичні розрахунки вільної енергії протонування His-110 та визначення pK_a Тир-48. Але й вони не дали однозначної відповіді щодо донора протонів. Більшість дослідників вважає ймовірним донором протону Тир-48 (Wilson et al., 1992; Tarle et al., 1993; Bohren et al., 1994; Varnai &

При фізіологічному значенні ($\text{pH} = 7,5$) характерний впорядкований, а при $\text{pH} = 9,0$ – неупорядкований бі-бі механізм (Sheys & Doudy, 1971), а очищений ензим з мозку свині функціонує за механізмом Теорелла-Чанса (Yoo & Mc Guinness, 1987).

Механізм дії АЛР полягає у відновленні альдегідів шляхом приєднання NADPH (Рис.2), яке викликає спектроскопічні, кінетичні і конформаційні зміни (Bhatnagar et al., 1988; Petrash, 2004).

Warshel, 2000; Dreanic et al., 2000), інші дослідники – His-110 (Siu et al., 1993; Lee et al., 1998; Varnai et al., 1999; Cachau et al., 2000). Крім того, деякі автори вважають, що відсутність єдиної відповіді зумовлена комбінованим ефектом трьох амінокислот Lys-77, Тир-48, His-110. При цьому Lys-77 поляризує групу ОН Тир-48, яка протонує His-110; останній стає двічі протонованим і переміщаючись віддає протон субстрату, тобто фактичним донором протонів є His-110 (Cachau et al., 2000) (рис. 3).

Біологічна роль АЛР: участь в процесах детоксикації. Експериментальними дослідженнями встановлено, що крім відновлення глюкози, АЛР ще ефективніше впливає на зниження вмісту токсичних для організму альдегідів та їх кон'югатів з GSH утворених у другій фазі трансформації ксенобіотиків. У зв'язку з цим останнім часом фізіологічна роль ензиму була переглянута з точки зору її участі в антиоксидантному захисті.

Коротколанцюгові аліфатичні ненасичені альдегіди у ссавців утворюються із поліненасичених жирних кислот (переважно арахідонової, лінолевої та ліноленової), і фосфоліпідів, при глікозилуванні білків та окисненні амінокислот і вважаються ендогенними ксенобіотиками (Poli et al., 1987; Schneider et al., 1993). У своїй молекулі вони мають подвійний зв'язок між α і β атомами Карбону, а також наявність оксо- і/або гідроксильної групи.

Деякі з цих альдегідів, зокрема: 4-гідрокси-транс-2-ноненаль (4-ГОНА), малоновий диальдегід, гліоксаль та акролеїн є високореакційними (Poli et al., 1987; Esterbauer et al., 1991; Schneider et al., 1993; Shaur, 2003; Lo Pachin et al., 2009), гено- і цитотоксичними (Benedetti et al., 1980; Eckl, 2003; Riachi et al., 2010). Вони надзвичайно швидко взаємодіють з клітинними нуклеофілами, які містять $-\text{SH}$ і $-\text{NH}_2$ функціональні групи: глутатіон, цистеїн, гістидин, лізин та аргінін у складі білків і гуанозином ДНК (Shaur, 2003).

Рис. 3. Схематична модель відновлення альдегідів (Petrash et al., 1994)

Накопичення альдегідів за фізіологічних умов значною мірою залежить від швидкості їх утворення і здатності захисних систем їх знешкоджувати. Детоксикаційні механізми забезпечуються одночасно ензиматичними та неензиматичними реакціями. Оскільки швидкість утворення аддуктів Міхаєля ензиматичним шляхом більш ніж у 600 разів вища, порівняно з неензиматичним, то вирішальну роль відіграють ензиматичні реакції.

Основні ензиматичні реакції першої фази біотрансформації ендogenous ксенобіотиків в організмі представлені NADH- і NADPH-залежними оксидоредуктазами, які каталізують відновлення або окиснення карбонільної групи. До них належать: NADH-залежна алкогольдегідрогеназа, NADPH-залежні альдо- і кеторедуктази, в тому числі і АлП, а також NAD⁺-залежна альдегіддегідрогеназа, яка окиснює карбонільну групу до карбоксильної (Srivastava et al., 1984; Srivastava et al., 1998; Burczynski et al., 2001; Siems & Grune, 2003; Alary et al., 2003; Li et al., 2012; Lyon et al., 2013) та суперродина ензимів цитохрому P-450 (Amunon et al., 2011).

Важливою реакцією другої фази біотрансформації ненасичених альдегідів у клітині, зокрема 4-ГОНА, є їх взаємодія з GSH, яку каталізує глутатіон-S-трансфера (ГлТ) (Burczynski et al., 2001; Alary et al., 2003; Siems & Grune, 2003), активність якої залежить від пулу GSH у клітині (Siems & Grune, 2003). Тому, на нашу думку, некоректно вважати, що альдо-і кеторедуктази репрезентують NADPH-залежний шлях знешкодження ненасичених альдегідів, який є альтернативним до глутатіон-S-трансферазного (Burczynski et al., 2001) оскільки вони здійснюють біотрансформацію на різних стадіях.

Дослідами *in vitro* встановлено, що гомогенна і частково очищена АлП каталізує відновлення насичених і ненасичених альдегідів ефективніше, ніж глюко-

зу та інші шести- і п'ятиатомні моносахариди (Hayman & Kinoshita, 1965; Das & Srivastava, 1985; Negm, 1986; Das et al., 1988; Vander et al., 1988; Kawasaki et al., 1989; Morjana & Flynn, 1989; Srivastava et al., 1995; Srivastava et al., 1998; Srivastava et al., 1999; Xe et al., 1999). З усіх гексоз найповільніше АлП відновлює глюкозу (Morjana & Flynn, 1989), а частково очищена АлП з листя бересклету японського (*Euonymus japonica*) взагалі її не відновлює (Negm, 1986). Ефективність відновлення моносахаридів, на нашу думку, залежить від їхньої будови, кількості гідроксильних груп і довжини карбонового ланцюга. Найкращим субстратам є DL-гліцеральдегід (Das & Srivastava 1985; Negm, 1986; Das et al., 1988; Morjana & Flynn, 1989). Найшвидше альдозоредуктаза відновлює альдегіди циклічної будови, особливо піридин-3-альдегід (Morjana & Flynn, 1989). При цьому природа замісників та їх локалізація суттєво впливають на здатність до відновлення (Morjana & Flynn, 1989).

АлП також каталізує відновлення так званих "core" альдегідів (насичених і ненасичених), які генеруються при пероксидному окисненні фосфоліпідів і етерифікованих альдегідів у складі фосфогліцеридів (Srivastava et al., 2004; Spite et al., 2007) та кон'югати глутатіону з ненасиченими альдегідами. Останні у багатьох випадках відновлюються значно швидше, ніж вільні альдегіди (Dixit et al., 2000; Ramana et al., 2000; Ramana et al., 2001). Варто зазначити, що альдегід-глутатіонові кон'югати, як і вільні альдегіди, теж є токсичними (Chakrabarti & Malic, 1991; Horvath et al., 1992), але вони швидко виводяться з організму (Boon et al., 1999). Відновлення цих кон'югатів з участю АлП веде до утворення відповідних нетоксичних спиртів (Srivastava et al., 1999; Srivastava et al., 2000).

З'ясування ролі АлП у знешкодженні ксенобіотиків допомогло у дослідженні структури ензиму.

Оскільки відновлення альдегід-глютатіонових кон'югатів в альдозоредуктазній реакції проходить з високою швидкістю (Dixit et al., 2000; Ramana et al., 2001), то автори спочатку припустили, що активний центр ензиму має домен для зв'язування глютатіону, а потім доказали його наявність і встановили, якими амінокислотами він утворений (Dixit et al., 2000). Молекулярно-динамічними розрахунками встановлено, що кон'югати глютатіону в активному центрі так зорієнтовані, що реалізується вираш вільної енергії від взаємодії ензиму із субстратом (Dixit et al., 2000).

Альдегіди утворюють стабільні ковалентні кон'югати ще з іншими низькомолекулярними пептидами: карнозином, гомокарнозином і анзериним (Zhou & Decker, 1999; Aldini et al., 2002; Liu et al., 2003; Orioli et al., 2007). Карнозин – це ендегенний дипептид, що синтезується в тканинах з високою гліколітичною активністю і наявний у всіх хребетних (Boldyrev et al., 2013; Artioli et al., 2018).

Кон'югати ненасичених альдегідів з карнозином, як із глютатіоном, теж є токсичними, оскільки, взаємодіючи з білками, викликають їх модифікацію. Тому перед виділенням з організму вони відновлюються в реакції каталізованій АлР. Це підтверджується тим, що даний феномен відсутній у тканинах мишей з недостатністю ензиму. Крім того, дослідженнями метаболітів в сечі мишей дикого типу і з недостатністю АлР, а також людей встановлено, що кон'югати карнозину з альдегідами найбільше виділяються у відновленій формі (Baba et al., 2013).

Утворення альдегід-карнозинових кон'югатів є важливим процесом для їх виведення з організму мишей. При цьому редукція кон'югатів каталізується АлР, оскільки було встановлено, що *in vitro* відновлення карнозин-альдегідних аддуктів проходить за участю очищеної АлР. Ще одне підтвердження участі ензиму полягає у тому, що генетична делеція АлР в мишей знижує появу відновлених форм кон'югатів у сечі. Відносно низька активність АлР виявлена при відновленні аддуктів карнозину і 4-ГОНА, можливо, зумовлена здатністю 4-ГОНА до циклізації, при якій закривається доступ до вільної альдегідної групи, яку “взнає” ензим (Baba et al., 2013).

Отже, результати досліджень переконливо доводять, що АлР трансформує ендегенні альдегіди незалежно від їхньої концентрації (Brownlee, 2005; Srivastava et al., 2005; Xie et al., 2013), а глюкозу відновлює при дуже високих її концентраціях (Brownlee, 2005) і тільки в альдегідній формі. Крім того, вона є потужним компонентом антиоксидантної системи організму (Makukh et al., 2007; Baba et al., 2013).

Функціонування АлР за гіперглікемії: Стійка гіперглікемія спостерігається при цукровому діабеті – хронічному порушенні обміну вуглеводів, жирів і білків, яке характеризується зниженням використання вуглеводів та надмірним глікогенолізмом і глюконеогенезом з використанням аміно- і жирних кислот (Dotta & Ciddi, 2014). Діабет наскільки поширений у світі, що окремі дослідники вважають його епідемією (Kowlury & Chen, 2007; Tarr et al., 2013).

При гіперглікемії, яка характерна для діабету, зростає активність АлР в кришталику, що веде до накопичення в ньому сорбітолу (Kador et al., 1985; Jabe-Nishimura, 1988; Chung et al., 2003; Berrone et al., 2006). Останній є осмолітом і спричиняє осмотичний набряк волокон та епітеліальних клітин кришталика внаслідок порушення йонного балансу та інсолюбілізації білків, що призводить до утворення “цукрової” катаракти (Van Heyningen, 1958; Kinoshita, 1974; Kinoshita et al., 1979; Kinoshita et al., 1981).

Окремі автори (Pollreisz & Schmidt-Erfurth, 2010) стверджують, що у кришталику переважає утворення сорбітолу над його окисненням до фруктози. Однак, за даними інших авторів, сорбітол може утворюватися у зворотній реакції (фруктоза→сорбітол) (Makuh & Golovackij, 1989) і навіть швидше, ніж у прямій (Jedziniak et al., 1981).

Через свою будову сорбітол повільно проникає через цитоплазматичні мембрани (Patel et al., 2012; Matebula, 2015), тому накопичується у клітині створюючи так званий “гіперосмотичний ефект”, що є наслідком інфузії рідини у клітину. Дослідження на тваринах показали, що внутрішньоклітинне накопичення поліолів веде до збільшення рідини та пошкодження і розрідження волокон кришталика, що супроводжується біохімічними змінами. В кінцевому підсумку це призводить до помутніння кришталика (Kinoshita, 1965), та утворення катаракти (Kinoshita, 1974; Kinoshita et al., 1979; Kador & Kinoshita, 1984). Крім того, осмотичний стрес в кришталику (Srivastava et al., 2005) викликає загибель епітеліальних клітин (Takamura et al., 2001), що теж веде до утворення катаракти (Li et al., 1995). Результати цих досліджень дали підставу висунути так звану “осмотичну” гіпотезу “цукрової” катаракти, утворення якої зумовлене у відповідь на накопичення у кришталику продуктів альдозоредуктазної реакції – сорбітолу та ін. поліолів.

Трансгенні миші з надекспресією генів АлР і фосфоліпази D2 за гіперглікемічних умов є більш схильні до утворення діабетичної катаракти порівняно з діабетичними мишами з надекспресією тільки фосфоліпази D2 – ключового ензиму осморегуляції в кришталику (Huang et al., 2006). Ці дослідження свідчать про те, що порушення осморегуляторних механізмів робить кришталик чутливим навіть до невеликого зростання активності АлР. Осмотичний стрес навіть у молодих людей з цукровим діабетом 1 типу здатний викликати утворення катаракти шляхом помутніння кортикальних волокон кришталика (Datiles & Kador, 1999; Wilson et al., 2007). Зв'язок АлР з утворенням діабетичної катаракти встановлено також і в дорослих пацієнтів (Oishi et al., 2006).

Отже, накопичення сорбітолу в волокнах кришталика призводить до зростання осмотичного стресу, а потім помутніння, тобто біохімічні зміни спричиняють морфологічні.

Осмотичний стрес, спричинений акумуляцією сорбітолу, викликає стрес в ендоплазматичній сітці і веде до генерації вільних радикалів, що сприяє генерації активних форм кисню (АФК) і призводить до

пошкодження волокон кришталіка (Mulhern et al., 2006).

При діабеті АФК мають різне походження. Так, за високого вмісту глюкози і присутності металів зі змінною валентністю в кришталіку (Lin, 1997) може протікати аутоокисидантна реакція між глюкозою і Оксигеном, що призводить до утворення супероксидного радикалу O_2^- (Wolff & Dean, 1987). Підвищення вмісту вільних радикалів у кришталіку діабетиків погіршує антиоксидантний захист і спричиняє зростання його чутливості до оксидативного стресу. Антиоксидантний захист знижується також при глікозилюванні, яке веде до інактивації антиоксидантних ензимів, зокрема супероксиддисмутази – СОД (Ookawara et al., 1992). Варто зазначити, що Cu-Zn залежна СОД-1 є найважливішим ізоензимом в кришталіку (Behndig et al., 2001), який перетворює супероксидний радикал O_2^- до менш реакційних H_2O_2 і Оксигену (Mc Cord & Fridovich, 1969). Здатність СОД-1 запобігати розвитку катаракти при діабеті показана на тваринах як *in vivo*, так й *in vitro* (Behndig et al., 2001; Olofsson et al., 2005; Olofsson et al., 2009).

Отже, висунута кілька десятиліть тому гіпотеза про те, що в утворенні діабетичної катаракти ініціюючим фактором є утворення поліолів з глюкози в АЛР реакції, підтверджена багатьма дослідженнями, хоча й не до кінця з'ясована роль зворотної реакції – утворення сорбітолу із фруктози.

Одним із найважчих і широко розповсюджених ускладнень цукрового діабету є діабетична ретинопатія, яка проявляється діабетичною мікроангіопатією – ураженням мікросудин сітківки очного яблука (Son, 2017). Ймовірність виникнення і розвитку захворювання тісно зв'язані насамперед з тривалістю хвороби, рівнем глюкози і ліпідів крові (Tarr et al., 2013).

Серед багатьох молекулярних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії значну роль відіграє активація поліолового шляху (Obrosova & Kador, 2010; Safi et al., 2014; Eshad et al., 2017; Gond & Gupta, 2017; Jayasree et al., 2018; Wu et al., 2018; Yan, 2018).

Збільшення перетворення глюкози поліоловим шляхом у сітківці при гіперглікемії вперше виявлено у 1973 році (Dvornic et al., 1973) і протікає так само, як і в інших тканинах (Lorenzi, 2007; Tarr et al., 2013; Safi et al., 2014), а подальшими дослідженнями встановлено, що цим шляхом метаболізується майже її третина (Gonzales et al., 1984). Цей ензиматичний шлях має ряд шкідливих впливів на клітинний метаболізм та індукує значну кількість клітинних пошкоджень. При активації сорбітолового шляху зростає використання NADPH як коензиму. Використовуючи NADPH, АЛР може спричинити його нестачу для ГЛР реакції, яка є вирішальною для підтримання на відповідному рівні внутрішньоклітинного пулу GSH, і таким чином знижувати здатність клітин реагувати на клітинний стрес (Barnett et al., 1986; Matebula, 2015).

Логічно припустити, що для поповнення NADPH компенсаторно повинна б зростати активність ензимів, що генерують NADPH – дегідрогеназ ПФШ, ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази. Однак одержані експериментальні дані є контрверсійними.

Ряд дослідників дійсно виявили, що активність Г-6-ФДГ і/або 6-ФГД в цитоплазмі і субклітинних фракціях деяких внутрішніх і лімфоїдних органів, ретикулоцитах, а також різних відділах головного мозку і сідничному нерві є значно вищою у щурів з експериментальним діабетом (Abdel-Rachim et al., 1992; Lachman et al., 1994; Pereira et al., 1994; Thurston et al., 1995; Gupta & Baquer, 1999). Однак іншими дослідженнями встановлено підвищення активності Г-6-ФДГ у діабетичних щурів тільки головному мозку. (Ulus et al., 2003).

Проте в цілому ряді робіт одержані цілком протилежні результати, а саме: активність Г-6-ФДГ і 6-ФГДГ або тільки Г-6-ФДГ знижена у печінці, підшлунковій залозі, нейтрофілах, а ізоцитратдегідрогеназа – у серцевому м'язі (Forman & Viringa, 1975; Martins et al., 1986; Alba-Lourenio et al., 2006; Diaz-Flores et al., 2006; Batimic-Haberle & Benov, 2008). Цікавим є повідомлення про зниження активності Г-6-ФДГ у печінці з одночасним її зростанням у нирках (Mc Dermott et al., 1994). На жаль, поза увагою дослідників залишилися комплексні дослідження активності NADPH-генеруючих ензимів у цілій сітківці та її клітинних структурах, а саме: малатдегідрогенази, трансгідрогенази та ізоцитратдегідрогенази, яка є найпотужнішим джерелом NADPH в організмі (Veech et al., 1969; Golovackij, 1978).

Використання NAD^+ в СДГ реакції веде до зростання співвідношення $NADH/NAD^+$, такий стан дістав назву “псевдогіпоксія” і спричиняє зміни у метаболізмі та сигнальних системах (Alkateri et al., 2013), які в кінцевому підсумку ведуть до змін функцій клітини (Williamson et al., 1993). Крім того, надлишок NADH може служити субстратом для NADH-залежної оксидази і джерелом утворення активних форм Оксигену в клітині (Lasseque & Clempus, 2003).

Через свої властивості сорбітол у значних кількостях акумулюється в райдужній оболонці та окремих її клітинах (Asnaghi et al., 2003; Obrosova et al., 2003; Drel et al., 2008; Tarr et al., 2013). Як осмоліт він пошкоджує ендотелій судин райдужної оболонки, спричиняє втрату перицитів та потовщення базальної мембрани (Lorenzi, 2007; Tarr et al., 2013), а як багатоатомний спирт створює у райдужній оболонці осмотичний стрес (Lorenzi, 2007; Kitada et al., 2010; Tarr et al., 2013), який посилює окиснювальні реакції і модифікує білки (Forbes & Cooper, 2013). Припускається, що поліоловий шлях індукує ще й інші механізми пошкодження у певних типах клітин райдужної оболонки (Lorenzi, 2007) бо осмотичний стрес не можна викликати у цілій ретині, оскільки вміст сорбітолу в ній при діабеті зростає у 2,7–5,1 разу щодо контролю (Asnaghi et al., 2003; Obrosova et al., 2003) і є недостатнім для створення стресу (Gabbay, 1973). При діабеті паралельно з накопиченням сорбітолу у клітині проходить також нагромадження і фруктози, яка має зовсім інший механізм дії на клітину. Так, під дією фруктозо-3-фосфокінази вона фосфорилується (Lal et al., 1993) і перетворюється у “нетиповий” продукт – фруктозо-3-фосфат (Szwergold et al., 1990), який легко гідролізується з утворенням дезоксиглюкозону (Lal et

al., 1995). Правда, останній може також утворюватись із фруктози (Lozynska & Semchyshyn, 2012; Semchyshyn, 2013). Глюкоза (Ramkissoon et al., 2016), фруктоза і 3-дезоксиглюкозон є сильними глікозилюючими агентами (Suarez et al., 1989; Szwegold et al., 1990; Lal et al., 1995; Lozynska & Semchyshyn, 2012; Semchyshyn, 2013), які ведуть до утворення продуктів глікозилювання. Ці продукти не тільки пошкоджують компоненти клітинного середовища, особливо білки, а й мають опосередковану дію на деякі сигнальні шляхи (Suarez et al., 1989; Kandakis et al., 2014; Singh et al., 2014).

Отже, тільки комплексні дослідження механізмів, які індуковані окремими метаболітами поліолового шляху в різних компартментах ока, допоможе зрозуміти молекулярні механізми, що лежать в основі цих ускладнень, і виробити правильну стратегію у їхньому лікуванні.

Нефропатія. Ще одним серйозним ускладненням мікросудин при цукровому діабеті є діабетична нефропатія (Dotta, 2014), при якій патологічні зміни виникають у клітинах різних типів – подоцитах, мезангіальних і ендотеліальних клітинах, гломерулярній базальній мембрані, епітелії каналців, а також фіброблестах інтерстицію та судинному епітелії. Тобто, ушкодження стосуються як клубочків так і клітин тубулярної і збираючої системи каналців (Drel et al., 2008; Loboda et al., 2010).

Патогенез діабетичної нефропатії складний. На сьогодні існує декілька теорій виникнення і розвитку цієї патології (Loboda et al., 2010; Shuliarenko, 2013). Метаболічна теорія основну роль відводить активації поліолового шляху і зокрема АлР (Loboda et al., 2010; Luis-Rodrigues et al., 2012; Parchwani & Upadhyay, 2012; Parchwani & Upadhyay, 2012; Grzeszczak et al., 2013; Dotta, 2014; Aghadavoudi et al., 2017; El Gamal & Munusamy, 2017). Однак окремі автори хоча не заперечують участі поліолового шляху і АлР в патогенезі діабетичної нефропатії, але вважають їхню роль не зовсім зрозумілою (Sharma & Sharma, 2013).

В даний час встановлено локалізацію і активність АлР і СДГ в окремих структурах нирки (Terubayashi et al., 1989; Kasajima et al., 2001; Zopf et al., 2009; Shahbazian & Resaai, 2013; Lanaspas et al., 2014), а також вміст в них сорбітолу та фруктози (Tilton et al., 1992; Hashimoto et al., 2014).

В нирковому мезанглії і клітинах проксимальних каналців підвищення рівня глюкози і зростання концентрації сорбітолу супроводжувалось запальними процесами (Lanaspas et al., 2014), зміною рівня міоїнозиту (Haneda et al., 1990), та зниженням АТР-азної активності (Cohen et al., 1988). Ці зміни можуть мати негативний вплив на метаболізм, особливо з використанням енергії АТР. Фруктоза, вміст якої підвищується при діабеті в декілька разів (Terubayashi et al., 1989; Tilton et al., 1992), та її метаболіти – фруктозо-3-фосфат і 3-дезоксиглюкозон (Niwa, 1999) можуть бути токсичними при глікозилюванні білків (Suarez et al., 1989; Szwegold et al., 1990; Lal et al., 1995; Lozynska & Semchyshyn, 2012; Semchyshyn, 2013). Варто зауважити, що окремі дослідники вважають фруктозу

нефротоксином, оскільки фруктозна дієта веде до помірного тубуло-інтерстиціального пошкодження (Lanaspas et al., 2014).

При діабеті в нирках, як і в сітківці, зростає рівень метаболітів сорбітолового шляху та змінюється співвідношення піримідинових нуклеотидів, які використовуються АлР і СДГ. При відновленні глюкози до сорбітолу використовується НАДФН, а при окисації сорбітолу зростає рівень НАДН, тому окисно-відновний потенціал клітин швидко змінюється, що призводить до зниження вмісту GSH – основного низькомолекулярного клітинного антиоксиданта. Використання НАДФН призводить до зміни декількох метаболічних шляхів, зокрема: ПФШ та біосинтезу ліпідів. Активність Г-6-ФДГ – регуляторного ензиму ПФШ гальмується НАДФН за принципом зворотного зв'язку (Luzzatto, 1967). Це створює умови для його активації і супроводжується біосинтезом рибозо-5-фосфату та НАДФН і спостерігається при гіпертрофії нирок у тварин при експериментальному короткотривалому діабеті (Steer et al., 1985).

Зростання кількості НАДН при окисненні сорбітолу до фруктози створює сприятливі умови гіперглікемічно-індукованої “псевдогіпоксії” в діабетичних тканинах, яке супроводжується зростанням співвідношення НАДН/НАД⁺, впливаючи на функцію судин (Williamson et al., 1993). Активація ПФШ може сприяти зростанню співвідношення НАДН/НАД⁺, яке гальмує активність НАД⁺-залежної гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогенази, блокуючи гліколітичне перетворення глюкози (Mochisuki & Neely 1979).

Отже, як і у випадку утворення ретинопатії, сорбітоловий шлях у нирках проявляє аналогічний вплив метаболітами і коензимами, однак бракує комплексного підходу біохіміків та клініцистів.

Нейропатія. Ураження нервової системи хворих на цукровий діабет вважається одним з найчастіших ускладнень, яке охоплює понад 50 % хворих (Pankiv, 2007; Stavniichuk et al., 2012; Cancelliere, 2016). На жаль, механізми діабетичної нейропатії залишаються ще не достатньо вивченими, тому і незрозумілими (Hotta, 1997; Stavniichuk et al., 2012; Pankiv, 2012; Hosseini & Abdollahi, 2013).

Правда, переважна більшість дослідників вважають, що ініціюючим фактором в цих процесах виступає стійка і часом неконтрольована довготривала гіперглікемія (Vincent et al., 2004; Brownlee, 2005; Yagihashi et al., 2011; Yakobchuk et al., 2012; Stavniichuk & Kuchmerovska, 2014; Cancelliere, 2016; Feldman et al., 2017; Zan et al., 2017; Solanki et al., 2018). На думку окремих авторів, вона веде до зростання потоку глюкози через гліколіз, внаслідок чого акумулюються тріозофосфати, з яких утворюється метилглюксаль. За таких умов настає дисбаланс між утворенням і детоксифікацією реактивних альдегідів, зокрема метилглюксалю, що вважається уніфікованим механізмом розвитку і прогресії діабетичної нейропатії (Deshpande et al., 2014). Гіперглікемія викликає цілий каскад метаболічних (Gabbay, 1973; Wright & Nucada., 1994; Ng et al., 1998; Obrosova

et al., 1999; Yagihashi et al., 2001; Serhiienko et al., 2003; Stavniichuk et al., 2012), а пізніше функціональних і структурних змін в центральній та периферичній нервовій системі (Engerman et al., 1994; Cameron et al., 2001; Zychowska et al., 2013; Dixit et al., 2014; Nucada, 2014; Hao et al., 2015). Це є наслідком того, що при гіперглікемії зростає активність поліолового шляху обміну глюкози, а також індуюються інші метаболічні шляхи: утворення кінцевих продуктів глікозилювання, гексозаміновий шлях, активація протеїнази С, оксидативного стресу, посттрансляційної та окисної модифікації білків і процесів перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, при гіперглікемії продукти поліолового шляху накопичуються насамперед в інсулін-незалежних органах, де і проявляють свою дію.

В останні десятиліття досягнуто значних успіхів у вивченні біологічної ролі та участі у вторинних діабетичних ускладненнях поліолового шляху і його ензимів. З часу відкриття поліолового шляху минуло понад шістьдесят років. За цей час створено модель третинної і четвертинної структури АлР і СДГ, встановлено їхню молекулярну масу, амінокислотний склад, вивчено механізм дії АлР, синтезовано цілий ряд інгібіторів цих ензимів. Все більше дослідників вважають, що біологічна роль АлР полягає у відновленні альдегідів різноманітної будови та їх кон'югатів з GSH і карнозином, тобто ензим є одним з елементів антиоксидантної системи. В нирках виконує функцію регулювання осмотичного тиску в клітинах. За умов гіперглікемії АлР перетворює глюкозу, яка при високому рівні є токсичною, в інші метаболіти, що мають свої специфічні шляхи нейтралізації та виведення з організму.

Особлива роль відводиться поліоловому шляху у виникненні цілої низки діабетичних ускладнень – катаракти, ретино-, нефро- та невропатій. А втім, роль поліолового шляху і зокрема АлР остаточно не з'ясована, бо окремі автори вважають, що на основі поліолового шляху важко пояснити всі метаболічні, структурні та функціональні зміни, які настають за умов гіперглікемії. Також залишаються не зовсім з'ясованими механізми взаємодії ензимів поліолового шляху з іншими шляхами метаболізму, особливо в інсулінонечутливих органах як на органному, так і на клітинному рівні. Необхідні подальші комплексні дослідження при діабеті активності НАДФ- і НАД-залежних дегідрогеназ: АлР, ІцДГ, Г-6-ФДГ, 6-ФГД, малатензиму, ГлР і гліцеральдегід-3-ФДГГ. Це дозволить чітко визначити ті метаболічні зміни, що відбуваються в організмі за умов гіперглікемії, і розробити відповідні ефективні превентивні заходи для їх усунення, особливо в органах, які піддаються дії метаболітів поліолового шляху.

References

- Abdel-Rachim, E. A., El-Saadami, S. S., Abo-Eytta, A. M., Wasif, M. M. (1992). The effect sammo administration on some fundamental enzymes pentose phosphate pathway and energy metabolites of alloxanized rats. *Nahrung*, 36(1), 8–14. doi: 10.1002/food.19920360103.
- Aghadavoudi, E., Nasri, H., & Amiri, M. (2017). Molecular signaling pathway of diabetic kidney disease: new concepts. *J. Prevent. Epidemiol.*, 2(2), e09. doi: 10.15171/jpe.2017.03.
- Alary, J., Gueraud, F., & Cravedi, J-P. (2003). Fate of 4-hydroxynonenal in vivo: disposition and metabolic pathways. *Mol. Aspects Med.*, 24(4-5), 177–187. doi: 10.1016/s0098-2997(03)00012-8.
- Alba-Lourenio, T. C., Hirabara, S. M., Mendorca, J. R., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2006). Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J. Endocrinol.*, 188(2), 295–303. doi: 10.1677/joe.1.06438.
- Aldini, G., Carini, M., Beretta, G., Bradanante, S., Facino, R. M. (2002). Carnosine is a quencher of 4-hydroxynonenal. Through what mechanism of reaction reductas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 298(5), 699–706. doi: 10.1016/S0006-291X(02)02545-7.
- Alkateri, A., Albekairy, A., & Mansour, M. (2013). Diabetic retinopathy: its progression and the effective treatment. *Pharmacologia*, 4(2), 138–156. doi: 10.5567/pharmacologia.2013.138.156.
- Amano, S., Yamagishi, S., Koda, J. Tsuneoka, M., Soejima, M., Okamoto, T., Inagaki, Y., Yamada, K., & Kimura, H. (2003). Polymorphism of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Med. Hypotheses*, 60(4), 550–551. doi: 10.1016/s0306-9877(03)00013-6.
- Amunon, I., Dieter, L. J., Tamasi, V., Cai, J., Conklin, D. J., Srivastava, S., Maptin, M. V., Guengerich, F. P., Prough, R. A. (2011). Cytochromes p450 catalyse the reduction of α , β -unsaturation aldehydes cell. *Chem. Res. Toxicol.*, 24(8), 1223–1230. doi: 10.1021%2Ftx200080b.
- Artioli, G. G., Sale, C., & Jones, R. L. (2018). Carnosine in health and disease. *Eur. J. Sport Sci.*, 2018. doi: 1080/174611391.2018.1444096.
- Asnaghi, V., Gerkardinger, C., Hoehn, T., Adeboje, A., & Lorenzi, M. (2003). A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*, 52(2), 506–511. doi: 10.2337/diabetes.52.2.506.
- Attwood, M. A., & Doughty, C. C. (1974). Purification and properties of calf liver aldose reductase. *Biochim. Biophys. Acta*, 370(2), 358–368. doi: 10.1016/0005-2744(74)90097-7.
- Baba, S. P., Hoetker, J. D., Merchant, M., Klein, J. B., Cai, J., Barski, O. A., Conclin, D. J., & Bhatnagar, A. (2013). Role aldose reductase in the metabolism and detoxification of carnosine-acrolein conjugates. *J. Biol. Chem.*, 288, 28163–28179. doi: 10.1074/jbc.m113.504753.
- Balabolkin, M. I., & Islambekov, P. P. (1989). Diabeticheskaja polinejropatija. *Klin. med.*, 57, 135–140 (in Russian).
- Banner, D. W., Bloomer, A.C., Petsko, G.A., Phillips, D. C., Pogson, C. I., Wilson, I. A. Corran, P. H., Furth, A. J., Milman, J. D., Offord, R. E., Priddle, J. D., & Walley, S. S. (1975). Structure of chicken muscle triose phosphate isomerase determined crystallographically.

- ically et 2,5 A resolution amino acid sequence data. *Nature*, 255, 609–614. doi: 10.1038/255609a0.
- Barnett, B. A., Gonzales, R. G., Chylack, L. T., & Cheng, H-M. (1986). The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes*, 35, 426–432. doi: 10.2337/diab.35.4.426.
- Batimic-Haberle, J., & Benov, L. T. (2008). An SOD mimic protects NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase against oxidative inactivation. *Free Radic. Res.*, 42, 618–624. doi: 10.1080/10715760802209639.
- Behndig, A., Karlsson, K., Reaume, A. G., Sentam, M.-L., & Marklund, S. L. (2001). In vitro photochemical cataract in mice lacking copper-zink superoxid dismutase. *Free Radic. Biol. and Med.*, 31(6), 738–744. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00651-7.
- Behndig, A., Karrlsson, K., Johansson, B. O., Brannstrom, T., & Marclund, S. L. (2001). Superoxid dismutase iso-enzymes in the normal and deseased human cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42(10), 2293–2296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527942>.
- Benedetti, A., Comporti, M., & Esterbauer, H. (1980). Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. *Biochim. Biophys. Acta. Lipid and lipids metabolism*, 620(2), 281–296. doi: 10.1016/0005-2760(80)90209-x.
- Berrone, E., Beltrano, E., Solimine, C., Ape, A. U., & Porta, M. (2006). Regulation on intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfothiamine in vascular cell cultured in high glucose. *J. Biol. Chem.*, 281(14), 9307–9313. doi: 10.1074/jbc.m600418200.
- Bhatnagar, A., Das, B., Gavva, S. R., Cook, F., & Srivastava, S. K. (1988). The kinetic mechanism of human placental aldose reductase and aldehyde reductase. *Arch. Biochem. Biophys*, 261(2), 264–274. doi: 10.1016/0003-9861(88)90341-4.
- Biadene, M. (2006). Crystal structures of aldose reductase, C2A domain rabphilin 3A and tests of new re-trains. Dissertation zur erlangung des doctorates der mathematish-naturwissenschaften. Gottingen, 1–118.
- Boghosiam, R. A., & McGuinness, E. T. (1979). Affinity purification and properties of porcine brain aldose reductase. *Biochim. Biophys. Acta*, 567(2), 278–286. doi: 10.1016/0005-2744(79)90113-X.
- Bohrani, D. W., Harter, T. M., & Petrash, J. B. (1992). The crystal structure of the aldose reductase NADPH-binary complex. *J. Biol. Chem*, 267(34), 24841–24847. doi: 10.2210/pdb1abn/pdb.
- Bohren, K. M., Bullock, B., Wermuth, B., & Gabbay, K. (1989). The aldo-ketoreductase superfamily cDNA and deduced amino acid sequence of human aldehyde and aldose reductase. *J. Biol. Chem.*, 264(16), 9547–9551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2498333>.
- Bohren, K. M., Grimshaw, C. E., & Gabbay, K. H. (1992). Catalytic effectiveness of human al-dose reductase. Critical role of C- terminal domain. *J. Biol. Chem*, 267(29), 20965–20970. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1400412>.
- Bohren, K. M., Grimshaw, C. E., Lai, C. J., Harrison, D. H., Ringe, D., Petsko, G. A., & Gabbay, K. H. (1994). Tyrosine-48 is the proton donor and hystidine-110 direct substrate stereochemical selectivity in the reduction of human aldose reductase: enzyme kinetics and crystal structure of the Y 48H mutant enzyme. *Biochemistry*, 33(8), 2021–2032. doi: 10.1021/bi00174a007.
- Boldyrev, A. A., Aldini, G., & Derave, W. (2013). Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol. Rev.*, 93(4), 10803–10845. doi: 10.1152/physrev.00039.2012.
- Boon, P. J., Marinho, H. S., Oostin, R., & Mulder, G. J. (1999). Glutathione-conjugate of 4-hydroxy-trans-2,3-nonenal in the rat in vivo, isolated perfused liver and erythrocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 159(3), 214–223. doi: 10.1006/taap.1999.8742.
- Brown, L., Hedge, P.J., Markham, A. F., Graham, A. (1992). A human aldehyde dehydrogenase (aldose reductase) pseudogene: nucleotide sequence analysis and assignment to chromosome 3. *Genomics*, 13(2), 465–468. doi: 10.1016/0888-7543(92)90274-v.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications. A unifying mecha-nism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- Burczynski, M. E., Sridhar, G. R., Palackal, N. T., & Penning, T. M. (2001). The reactive oxygen species- and Michael acceptor-inducible human aldo-ketoreductase AKR1C1 reduce α , β – unsaturated aldehyde 4-hydroxy-2-nonenal to 1,4-dihydroxy-2-none-ne. *J. Biol. Chem*, 276, 2890–2897.
- Busik, J. V., Hootman, S. R., Greenidge, & Henry, D. N. (1997). Glucose specific regulation of aldose reductase in Capan-1 human pancreatic duct cell. *J. Clin. Invest.*, 100(7), 1685–1692. doi: 10.1172%2FJCI119693.
- Cachau, R., Howard, E., Barth, P., Mitschler, A., Chevrier, B., Lamour, V., Joachimiak, A., Sanishvili, R., & Zandt, M., Sibley, E., Moras, D., & Podjarny, A. (2000). Model mechanism of aldose reductase based on quantum chemical calculation. *J. Phys. IV France*, 10, Pr 10-3 – Pr10-13. doi: 10.1051/jp4:20001001.
- Cameron, N. E., Eaton, S. E., Cotter, M. A., Tesfaye S. (2001). Vascular factors and metabolic interaction in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 44(11), 1973–1988. doi: 10.1007/s001250100001.
- Cancelliere, P. (2016). A review of the pathophysiology and clinical sequel of diabetic polyneuropathy in the feet. *Diabetes, Metabolic Disorders and Control*, 3(2), 21–24. doi: 10.15406/jdmcd.2016.03.00062.
- Cancelliere, P. (2016). A review of the pathophysiology and clinical sequelae of diabetic polyneuropathy in the feet. *Diabetes, Metabol. Disorders and Control*, 3, 21–24. doi: 10.15406/jdmcd.2016.03.00062.
- Catala, A. (2009). Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxyl alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological condition. *Chem. Phys. Lipids*, 157(1), 1–11. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004.
- Chakrabarti, S., & Malic, M. A. (1991). In vivo nephotoxic action of an isomeric mixture of S-(1-phenyl-2-hydroxyethyl)glutathione and S-(2-phenyl-2- hydroxyethyl) glutathione in Fisher-344 rats. *Toxicology*, 67(1), 15–27. doi: 10.1016/0300-483X(91)90160-3.
- Chung, S. S., Ho, E. C., Lam, K. S., & Chung, S. K. (2003). Contribution of polyol pathway to diabetes induced ox-

- idative stress. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14(8), S233–S236. doi: 10.1097/01.asn.0000077408.15865.06.
- Cohen, M. P., Klepser, H. (1988). Glomerular Na⁺-K⁺ -ATPase activity in acute and chronic diabetes with aldose reductase inhibition. *Diabetes*, 37, 558–562.
- Cromlish, J. A., & Flynn, T. G. (1983). Purification and characterization of two aldose reductase isoenzymes from rabbit muscle. *J. Biol. Chem.*, 258(5), 3416–3424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6402510>.
- Cromlish, J. A., Flynn, T. G. (1983). Pig muscle aldehyde reductase. Identity on pig muscle aldehyde reductase with pig lens aldose reductase and with the low Km aldehyde reductase of pig brain and pig kidney. *J. Biol. Chem.*, 258(6), 3583–3586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6339488>.
- Dagher, Z., Park, Y. S., Ashaghi, V., Hoehn, T., Gerhardinger, C., & Lorenzi, M. (2004). Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes*, 53(9), 2404–2411. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2404.
- Das, B., & Srivastava, S. K. (1985). Purification and properties of aldose reductase and aldehyde reductase II from human erythrocyte. *Arch. Biochem. and Bio-phys.*, 238, 670–679. doi: 10.1016/0003-9861(85)90213-9.
- Das, B., Hair, G. A., Ansari, N. H., & Srivastava, S. K. (1988). Isolation and characterization of aldose reductase and aldehyde reductase from bovine lens. *Lens Research*, 5, 233–247.
- Datiles, M. B., & Kador, P. F. (1999). Type 1 diabetic cataract. *Arch. Ophthalmol.*, 117, 284–285.
- Deshpande, D., Hidmark, A., Fleming, T., & Nawroth, P. (2014). Clinical aspects a metabolic mechanism for diabetic neuropathy. *Acta Medica Transilvanica*, 2, 141–144.
- Diaz-Flores, M., Ibanez-Hernandes, M. A., Galvan, R. E., Gutierrez, M., Duran-Reyes, G., Medina-Navarro, R., Pascoe-Liza, D., Ortega-Camarillo, C., Vilar-Rojas, C., Crus, M., & Baiza-Gutman, L. A. (2006). Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and NADPH/NADP⁺ ratio in liver and pancreas are dependent on the severity of hyperglycemia in rat. *Life Sci.*, 78(22), 2601–2607. doi: 10.1016/j.lfs.2005.10.022.
- Dikson, M., & Ujeb, J. (1982). Fermenty. M., Mir, 2, 397–775 (in Russian).
- Dixit, B. L., Balendiran, G. K., Watowich, S. J., Srivastava, S., Ramana, K. V., Petrach, J. M., Bhatnagar, A., & Srivastava, S. K. (2000). Kinetic and structural characterization of the glutathione-binding site of aldose reductase. *J. Biol. Chem.*, 279(28), 21587–21595. doi: 10.1074/jbc.M909235199.
- Dixit, S., Alahmari, & Asiri, F. (2014). Pharmacological therapies in the management of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a comprehensive review. *J. Cardiovas. Disease Res.*, 5(4), 37–48. doi: 10.5530/jcdr.2014.4.7.
- Dotta, D., & Ciddi, V. (2014). Plants used in the management of diabetic complication. *Indian. J. Pharm. Sci.*, 76(2), 97–106. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023290>.
- Drean, M.-P., Edge, C. M., & Tuttle, T. (2000). New insights into the catalytic mechanism of aldose reductase: QM/MM study. *ACS Omega*, 2(9), 5737–5747. doi: 10.1021/acsomega.7b00815.
- Drel, V. R., Pacher, P., Ali, T. K., Shin, J., Julius, U., El-Remmessy, A., & Obrosova, I. G. (2008). Aldose reductase inhibitor fidarestat co-interacts with diabetes-associated cataract formation, retinal oxidative-nitrosative stress, glial activation and apoptosis. *Int. J. Mol. Med.*, 21, 667–676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506358>.
- Dvornic, E., Simard-Duquesne, N., Craml, M., Sestan, K., Gabbay, K. H., Kinoshita, J. H., Varma, S. D., & Merola, L. O. (1973). Polyol accumulation in galactosemic and diabetic rats: control by aldose reductase inhibitor. *Science*, 182(4117), 1146–1148. doi: 10.1126/science.182.4117.1146.
- Eckl, P. M. (2003). Genotoxicity of HNE. *Mol. Aspects Med.*, 24(4-5), 161–165. doi: 10.1016/s0098-2997(03)00010-4.
- Efimov, A. S., Skorbonskaja, N. A., Petah, N. N. (1987). Sorbitolovyy put' obmena glukozy i oslozheniya saharnogo diabeta. *Probl. Jendokrinol*, 3, 86–90 (in Russian).
- El Gamal, H., & Munusamy, S. (2017). Aldose reductase as a drug target for treatment of diabetic nephropathy: promises and challenges. *Protein and Peptide Letters*, 24(1), 71–77. doi: 10.2174/0929866523666161128153547.
- El-Kabbani, O., Ramsland, P., Darmanin, C., Chung, R. P.-T., & Pojarny, A. (2003). Structure of human aldose reductase holoenzyme in complex with statil: an approach to structure based inhibitor design of the enzyme. *Proteins*, 50(2), 230–238. doi: 10.1002/prot.10278.
- Engerman, R. L., Kern, T. S., & Larson, M. E. (1994). Nerve conduction of aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosemia in dogs. *Diabetologia*, 37(2), 141–144. doi: 10.1007/s001250050084.
- Eshad, R. S., Aldalati, A. M. Z., Alexander, J. S. et al. (2017). Diabetic retinopathy: breaking the barriers. *Pathophysiology*, 24(4), 229–241. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.07.001.
- Esterbauer, H., Zollner, H., & Schaur, R. J. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.*, 11(1), 81–128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6.
- Feldman, E. L., Nave, K.-A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. H. (2017). New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics and pain. *Neuron*, 93(6), 1296–1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanism of diabetic complication. *Physiol. Rev.*, 93, 137–188. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
- Forman, D. T., & Viringa, K. B. S. (1975). Enzyme changes in diabetes mellitus. *Annals Clin. Lab. Sci.*, 3, 374–385.
- Gabbay, K. (1973). The sorbitol pathway and the complication of diabetes. *New England J. Med.*, 28, 831–836.
- Golovackij, I. D. (1978). Reguljatornye mehanizmy aktivnosti otdel'nyh NADF- i NAD-zavisimyh dehidrogenaz. *Biohimija cheloveka i zhivotnyh*, 2, 38–46 (in Russian).
- Gond, A. K., & Gupta, S. K. (2017). Diabetic retinopathy: role of traditional medicinal plants in its management

- and their molecular mechanism. *Inter. J. Pharm. Sci. Invent.*, 6, 01–14.
- Gonzales, R. G., Barnet, P., Agnayo, J., & Cheng, H. M. (1984). Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes*, 33(2), 196–199. doi: 10.2337/diab.33.2.196.
- Graham, A., Brown, L., & Hedge, P. J. (1991). Structure of the human aldose reductase gene. *J. Biol. Chem.*, 266(11), 6872–6877. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1901857>.
- Graham, A., Heath, P., Morten, J. E., & Markham, A. F. (1991). The human aldose reductase maps to chromosome region 7q35. *Hum. Genet.*, 86, 509–514. doi: 10.1007/BF00194644.
- Graham, A., Hedge, P. J., Powell, S. J., Riley, J., Brown L., Gammack, A., Carey, F., & Markham, A. F. (1989). Nucleotide sequence of cDNA for human aldose reductase. *Nucleic Acid Res*, 17, 8368. doi: 10.1093/nar/17.20.8368.
- Graham, A., Szpirer, C., Levan, G., & Carper, D. (1991). Characterization of aldose reductase encoding gene family in rat. *Gene*, 107(2), 259–261. doi: 10.1016/0378-1119(91)90326-7.
- Grimshaw, C. E., Shahbaz, M., & Palney, C. G. (1990). Mechanistic basis for nonlinear kinetics of aldehyde reduction catalysed by aldose reductase. *Biochemistry*, 29(42), 9947–9954. doi: 10.1021/bi00494a027.
- Grimsrud, P.A., Xie, H., Griffin, T. J., Griffin, T. J., & Bemlohr, D. A. (2008). Oxidative stress and covalent modification protein with bioactive aldehydes. *J. Biol. Chem.*, 283(32), 21837–21841. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2494933>.
- Grzeszczak, W., Wystrychowski, G., & Franek, E. (2013). The role of haemodynamik and metabolic factors in the development of diabetic nephropathy. *Postepy Nauk Medycznych*, XXV1(3), 216–219. URL: http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2014/08/pnm_2013_216_219.pdf.
- Gupta, B. L., & Baquer, N. Z. (1999). Hexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and antioxidant enzymes in diabetic reticulocytes: effect of insulin and vanadate. *Biochem. and Mol. Biol. Inter.*, 46(6), 1145–1152. doi: 10.1080/15216549800204702.
- Halder, A. B., & Grabbe, M. J. C. (1984). Bovine lens aldehyde reductase (aldose reductase): purification, kinetics and mechanism. *Biochem. J.*, 219(1), 33–39. doi: 10.1042/bj2190033
- Haneda, M., Kikkawa, R., Arimura, T., Ebata, K., Togawa, M., Naeda, S., Sawada, T., Horide, N., & Shigeta, Y. (1990). Glucose inhibits myoinositol content in cultured rat glomerular mesangial cells. *Metabolism*, 39, 39–45. doi: 10.1016/0026-0495(90)-90145-3.
- Hao, W., Tashiro, S., Hasegawa, T., Sato, Y., Kobayfshi, T., Tando, T., Kaisuyama, E., Fujie, A., Watanabe, R., Morita, M., Miyamoto, K., Morioka, H., Nakamura, M., Matsumoto, M., Amizuka, N., Toyama, Y., & Miyamoto, T. (2015). Hypetglycemia promotes Schwann cells de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igfl protein down – regulation. *J. Biol. Chem.*, 290(28), 17106–17115. doi: 10.1074/jbc.M114.631291.
- Hashimoto, J., Yamagishi, S.-I., Mizucami, H., Yabe-Nishimura, C., Lim, S. W., Kwon, H. M., & Yagihashi, S. (2014). Polyol pathway and diabetic nephropathy revisited: early tubular cell changes and glomerulopathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase. *J. Diabet. Invest.*, 2(2), 111–122. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00071.x.
- Hayman, S., & Kinoshita, J. H. (1965). Isolation and properties of lens aldose reductase. *J. Biol. Chem.*, 240, 877–882. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14275148>.
- Hers, H. G. (1956). Le mechanism de la transformation de glucose en fructose par les vesicules seminales. *Biochim. Biophys. Acta*, 22, 202–203. doi: 10.1016/0006-3002(56)90247-5.
- Hoffman, P. L., Wermuth, B., von Wartburg, J.-P. (1980). Human brain aldehyde reductase: relationship to succini semi aldehyde reductase and aldose reductase. *J. Neurochem*, 35(2), 354–366. doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb06272.x.
- Horvath, J. J., Witmer, C. M., & Witz, G. (1992). Nephrotoxicity of the 1:1acrolein-glutathi-one adduct in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 117(2), 200–207. doi: 10.1016/0041-008X(92)90238-N.
- Hosseini, A., & Abdollahi, M. (2013). Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspective. *Oxidative Med. And Cell. Longevity*, 2013, 168039. doi: 10.1155/2013/168039.
- Hotta, N. (1997). New concepts and insight of pathogenesis: polyol pathway and its inhibition. *Nagoja J. Med. Sci.*, 60, 89–107.
- Huang, P., Jiang, Z., Teng, S., Wong, Y. C., Frohman, M. A., & Chung, S. K. (2006). Synergism between phospholipase D2 and sorbitol accumulation in diabetic cataract formation through modulation Na, K- ATPase activity and osmotic stress. *Experiment. Eye Res*, 83(4), 939–948. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.001.
- Jayasree, N., Reddy, V. J., Sudharshini, V. S. et al. (2018). Diabetic retinopathy: an over-viev and role herbal plants. *Eur. J. Biomed. and Pharm. Sci.*, 5, 187–194. URL: https://www.ejbps.com/ejbps/abstract_id/4950.
- Jedziniak, J. A., Chylak, L. T., Cheng, H.-M., & Gillis, K. M. (1981). The sorbitol pathway in the human lens: aldose reductase and polyol dehydrogenase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 20(3), 314–326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6782033>.
- Jeffery, J., & Jornval, H. (1983). Enzyme relationships in a sorbitol pathway that byphases glycolysis and pentose phosphate in glucose metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 80, 901–905. doi: 10.1073/pnas.80.4.901.
- Jez, J. M., & Penning, T. M. (2001). The aldo-keto reductase (AKR) superfamily: an up-date. *Chem. Biol. Interact.*, 130–132, 499–525. doi: 10.1016/s0009-2797(00)00295-7.
- Jez, J. M., Flynn, T. G., & Penning, T. M. (1997). A new nomenclature for the aldo-keto-reductase superfamily. *Biochem. Pharmacol*, 54(6), 639–647. doi: 10.1016/s0006-2952(97)84253-0.
- Jez, J. M., Flynn, T. G., & Penning, T. M. (1997). A nomenclature system for the aldo-keto-reductase superfamily. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 414, 579–600. doi: 10.1007/978-1-4615-5871-2_66.

- Jez, J., Bennet, M. J., Schlegel, B. P., Levis, M., & Penning, T. M. (1997). Comparative anatomy of the aldoketo reductase superfamily. *Biochem. J.*, 326(3), 625–636. doi: 10.1042%2Fbj3260625.
- Kador, P. F., & Kinoshita, J. H. (1984). Diabetic and galactosemic cataracts. *Ciba Foundation Symposium*, 106, 110–131.
- Kador, P. F., Kinoshita, J. H., Brittain, J. D., & Mirrlees, D. J. (1986). Purified lense aldose reductase. Polyol production in vitro and its inhibition by aldose reductase inhibitors. *Biochem. J.*, 240(1), 233–237. doi: 10.1042%2Fbj2400233.
- Kador, P. F., Robinson, W. J. Jr., & Kinoshita, J. H. (1985). The pharmacology of aldose reductase inhibitors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25, 691–714. doi: 10.1146/annurev.pa.25.040185.003355.
- Kandakis, S. A., Pipen, C., Topouzis, F., & Papavassiliou, A. S. (2014). Emerging role of advanced glycation end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases. *Progress in Retinal and Eye Res*, 42, 85–102. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.05.002.
- Kasajima, H., Yamagishi, S., Sudai, S., Yagihashi, N., & Yagihashi, S. (2001). Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patient. *Virchows Arch.*, 439, 46–54.
- Kawasaki, N., Tanimoto, T., & Tanaka, A. (1989). Characterization of aldose reductase and aldehyde reductase from rat testis. *Biochim. Biophys. Acta*, 996(1–2), 30–36. doi: 10.1016/0167-4838(89)90090-3.
- Kinoshita, J. H. (1965). Pathways of glucose metabolism in the lens. *Invest. Ophthalmol.*, 4, 619–628. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14340173>.
- Kinoshita, J. H. (1965). Cataracts in galactosemia. The Jonas S. Friedenwald memorial lecture. *Invest. Ophthalmol*, 4, 786–799.
- Kinoshita, J. H. (1974). Mechanism initiating cataract formation. Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol*, 13, 713–724.
- Kinoshita, J. H., Fukushima, S., Kador, P., & Merola, L. O. (1979). Aldose reductase in diabetic complication of the eye. *Metabolism*, 28(4), 462–469. doi: 10.1016/0026-0495(79)90057-X.
- Kinoshita, J. H., Kador, P., & Catiles, M. (1981). Aldose reductase in diabetic cataract. *J. Am. Med. Assn.*, 246, 257–261.
- Kitada, M., Zkand, Z., Mima, A., & King, G. L. (2010). Molecular mechanism of diabetic vascular complications. *J. Diabet. Invest.*, 1(3), 77–89. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00018.x.
- Kowlury, R. A., & Chen, P-S. (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp. Diabetes Res.*, 2007, 043603. doi: 10.1155/2007/43603.
- Kresiun, N. V. (2013). Патологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування нових підходів до її лікування. Інтерв'ю з Антропологією, 1, 43–47 (in Ukrainian).
- Kubieski, T. J., Hyndman, D. J., Morjana, N. A., & Flynn, T. G. (1992). Studies of pig muscle aldose reductase: kinetic mechanism and evidence for slow conformation change upon coenzyme binding. *J. Biol. Chem.*, 267(10), 6510–6517. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1551865>.
- Kuchmerovska, T. M. (1999). Diabetyczna neuropatia. *Endokrynologia*, 4, 159–167 (in Ukrainian).
- Lachman, S. S., Sharma, P., Kaur, G., & Kaur, G. (1994). Changes in glucose metabolism from discrete regions of rat brain and its relationship to reproductive failure during experimental diabetes. *Mol. Cell Biol.*, 141, 97–102. doi: 10.1007/BF00926172.
- Lal, S., Szwergold, B. S., & Taylor, A. H. (1995). Metabolism of fructose-3-phosphate in the diabetic rat lens. *Arch. Biochem. Biophys*, 247, 191–199.
- Lal, S., Szwergold, B. S., Kapler, F., & Brown, T. (1993). Detection of fructose-3-phosphokinase activity in intact mammalian lenses by ³¹P-NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.*, 268, 7763–7767.
- Lanaspa, M. A., Ishimoto, T., Cicerchi, C., Tamura, Y., Roncal-Jimenes, C. A., Chen, W., Tanabe, K., Andres-Hernando, A., Oreicky, D. J., Finol, E., Inaba, S., Li, N., Rivard, C. J., Kosugi, T., Sanchez-Lozada, L. G., Petrash, J. M., Sautin, Y. Y., Ejaz, A. A., Kitagawa, W., Garcia, G. E., Bothron, D. T., Asipu, A. A., Diggle, C. P., Rodriques-Iturbe, B., Nakagawa, T., & Johnson, R. (2014). Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy. *J. American Soc. Nephrol.*, 25, 2526–2538. doi: 10.1681/asn.2013080901.
- Lasseque, B., & Clempus, R. E. (2003). Vascular NAD(P)H oxidase: specific features, expression, and regulation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 285(2), 277–297. doi: 10.1152/ajpregu.00758.2002.
- Lee, J. S., Hodosceec, M., Brooks, B. R., & Kador, P. F. (1998). Catalytic mechanism of aldose reductase studied by combined potentials quantum mechanics and molecular mechanism. *Biophys. Chem.*, 70(3), 203–216. doi: 10.1016/S0301-4622(97)00115-4.
- Li, D., Ferrari, M., & Ellis, E. M. (2012). Human aldoketoreductase AKR 7A2 protect against the cytotoxicity and mutagenicity of reactive aldehydes and lowers intracellular reactive oxygen species hamster V79-4 cell. *Chem. Biol. Interact*, 195(1), 25–34. doi: 10.1016/j.cbi.2011.09.007.
- Li, W.-C., Kusza, J. R., Dunn, K., Wang, R. R., Ma, W., Wang, G. M., Spector, A., Leib, M., Cotliar, A. M., & Weiss, M. (1995). Lens lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in human and animals. *J. Cell Biol.*, 130(1), 169–181. doi: 10.1083%2Fjcb.130.1.169.
- Lin, J. (1997). Pathophysiology of cataracts. Cooper ion and peroxidation in diabetics. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 41(3), 130–137. doi: 10.1016/S0021-5155(97)00030-0.
- Liu, Y., Xu, G., Sayre, L. M. (2003). Carnosine inhibits (E)-4-hydroxy-nonenal-induced protein cross linking. Structural characterization of carnosine-HNE adducts. *Chem. Res. Toxicol.*, 16(12), 1589–1597. doi: 10.1021/tx034160a.
- Loboda, O. M., Dudar, I. O., & Aliksieieva, V. V. (2010). Механізм розвитку та прогресування діабетичної нефропатії. *Клін. імунологія, алергологія, інфектологія*, 9–10, 46–50 (in Ukrainian).

- LoPachin, R. M., Lavin, T., Peterson, D. R., & Barber, D. (2009). Molecular mechanism of 4-hydroxy-2-nonenal and acrolein toxicity. Nucleophilic target and adduct formation. *Chem. Res. Toxicol.*, 22, 1499–1508. doi: 10.1021/tx900147g.
- Lorenzi, M. (2007). Polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp. Diabetes Res.*, 2007, 61038. doi: 10.1155/2007/61038.
- Lozynska, L. M., & Semchyshyn, H. M. (2012). Biolo-hichni aspekty ne enzymatychnoho hlikozylivannia. *Ukr. Biokhim. Zhurn.*, 84, 16–37 (in Ukrainian).
- Luis-Rodrigues, D., Martinez-Castelao, A., & Gorriz, J. L. (2012). Pathophysiological role and therapeutic impli-cations in inflammation in diabetic nephropathy. *World J. Diabetes*, 3(1), 7–18. doi: 10.4239/wjd.v3.i1.7.
- Luzzatto, L. (1967). Regulation of the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase by NADP⁺ and NADPH. *Biochim. Biophys. Acta (BBA). Enzymology*, 146(1), 23–36. doi: 10.1016/0005-2744(67)90069-1.
- Lyon, R. C., Li, D., Mc Garvie, G., & Ellis, E. M. (2013). Aldo-ketoreductase mediate constitutive and inducible protection against aldehyde toxicity in human neuro-blastoma SH-SY5Y cell. *Neurochem. Inter.*, 62(1), 113–121. doi: 10.1016/j.neuint.2012.10.007.
- Makuh, E. M., & Golovackij, I. D. (1989). Aktivnost' i nekotora ja harakteristika sorbitoldehidrogenazy pecheni, myshe i syvorotki krovi korov. *Nauch. Tehn. Bjull. Ukr. NIIF i B s/h zhivotn.*, 11(2), 24–26 (in Russian).
- Makukh, Ye., Oliarnyk, O., Vyhnan, D., & Krasnevych, A. (2007). Biokhimiia aldoreduktazy. *Visnyk Lviv. un-tu im. I Franka. Serii a biolohichna*, 45, 45–62 (in Ukrainian).
- Martins, R. N., Stokes, G. B., & Masters C. L. (1986). Regulation liver and brain hexo-se monophosphate dehydrogenases by insulin and dietary intake in the female rat. *Mol. Cell Biochem*, 70, 169–175. doi: 10.1007/BF00229431.
- Matebula, S. D. (2015). Polyol pathway: possible mecha-nism of diabetes complicati-on in the eye. *African Vision and eye health*, 74(1), a13. doi: 10.4102/aveh.v74i1.13.
- Mc Cord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxid dis-mutase. An enzymic function for erythrocyte (he-mocuprein). *J. Biol. Chem.*, 244(22), 6049–6055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5389100>.
- Mc Dermott, B. M., Flatt, P. R., & Strain, J. J. (1994). Effect of cooper deficiency and experimental diabetes on tissue antioxidant enzyme levels in rat. *Ann. Nutr. Metab*, 38, 263–269. doi: 10.1159/000177820.
- Mochisuki, S., & Neely, J. R. (1979). Control of glycer-aldehydes-3-phosphate dehydrogenase in cardial mus-cle. *J. Mol. Cell Cardiol*, 11(3), 221–236. doi: 10.1016/0022-2828(79)90437-1.
- Morjana, N. A., & Flynn, T. G. (1989). Aldose reductase from human psoas muscle. Puri-fication, substrate spec-ificity immunological characterization and effect of drugs and inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 264(5), 2906–2911. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2492526>.
- Morrison, A. D., Clements, R. S., Travis, S. B., Oski, F., & Winegrad, A. G. (1980). Glucose utilization by the polyol pathway in human erythrocytes. *Biochem. Bio-phys. Res. Commun*, 40(1), 199–205. doi: 10.1016/0006-291X(70)91066-1.
- Mulhern, M. L., Madson, C. J., Danford, A., Ikesugi, K., Kador, P. F., & Shinohara, T. (2006). The un folded protein response in lens epithelial cells from galacto-semic rat lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 47(9), 3951–3959. doi: 10.1167/iov.06-0193.
- Negm, F. B. (1986). Purification and properties of an NADPH – aldose reductase (aldehyde reductase) from *Euonymus japonica* leaves. *Plant. Physiol*, 80(4), 972–977. doi: 10.1104%2Fpp.80.4.972.
- Ng, T. F., Lee, F. K., Song, Z. T., Calcutt, N. A., Lee, A. Y., Chung, S. S., Chung, S. K., Ng, D. T., & Lee, L. W. (1998). Effect of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetes mice. *Diabe-tes*, 47, 961–966. doi: 10.2337/diabetes.47.6.961.
- Nishimura, C., Matsuura, J., Kokai, J., Akera, T., Carper, D., Morjana, N., Lyons, C., & Flynn, T. G. (1990). Cloning and expression of human aldose reductase. *J. Biol. Chem.*, 265(17), 9788–9792. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2112546>.
- Niwa, T. (1999). 3-deoxyglucosone: metabolism, analy-sis, biological activity, biological activity, and clinical implications. *J. Chromat. Biomed. Sci.*, 146, 18–25.
- Nucada, H. (2014). Ischemia and diabetic neuropathy. *Handbook clinical neurology*, 126, 469–487. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00023-0.
- Obrosova, I. G., & Kador, P. (2010). Aldose reduc-tase/polyol inhibitor for diabetic rethinopathy. *Current Pharm. Biotechnol.*, 12(3), 373–385. doi: 10.2174/138920111794480642.
- Obrosova, I. G., Fathallah, L., Lang, H. J., & Greene D. A. (1999). Evaluation of sorbitol dehydrogenase in-hibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study. *Diabetologia*, 42, 1187–1194. doi: 10.1007/s001250051290.
- Obrosova, I. G., Minchenko, A. G., Vasapuram, R., White, L., Abatan, O. I., Kumagai, A. K., Frank, P. N., & Stevens, M. J. (2003). Aldose reductase inhibi-tor fidarestat prevent retina oxidative stress and vascu-lar endothelial growth factor overexpression in strep-tozotocin – diabetic rats. *Diabetes*, 52(3), 864–871. doi: 10.2337/diabetes.52.3.864.
- Ohta, M., Tanimoto, T., & Tanaka, A. (1991). Localiza-tion, isolation and properties of three NADP-dependent aldehyde reducing enzymes from dog kid-ney. *Biohim. Biophys. Acta*, 1078(3), 395–403. doi: 10.1016/0167-4838(91)90162-s.
- Oishi, N., Moricubo, S., Takamura, Y., Kubo, E., Tsuzu-ki, S., Tanimoto, T., & Acagi, J. (2006). Correlation between adult diadetic cataracts and red blood cell al-dose reductase levels. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 47, 2061–2064. doi: 10.1167/iov.05-1042.
- Olofsson, E. M., Marklund, S. L., & Behndig, A. (2009). Enhanced diabetic--induced cata-ract copper-zink su-peroxid dismutase null mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50, 2913–2918. doi: 10.1167/iov.09-3510.
- Olofsson, E. M., Marklund, S. L., Karlsson, K., Brannstrom, T., & Behndig, A. (2005). In vitro glu-cose-induced cataract copper-zink superoxid dis-

- mutase null mice. *Experiment. Eye Res.*, 81(6), 639–646. doi: 10.1016/j.exer.2005.03.022.
- Ookawara, T., Kawamura, N., Kitagawa, J., & Taniguchi, N. (1992). Site specific of random fragmentation of Cu, Zn-superoxid dismutase by glycation reaction. Implication of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 267(26), 18503–18510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1326527>.
- Orioli, M., Aldini, G., Benfatto, M. C., Facino, R. M., & Carini, M. (2007). HNE Michael adduct to histidine and containing peptide as biomarkers of lipid derived carbonyl stress in urines. LC-MS/MS profiling in Zucker obese rats. *Anal. Chem.*, 79(23), 9174–9184. doi: 10.1021/ac7016184.
- Pai, E. E., & Schulz, G. E. (1983). The catalytic mechanism of glutathione reductase as derived of reaction intermediates domain. *J. Biol. Chem.*, 258(3), 1752–1757. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6822532>.
- Pankiv, V. I. (2007). Diabetychna neiropatiia: patohenez, klinika, diahnozyka. *Mezhdunarodn. Jendokrinol zhurn.*, 4. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2883> (in Ukrainian).
- Pankiv, V. I. (2012). Patohenetychne likuvannia diabetychnoi neiropatii: kompleksnyi pidkhid. *Mezhdunarodn. Jendokrinol zhurn.*, 7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34898>.
- Parchwani, D. N., & Upadhyay, A. H. (2012). Diabetic nephropathy: progression and pathophysiology. *Inter. J. Med. Sci. and Public Health*, 1(2), 59–70. doi: 10.5455/ijmsph.2012.1.59-70.
- Patel, P., Jivani, N., Malaviya, S., & Gohil, T. (2012). Cataract: a major secondary diabetic complication. *Inter. Current Pharmaceut. J.*, 1(4), 180–185. doi: 10.1016/S2222-1808(11)60075-3.
- Pereira, B., Rosa, L. F. B., & Safi, D. A. (1994). Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the lymphoid organs of diabetics rats. *J. Endocrinol.*, 142(1), 113–165. doi: 10.1677/joe.0.1420161.
- Petrash, J. M. (2004). All in the family: aldose reductase and closely related aldo-ketoreductase. *Cell. and Moll. Life Sci.*, 61(7-8), 737–749. doi: 10.1007/s00018-003-3402-3.
- Petrash, J. M., Tarle, I., Wilson, K. D., Quioho, F. A. (1994). Aldose reductase catalysis crystallography. Insights from recent advances in enzyme structure and function. *Diabetes*, 43(8), 955–959. doi: 10.2337/diab.43.8.955.
- Poli, G., Albano, E., & Dianzani, M. U. (1987). The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chem. Phys. Lipids*, 45(2-4), 117–142. doi: 10.1016/0009-3084(87)90063-6.
- Pollreis, A., & Schmidt-Erfurth, U. (2010). Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. *J. Ophthalmol.*, 2010, 608751. doi: 10.1155/2010/608751.
- Ramana, K. V., Dixit, B. L., Srivastava, S., Balendran, G. K., Srivastava, S. K., Bhatnagar, A., & Srivastava, S. K. (2000). Selective recognition of glutathiolated aldehydes by aldose reductase. *Biochemistry*, 39(40), 12172–12180. doi: 10.1021/bi000796e.
- Ramana, K. V., Dixit, B. L., Srivastava, S., Bhatnagar, A., Balendran, G. K., Watowich, S. J., Petrash, J. M., & Srivastava, S. K. (2001). Characterization of the glutathione binding site of aldose reductase. *Chem. Biol. Interact.*, 130–132, 537–548. doi: 10.1016/S0009-2797(00)00297-0.
- Ramkissoon, J. S., Mahomoodally, M. F., Subratty, A. H., & Ahmed, N. (2016). Inhibition of glucose and fructose-mediated protein glycation by infusions and ethanolic extracts on ten culinary herbs and spices. *Asian Pacific J. Tropical Biomed.*, 6, 492–500.
- Riachi, Y., Cohen, G., Shamni, O., & Sasson, S. (2010). Signaling and cytotoxic function of 4-hydroxyalkenals. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 299(6), E879–E886. doi: 10.1152/ajpendo.00508.2010.
- Rondeau, J.-M., Tete-Favier, F., Pojarny, A., Reymann, J. M., Barth, P., Biellmann, J. F., & Moras, D. (1992). Novel NADPH-binding domain revealed by the crystal structure of aldose reductase. *Nature*, 335, 469–477. doi: 10.1038/355469a0.
- Safi, S. Z., Qvist, R., Kumar, S. et al. (2014). Molecular mechanism of diabetic retinopathy. General preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed. Res. Int.*, 2014, 801269. doi: 10.1155/2014/801269.
- Schneider, C., Porter, N. A., & Brash, A. R. (1993). Routes to 4-hydroxynonenal: fundamental issues in the mechanism of lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.*, 268, 25687–25693.
- Schulz, G. E., Schirmer, R. H., Sachsenheimer, E. F., & Pai, E. F. (1978). The structure of flavoenzyme glutathione reductase. *Nature*, 273(5658), 120–124. doi: 10.1038/273120a0.
- Semchyshyn, H. M. (2013). Fructation in vivo: Detrimental and protective effect of fructose. *Biomed. Res. Int.*, 2013, 343914. doi: 10.1155/2013/343914.
- Serhiienko, O. O., Yefimov, A. S., Yefimov, D. A., & Kryvko, Yu. Ya. (2003). Diabetychni neiropatii. V-tvo “Atlas”, Lviv-Kyiv, 5–212 (in Ukrainian).
- Shahbazian, H., & Resaii, I. (2013). Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. *J. Renal Injury Prevent.*, 2(2), 73–80. doi: 10.12861/jrip.2013.24.
- Sharma, V., & Sharma, P. L. (2013). Role of different molecular pathway in the development of diabetes-induced nephropathy. *J. Diabetes and Metabolism*, 59, 004. doi: 10.4172/2155-6156.S9-004.
- Shaur, R. J. (2003). Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. *Mol. Aspects Med.*, 24(4-5), 149–159. doi: 10.1016/S0098-2997(03)00009-8.
- Sheys, G. C., & Doudy, G. C. (1971). The reaction mechanism of aldose reductase from *Rhodotorula*. *Biochim. Biophys. Acta*, 224(3), 523–531. doi: 10.1016/0005-2744(71)90145-8.
- Shuliarenko, L. V. (2013). Khronichna diabetychna khvoroba nyrok: suchasnyi pohliad na problemu. *Endocrinologia*, 18, 73–82 (in Ukrainian).
- Siems, W., & Grune, T. (2003). Intracellular metabolism of 4-hydroxynonenal. *Mol. Aspects Med.*, 24(4-5), 167–175. doi: 10.1016/S0098-2997(03)00011-6.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complication. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 18, 1–14.
- Siu, S. Q., Bhatnagar, A., & Srivastava, S. K. (1993). Bovine lens aldose reductase: pH-dependence of steady-state kinetic parameters and nucleotide bind-

- ing. *J. Biol. Chem.*, 268(34), 25494–25499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8244985>.
- Solanki N. D., Bhavsar S. K., Randya D. T. (2018). Role of phytotherapy in diabetic neuropathy and neurodegeneration: from pathogenesis to treatment. *J. Phytopharmacol.*, 7(2), 152–161. URL: http://www.phytopharmajournal.com/Vol7_Issue2_09.pdf.
- Son, O. H. (2017). Suchasni pidkhody do likuvannia diabetichnoi retynopatii. *Dosiahnennia biol. ta med.*, 2, 75–80 (in Ukrainian).
- Spite, M., Baba, S. P., Ahmed, J., Barski, O. A., Nijhavan, K., Petrash, M. J., Bhatnagar, A., & Srivastava, S. (2007). Substrate specificity and catalytic efficiency of aldoketo reductases with phospholipid aldehydes. *J. Biochem J.*, 405(1), 95–105. doi: 10.1042%2FBJ20061743.
- Srivastava, S. K., Ansari, N. H., Hair, G., & Das, B. (1984). Aldose and aldehyde reductase in human tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 800, 220–227. doi: 10.1016/0304-4165(84)90399-4.
- Srivastava, S. K., Ramana, K. V., & Bhatnagar, A. (2005). Role aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic option. *Endocrine Rev*, 26(3), 380–393. doi: 10.1210/er.2004-0028.
- Srivastava, S., Chandra, A., Bhatnagar, A., Srivastava, S. K., & Ansari, N. H. (1995). Lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal and its conjugate with GSH are excellent substrate of bovine lens aldose reductase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 217(3), 741–746. doi: 10.1006/bbrc.1995.2835.
- Srivastava, S., Chandra, A., Wang, L-F., Srivastava, S. K., & Bhatnagar, A. (1998). Metabolism of lipid peroxidation product of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in isolated perfused rat heart. *J. Biol. Chem.*, 273(18), 10893–10900. doi: 10.1074/jbc.273.18.10893.
- Srivastava, S., Dixit, B. L., Cai, J., Sharma, S., Hurst, H. E., Bhatnagar, A., & Srivastava, S. K. (2000). Metabolism of lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal (HNE) in rat erythrocytes: role of aldose reductase. *Free Radic. Biol. Med.*, 29(7), 642–651. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00351-8.
- Srivastava, S., Spite, M., Trent, J.O., West, M. B., Ahmed, Y., & Bhatnagar, A. (2004). Aldose reductase catalyzed reduction of aldehydes phospholipids. *J. Biol. Chem.*, 279(51), 53395–53406. doi: 10.1074%2Fjbc.M403416200.
- Srivastava, S., Watowich, S. J., & Petrash, J. M. (1999). Structure and kinetic determinants of aldehyde reduction by aldose reductase. *Biochemistry*, 38(1), 42–54. URL: <https://doi.org/10.1021/bi981794l>.
- Stavniichuk, R. V., & Kuchmerovska, T. M. (2014). Diabetichna neiropatiia. Rol 12/15 lipoksyhenazy ta metabolizmu arakhidonovoi kysloty. *Endokrynolohiia*, 19, 156–165 (in Ukrainian).
- Stavniichuk, R., Shevalye, H., Hirooka, H., Madler, J. L., & Obrosova, I. G. (2012). Interplay of sorbitol pathway of glucose metabolism, 12/15 lipoxygenase, and mitogen activated protein kinase in the pathogenesis peripheral neuropathy. *Biochem. Pharmacol.*, 83(7), 932–940. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.015.
- Steer, K. F., Sochor, M., & Mc Lean, P. (1985). Renal hypertrophy in experimental diabetes. Changes in pentose phosphate pathway activity. *Diabetes*, 34(5), 485–490. doi: 10.2337/diab.34.5.485.
- Steuber, H., Zengraf, M., La Motta, C., Sartinia, S., Heine, A., Klebe, H. (2007). Evidence for a novel binding site conformer of aldose reductase in ligand-bound state. *J. Mol. Biol.*, 369(1), 186–197. doi: 10.1016/j.jmb.2007.03.021.
- Suares, G., Rajaram, R., Oronsky, A. I., & Gawinowich, M. A. (1989). Non-enzymatic glycation of bovine serum albumin by fructose (fructation): comparison with the Maillard reaction initiated by glucose. *J. Biol. Chem.*, 264(7), 3674–3679. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2537288>.
- Szwergold, B. S., Kapler, F., & Brown, T. R. (1990). Identification of fructose-3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science*, 247(4941), 451–454. doi: 10.1126/science.2300805.
- Takamura, Y., Sugimoto, Y., Kubo, E., Takahashi, J., & Akagi, Y. (2001). Immunohistochemical study of apoptosis of lens epithelial cell in human and diabetic rats cataract. *Japanese J. Ophthalmol.*, 44(5), 559–563. doi: 10.1016/S0021-5155(00)00238-0.
- Tanimoto, T., Fucuda, H., & Kawamura, J. (1983). Purification and some properties of aldose reductase from rabbit lens. *Chem. and Pharmacol. Bull.*, 31(7), 2395–2403. doi: 10.1248/cpb.31.2395.
- Tanimoto, T., Fucuda, H., Yamaha, T., Tanaka, C. (1986). Reaction and inhibition mechanism of aldose reductase from rabbit lens. *Chem. and Pharmacol. Bull.*, 34(10), 4183–4189. doi: 10.1248/cpb.34.4183.
- Tarle, I., Borhani, D. W., Wilson, D. K., Quioho, F. A., & Petrash, J. M. (1993). Probing the active site of human aldose reductase; site directed mutagenesis of Asp-43, Tyr-48, Lys-77 and His-110. *J. Biol. Chem.*, 268(34), 25687–25693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8245005>.
- Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2013.
- Terubayashi, H., Sato, S., Nishimura, C. et al. (1989). Localization of aldose and aldehyde reductase in the kidney. *Kidney International.*, 1(36), 843–851.
- Terubayashi, H., Sato, S., Nishimura, C., Kador, P. F., & Kinoshita, J. H. (1989). Localization of aldose and aldehyde reductase in the kidney. *Kidney Int.*, 36(5), 843–851. doi: 10.1038/ki.1989.270.
- Thurston, J. H., Mc Dougal, D. B. Jr., Haubart, R. E., & Schulz, D. W. (1995). Effect of acute, subacute and chronic diabetes on carbohydrate and energy metabolism in rat sciatic nerve: regulation to mechanisms peripheral neuropathy. *Diabetes*, 44(2), 190–195. doi: 10.2337/diab.44.2.190.
- Tilton, R. G., Baler, L. D., Harlow, J. E., Smith, S. R., Ostrow, E., & Williamson, J. R. (1992). Diabetic-induced glomerular dysfunction links to a more reduced cytosolic ratio of NADH/NAD⁺. *Kidney Int.*, 41(4), 778–788. doi: 10.1038/ki.1992.121.
- Ulus, N. N., Sahilli, M., Avci, A., Canbolat, O., Ozansoy, G., Ari, N., Bali, M., Stefek, M., Stolc, S., Gajdosik, A., & Karasu, C. (2003). Pentose phosphate

- pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effect of stobadine and vitamin E. *Neuro-chem. Res.*, 28(6), 815–823. doi: 10.1023/a:1023202805255.
- Urhuntsev, A., Tete-Favier, F., Mitschler, A., Barlanton, J., Barth, P., Urhmtseva, L., Biellmann, J. F., Pojarny, A. D. & Moras, D. (1992). A “specificity” pocket inferred from the crystal structure of the complexes of aldose reductase with the pharmaceutically important inhibitors tolrestat and sorbinil. *Structure*, 5(5), 601–612. doi: 10.1016/S0969-2126(97)00216-5.
- van Heyningen, R. (1958). Formation of polyol by the lens with “sugar” cataract. *Nature*, 184, 194–195.
- Vander Jagt, D. L., Stangebyee, L. A., Hunsaker, L. A., Eaton, R. P., & Sibbi, W. L. (1988). Purification of aldose reductase from human placenta and stabilization of the inhibitor binding site. *Biochem. Pharmacol.*, 37(6), 1051–1056. doi: 10.1016/0006-2952(88)90509-6.
- Varnai P., Richards W. G., & Lyne P. D. (1999). Modelling of the catalytic reaction in human aldose reductase. *Proteins*, 37(2), 218–228. doi: 10.1002/(SICI)1097-0134(19991101)37:2%3C218::AID-PROT7%3E3.0.CO;2-E.
- Varnai, P., Warshel, A. (2000). Computer simulation of human aldose reductase. *J. Am. Chem. Soc.*, 122(16), 3848–3860. doi: 10.1021/ja994246j.
- Veech, R. L., Egglesston, L. V., & Krebs, H. A. (1969). The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate in the cytoplasm of rat liver. *Biochem. J.*, 115, 609–619. doi: 10.1042%2Fbj1150609a.
- Vincent, A. M., Russel, J. W., Low, P., & Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis neuropathy. *Endocrine Rev.*, 25(4), 612–628. doi: 10.1210/er.2003-0019.
- Wermuth, B., & von Wartburg, J. P. (1982). Aldose reductase from human tissues. *Meth. Enzymol.*, 89, 181–187. doi: 10.1016/S0076-6879(82)89032-0.
- Wermuth, B., Bohren, K., Burgisser, H., & von Wartburg, J. P. (1982). Purification and characterization of human brain aldose reductase. *Eur. J. Biochem.*, 127(2), 279–284. doi: 10.1111/j.1432-1033.1982.tb06867.x.
- Williamson, J. R., Chang, K., Frangos, M., Hasan, K. S., Ido, Y., Kawamura, T., Nyengaard, J. R., van Den Enden, M., Kilo, C., & Tilton, K. G. (1993). Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, 42(6), 801–813. doi: 10.2337/diab.42.6.801.
- Williamson, J. R., Chang, K., Frangos, M., Hasan, K. S., Ido, Y., Kawamura, T., Nyengaard, J. R., van den Enden, M., Kilo, C., & Tilton, R. G. (1993). Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, 42(6), 801–813. doi: 10.2337/diab.42.6.801.
- Wilson, D. K., Bohren, K. M., Gabbay, K. H., & Qiocho, F. H. (1992). Unlikely by sugar substrate site in the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complication. *Science*, 257, 81–84.
- Wilson, D. K., Tarle, I., Petrash, J. M., & Quihio, F. A. (1993). Refined 1.8 Å structure of human aldose reductase complexed with the potent inhibitor zopolrestat. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 9847–9851. doi: 10.1073/pnas.90.21.9847.
- Wilson, M. E., Jr., Levin, A. V., Trivedi, R. H., Kruger, S. J., Elliot, L. A., Ainsworth, J. R., Awner, S., Cruz, O. A., Kilvin, J., Wroman, D. T., & Young, W. O. (2007). Cataract associated with type 1 diabetes mellitus in the pediatric population. *J. of AAPOS*, 11, 162–165.
- Wolff, S. P., & Dean, R. T. (1987). Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of autooxidative glycosylation in diabetes. *Biochem. J.*, 245(1), 243–250. doi: 10.1042%2Fbj2450243.
- Wright, R. A., Nucada, H. (1994). Vascular and metabolic factors in the pathogenesis of experimental diabetic neuropathy in mature rats. *Brain*, 117(6), 1395–1407. doi: 10.1093/brain/117.6.1395.
- Wu, M.-J., Yiang, G.-T., Lai, T. T. et al. (2018). The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxidative Med. and cellular longevity*, 2018, 3420187. doi: 10.1155/2018/3420187.
- Xe, Q., Khanna, P., & Srivastava, S. (1999). Reduction 4-hydroxynonenal and hydroxyhe-xenal by retina aldose reductas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 247, 719–722.
- Xie, Z., Baba, S. P., & Sweeney, B. R. (2013). Detoxification of aldehyde by histidine-containing dipeptides: from chemistry to clinical implication. *Chem. Biol. Interact.*, 202(1-3), 288–297. doi: 10.1016/j.cbi.2012.12.017.
- Yabe-Nishimura, C. (1988). Aldose reductase in glucose toxicity: a potential for prevention diabetic complication. *Pharmacol. Rev.*, 50(1), 21–32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9549756>.
- Yagihashi, S., Mizucami, H., & Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *J. Diabet. Investig.*, 2(1), 18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
- Yagihashi, S., Yamagishi, S. I., Wada, Ri., R., Baba, M., Hohman, T. C., Yabe-Nishimura, C., & Kokai, Y. (2001). Neuropathy in diabetic mice over expression human aldose reductase and effect of aldose reductase inhibitor. *Brain*, 124(12), 2448–2458. doi: 10.1093/brain/124.12.2448.
- Yakobchuk, S. O., Iftodii, A. H., Kolotylo, O. B., & Moskaliuk O. P. (2012). Pytannia patohenezu diabetichnoi polineuropatii. *Bukovynskyi Med. Visn.*, 16, 21–24 (in Ukrainian).
- Yan, L.-J. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway. *Animal Model Exp. Med.*, 1(1), 7–13. doi: 10.1002/ame2.12001.
- Yoo, H., & McGuinness, E. T. (1987). Pig brain aldose reductase: purification, significance of the amino acid composition, substrate specificity and mechanism. *Int. J. Bio-chem.*, 19(9), 865–871. doi: 10.1016/0020-711X(87)90247-3.
- Zan, J., Kuai, C., & Huang, F. (2017). The primary biochemical mechanism of diabetic peripheral neuropathy (DPN). *J. Pharmacol. Res.*, 1, 6–9.
- Zengraf, M. (2006). Characterization of binding pocket flexibility of aldose reductase. Dissertation zur Erlangung des doctorates der Naturwissenschaften, Marburg.

- Zhou, S., & Decker, E. A. (1999). Ability of carnosine and other skeletal muscle component to quench unsaturated aldehydic lipid oxidation products. *J. Agric. Food. Chem.*, 47(1), 51–55. doi: 10.1021/jf980780j.
- Zopf, S., Flamig, J., Schmid, H., Miosge, N., Blaschke, S., Hahn, E. G., Muller, G. A., & Grunewald, R. W. (2009). Localization of the polyol pathway in the human kidney. *Histol. and Histopathol.*, 24, 447–455. doi: 10.14670/HH-24.447.
- Zopf, S., Flamig, J., Schmid, H., Miosge, N., Blaschke, S., Muller, G. A., & Grunewald, R. W. (2009). Localization of the polyol pathway in the human kidney. *Histol. and Histopathol.*, 24, 447–455. doi: 10.14670/HH-24.447.
- Zychowska, M., Rojewska, E., Przewlocka, B., & Mica, J. (2013). Mechanism and pharmacology of diabetic neuropathy-experimental and clinical studies. *Pharmacol. Reports*, 65(6), 1601–1610. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71521-4.