

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ПОДДЕРЖАНИИ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНА ЗРЕНИЯ



В. Г. Мармыш

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель. Провести анализ литературных источников и оценить роль, состояние антиоксидантной системы глутатиона при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения.

Материал и методы. Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы по проблеме окислительного стресса и антиоксидантной защиты, роли глутатиона при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения с использованием научно-медицинских баз данных.

Произведена оценка более 120 источников медицинской литературы за последние 15 лет, для научного анализа отобраны 50 публикаций.

Результаты. Установлено, что окислительный стресс, в основе которого лежат патологические реакции свободнорадикального окисления, включая и процессы ПОЛ, играет ведущую роль в развитии воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения. Ключевое звено в антиоксидантной защите тканей глаза – глутатионовая система, включающая сам глутатион (GSH) и глутатион-зависимые ферменты: глутатионпероксидазу (ГПО), глутатионредуктазу (ГР), глутатион-S-трансферазу (GST). При воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в глазу наблюдается снижение внутриклеточного пула глутатиона, нарушение баланса между его восстановленными и окисленными формами (GSH/GSSG).

Выводы. Окислительный стресс имеет высокую корреляцию с воспалительным процессом и является важнейшим патогенетическим механизмом при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях глаза. Ключевая роль в антиоксидантной защите и поддержании редокс-гомеостаза тканей глаза принадлежит глутатионовой системе, включающей сам GSH и глутатион-зависимые ферменты (ГПО, ГР, GST). При воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в глазу наблюдается снижение внутриклеточного пула глутатиона (GSH), нарушение баланса между его восстановленными и окисленными формами (GSH/GSSG). Сдвиг данного равновесия существенно осложняет функционирование клетки, вплоть до апоптоза, играет роль пускового механизма в развитии множества патологических состояний, в том числе и заболеваний органа зрения.

Ключевые слова: окислительный стресс, свободнорадикальные процессы, активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), антиоксидантная система глутатиона, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, увеиты, катаракта, кератиты, ретинопатии, ретинальные дистрофии.

Для цитирования: Мармыш, В. Г. Роль системы глутатиона в поддержании редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения / В. Г. Мармыш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 382-391. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391>.

Введение

На современном этапе весьма актуальны исследования роли окислительного стресса в патологии органа зрения с целью определения потенциальных способов усиления антиоксидантных механизмов в качестве средств лечения многих распространенных и угрожающих зрению заболеваний. Состояние, когда прооксидантно-антиоксидантное равновесие нарушается чрезмерной наработкой активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), свободных радикалов, а антиоксидантная система не в состоянии погасить окислительно-респираторный «взрыв», обозначают как окислительный стресс [1, 2]. Для борьбы с оксидативным стрессом в организме функционирует слаженная ауторегулируемая многокомпонентная антиоксидантная система, где ведущую роль играет система глутатиона, включающая сам глутатион и глутатион-зависимые ферменты (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза) [2, 3]. В литературе имеются сведения о том, что глутатион также играет ключевую роль в контроле актив-

ности транскрипционных факторов (NF-κB, AP-1, Nrf2) [3, 4].

Анализ научной литературы показал, что при некупирующемся окислительном стрессе продукция многочисленных активных кислородных метаболитов – супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильного радикала ($\bullet OH$), синглетного кислорода (1O_2), перекиси водорода (H_2O_2), оксида азота (NO), пероксирадикалов – ведет к значительным метаболическим и структурным нарушениям клеток, которые обуславливают функциональную несостоятельность органов и систем, срыв адаптивных механизмов. При интенсивной и длительной активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и свободнорадикальных процессов наступает истощение эндогенных запасов антиоксидантов, в том числе и ключевого внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, а пополнение уровня этих биоантиоксидантов затруднено из-за низкой биодоступности извне, нарушения микроциркуляции и проницаемости клеточных мембран [5].

К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о том, что в возникновении и развитии многих патологических процессов, в том числе воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения, ведущую роль играют деструктивные реакции свободнорадикального окисления, включая и процессы ПОЛ, рассматриваемые как один из фундаментальных универсальных механизмов, запускающих повреждение тканей глаза [1, 5].

Цель – путем расширенного анализа современных литературных источников оценить роль и состояние антиоксидантной системы глутатиона при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения для определения потенциальных возможностей фармакологической коррекции окислительного стресса при истощении эндогенного запаса ключевых внутриклеточных антиоксидантов.

Материал и методы

Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы по проблеме окислительного стресса и антиоксидантной защиты, роли глутатиона при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях органа зрения с использованием научно-медицинских баз данных PubMed, Springer, Google Scholar, а также ресурсов научной электронной библиотеки eLibrary.ru по ключевым словам: окислительный стресс, свободнорадикальные процессы, АФК и АФА, антиоксидантная система глутатиона, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, увеиты, катаракта, кератиты, ретинопатии, региональные дистрофии.

Произведена оценка более 120 источников медицинской литературы за последние 15 лет, для научного анализа отобраны 50 публикаций.

Результаты и обсуждение

Глутатион – ключевой внутриклеточный антиоксидант, его биосинтез, биологическая активность и биодоступность

Согласно литературным данным, ткани глаза имеют хорошую антиоксидантную систему, включающую ферментативный и неферментативный компоненты. Основу этой системы составляет эндогенная генетически детерминированная система глутатиона, где сам глутатион играет ключевую роль, объединяя воедино ферментные и неферментные механизмы антиоксидантной защиты. Глутатион (γ -глутамил-цистеинил-глицин) – основной внутриклеточный антиоксидант, занимающий центральное место в антирадикальной, антиперекисной защите клетки, в биотрансформации и нейтрализации ксенобиотиков, в конъюгации эндогенных соединений (билирубин, стероиды и др.), регулировании клеточного цикла, экспрессии генов, поддержании клеточного редокс-гомеостаза [5, 6, 7, 8].

Глутатион (GSH) – низкомолекулярное соединение, представляет собой трипептид, который состоит из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина [6]. Биологическая активность GSH

в основном обусловлена тиольной (SH) группой аминокислоты цистеина, благодаря которой GSH выступает в роли восстановителя, способен активно обезвреживать свободные радикалы и АФК. Уникальные свойства трипептида определяют его особую роль и место в антиоксидантной системе клетки. Установлено, что уровень содержания GSH в плазме крови обеспечивается посредством его биосинтеза в печени внутриклеточно путем последовательных действий двух ферментов: γ -глутамил-цистеинлигазы и глутатион(GSH)-синтетазы [6]. Синтезированный в цитоплазме глутатион транспортируется во внутриклеточные органеллы, включая митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядро, а также из клетки может поступать во внеклеточное пространство (плазма крови, желчь и др.), использоваться другими клетками и тканями [3, 7, 8]. Запас глутатиона в организме не может пополняться извне, так как мембраны клеток плохо проницаемы для GSH и поэтому потребность в нем клетки обеспечивается путем внутриклеточного синтеза de novo. Доступность аминокислот для синтеза GSH – определяющий фактор его регулирования. И если клеточные запасы глутаминовой кислоты и глицина могут пополняться в физиологических условиях беспрепятственно, то с цистеином ситуация совершенно другая. Цистеин относительно редок в пищевых продуктах и при его освобождении в виде свободной аминокислоты токсичен, спонтанно метаболизируется в желудочно-кишечном тракте, плазме крови, легко окисляется до цистина, поэтому его нельзя вводить напрямую и пополнять возникающий дефицит этой аминокислоты, столь необходимой для синтеза GSH de novo. Следовательно, синтез GSH зависит в первую очередь от доступности аминокислоты цистеин, которая является лимитирующим звеном, ограничивающим скорость синтеза GSH [9]. Глутатионовая система, в состав которой входят сам GSH и глутатионзависимые ферменты, реализует свои антиоксидантные, противовоспалительные свойства путем прямого участия в нейтрализации активных форм кислорода и азота, обеспечения эффективного функционирования ферментных антиоксидантов (ГПО, GST), так как глутатион является субстратом для данных ферментов, а также для поддержания экзогенных антиоксидантных соединений (витаминов E, C) в их восстановленных (активных) формах [10, 11]. GSH также активизирует генетические эндогенные механизмы антиоксидантной защиты через процессы S-глутатионилирования белков и модификацию транскрипционных факторов, регулирующих внутриклеточную сигнализацию и экспрессию важнейших генов (NF- κ B, AP-1, Nrf2) [3, 4, 5, 12]. При этом глутатион способен взаимодействовать с ARE генов (Antioxidant Responsive Element), изменять экспрессию генов, продукты которых участвуют в создании механизмов антиоксидантной защиты, а также обладает свойством ингибировать активность факторов транскрипции Nf- κ B AP-1, запускающих процессы воспаления [4, 5, 7, 8, 12].

Следует особо подчеркнуть, что ключевым элементом, объединяющим всех участников редокс-регуляции экспрессии основных генов, является тиольный SH-остаток цистеина, который содержится в редокс-чувствительных сайтах всех важнейших регуляторных агентов и обладает уникальной способностью к обратимым окислительно-восстановительным превращениям, изменяющим специфическую активность тиольных белков [13]. Именно обратимость процессов окисления остатков цистеина особо важна для нормального функционирования белков и их способности участвовать в трансдукции сигналов. Важно, что ключевую роль в данном процессе играет глутатион, так как именно он выступает основным субстратом в восстановлении окисленных остатков цистеина, обеспечивая тем самым феномен обратимости этих важнейших редокс-регулирующих реакций [4, 6]. Достаточный внутриклеточный запас GSH важен для функционирования клеток с высоким уровнем окислительного фосфорилирования (нейроны, фоторецепторы сетчатки глаза, гепатоциты, кардиомиоциты). Чрезмерные колебания митохондриального запаса глутатиона при разных патологических состояниях могут оказаться критическими для их жизнедеятельности [14]. В ядре клетки глутатион является ключевым регулятором клеточного деления, редокс-статуса ядра, участвует в синтезе ДНК, ее защите от окислительного стресса [12, 15]. В литературе имеются сведения о том, что GSH имеет важное значение для функциональной активности лимфоцитов, обладает антибактериальной активностью [12].

Таким образом, согласно литературным данным, соотношение глутатион восстановленный/глутатион окисленный (GSH/GSSG) – определяющее в формировании клеточного редокс-статуса и характеризует уровень активности антиоксидантной тиосульфидной системы. В условиях нормального физиологического функционирования организма соотношение GSH/GSSG у человека составляет 100:1, что позволяет полностью нивелировать окислительное воздействие АФК, АФА и других реакционноспособных молекул. Смещение баланса в сторону увеличения окисленной формы глутатиона приводит к нарушениям клеточной сигнализации, контроля экспрессии генов, пролиферации и дифференциации клеток, необратимым изменениям биомолекул, существенно изменяет активность метаболических процессов, что крайне негативно сказывается на жизнедеятельности клетки [4, 6, 14, 16].

Состояние и роль антиоксидантной системы глутатиона в патогенезе воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения

Окислительный стресс – важнейший патогенетический механизм при воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в глазу [1]. Нарботка АФК, АФА активирует редокс-чувствительные транскрипционные факторы, такие как NF- κ B AP-1 [17], которые вызывают экспрессию генов, ответственных за обра-

зование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), хемокинов, ферментов (индуцибельная NO-синтаза, циклооксигеназа-2), молекул адгезии (E-селектин, iCAM-1), запуская порочный круг нерегулируемого воспаления [18, 19].

Хотя глаз – привилегированный иммунный орган, обычно не имеет макрофагов, но из-за окислительного повреждения клеток и тканей глаза, особенно эндотелия сосудов увеального тракта, возникает их повышенная проницаемость с нарушением гематоофтальмического барьера [20, 21]. Сетчатка глаза, богатая митохондриями, также высокочувствительна к окислительному повреждению из-за высокого потребления кислорода и большого содержания полиненасыщенных жирных кислот [20, 21]. При воспалительных процессах в глазу важную роль, наряду с АФК, играют и радикалы азота (NO, ONOO⁻), продукты ПОЛ (малоновый диальдегид, 4-гидроксинонеаль). Токсический эффект NO обусловлен образованием пероксинитрита (ONOO⁻) в реакции между NO и супероксидным анион радикалом (O₂^{•-}). Пероксинитрит – мощный оксидант, который быстро окисляет сульфгидрильные группы и является инициатором ПОЛ, может нитровать фенольные кольца остатков тирозина в белках с образованием нитротирозина [1, 4, 5]. Изучение экспериментальных моделей и пациентов с увеитами показало причастность радикалов кислорода/азота к воспалению [21].

Увеит

При экспериментальном иммуногенном увеите (ЭИУ) у кроликов, воспроизведенном нами интравитреальным введением нормальной лошадиной сыворотки по методике В. В. Нероева и соавт. [22], были изучены содержание продуктов ПОЛ, уровень активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза), общая антиоксидантная активность (АОА), концентрация восстановленного глутатиона (GSH), его окисленной формы (GSSG) и их соотношение (GSH/GSSG) в тканях глаз кроликов на 3 и 7 сутки воспалительного процесса. Установлено, что ЭИУ у кроликов протекал в виде острого экссудативного воспаления и сопровождался окислительным стрессом, проявляющимся повышением, по сравнению с контрольной группой интактных животных, в тканях переднего сегмента глаза концентрации малонового диальдегида (МДА) на третьи сутки – в 13,1 раза, на седьмые сутки – в 17 раз, диеновых конъюгат (ДК) в 2,4 и 3,3 раза, соответственно, триеновых конъюгат (ТК) – в 1,9 и 2,5 раза. Развитие и прогрессирование ЭИУ также сопровождалось снижением в тканях глаза на третьи и седьмые сутки воспалительного процесса общей АОА (в 1,3 и 2 раза, соответственно), активности антиоксидантных ферментов: СОД (в 2 раза на седьмые сутки), каталазы (в 1,7 и 2,3 раза, соответственно), уменьшением содержания GSH (в 1,5 и 2 раза, соответственно) с одновременным возрастанием показателя GSSG (в 1,1 и 1,3 раза, соответственно), снижение параметров соотношения GSH/GSSG

(в 1,7 и 2,5 раза, соответственно). Полученные нами результаты согласуются с данными экспериментальных и клинических исследований других авторов, указывающих на выявленные при увеите существенные изменения в состоянии антиоксидантной системы, характеризующиеся истощением эндогенных запасов антиоксидантов [20, 21]. При этом прослеживается корреляция между степенью тяжести течения увеита, его стадией и состоянием локальных и системных антиоксидантных механизмов [10, 20]. Прогрессирование воспалительного процесса в глазу сопровождается значительным снижением уровня интраокулярных компонентов антиоксидантной защиты и, что особо важно, снижением активности глутатионзависимых антиоксидантных ферментов и уровня глутатиона, что подтверждается и результатами нашего исследования [20, 21, 23, 24, 25]. Поскольку GSH – наиболее распространенный внутриклеточный свободный тиол, потеря антиоксидантной способности в клетке с окислительным стрессом обусловлена главным образом уменьшением восстановленного глутатиона (GSH) и/или увеличением его окисленной формы (GSSG). Таким образом, окислительный стресс *in vivo*, по мнению большинства исследователей, обусловлен в основном дефицитом глутатиона или его предшественника цистеина [3, 5, 6, 7, 10, 26, 27]. В основе реализации этого процесса лежит активация транскрипционных факторов Nf-kB, AP-1, вызывающих экспрессию провоспалительных цитокинов [5, 28]. Таким образом, воспаление при увеите имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом [5, 22]. Согласно современным литературным данным, основной причиной в возникновении и патогенезе множества глазных болезней (катаракта, глаукома, ВМД, внутриглазные кровоизлияния, заболевания роговицы, увеиты) выступают деструктивные реакции свободнорадикального окисления молекул, включая процессы ПОЛ, рассматриваемые как один из фундаментальных механизмов повреждения клеточных мембран [1, 5, 21, 29]. Увеит часто осложняется развитием катаракты, глаукомы, дегенерации сетчатки, причина которых – активация и прогрессирование свободнорадикальных процессов с истощением внутриклеточных антиоксидантных резервов [1, 5, 21].

Катаракта

Установлено, что окислительный стресс играет большую роль в этиопатогенезе катаракты, являясь пусковым фактором в повреждении кристаллических белков, составляющих основную структуру хрусталика [29, 30, 31, 32]. В хрусталике содержатся многочисленные антиоксидантные ферменты и самая высокая концентрация глутатиона, который служит ключевым фактором в его защите от окислительных повреждений и сохранении прозрачности [5, 20, 33, 34]. При развитии катаракты отмечено снижение пула восстановленного глутатиона с возрастом уровня глутатиона окисленного, что сопровождается усилением S-глутатионили-

рования белков и ростом числа дисульфидных связей, в результате чего снижается содержание SH-групп кристаллиновой фракции, нарушается третичная структура водорастворимых белков [35, 36].

Глаукома

Роль АФК и АФА в генезе первичной открытоугольной глаукомы широко изучалась исследователями, так как это заболевание остается главной причиной необратимой слепоты [37]. Согласно литературным данным, основной механизм возникновения глаукомы – прямое повреждение активными формами кислорода эндотелиальных клеток трабекулярного аппарата угла передней камеры, что ведет к нарушению оттока водянистой влаги по трабекулярному пути [5, 32, 38]. Высокий уровень свободных радикалов во внутриглазных средах ведет к развитию деструктивных процессов в коллагеновых волокнах решетчатой пластинки, зрительного нерва, демиелинизации нервных волокон и развитию глаукомной оптической нейропатии [39]. Степень активности процессов свободно-радикального окисления и угнетения механизмов локальной антиоксидантной системы коррелирует с активностью глаукомного процесса и развитием осложненной катаракты. При этом из функционирующих антиоксидантных систем максимально угнетается главная антиоксидантная система клетки – система глутатиона [5, 40].

Возрастная макулярная дегенерация

Возрастная макулярная дегенерация относится к хронической офтальмопатологии, характеризующейся необратимой и прогрессирующей потерей фоторецепторов и эпителиальных клеток сетчатки в области самой плотной популяции фоторецепторов. Согласно литературным данным, антиоксидантная система глутатиона играет важнейшую роль в обеспечении нормального функционального и структурного статуса нейроэпителия сетчатки глаза [35]. Развивающийся окислительный стресс приводит к митохондриальной редокс-дисфункции эпителиальных клеток сетчатки, повреждению митохондриальной ДНК, уменьшению резервов локальных антиоксидантов, аберрации в сигнальном пути Nrf2 и последующему апоптозу [5, 21, 32, 41]. При воздействии на сетчатку в эксперименте светом высокой интенсивности существенно снижается уровень восстановленного глутатиона и возрастает уровень его окисленной формы, а также падает активность ферментов системы GP и GST [41].

Диабетическая ретинопатия

В настоящее время имеется значительное количество доказательств, указывающих на то, что развивающиеся микрососудистые осложнения в сетчатке глаза при диабетической ретинопатии обусловлены окислительным стрессом, который лежит в основе патогенетического механизма развития основных осложнений при сахарном диабете [5, 32, 41, 42]. Имеются сведения, свидетельствующие о том, что высокий уровень

глюкозы приводит к индукции iNOS (индуцибельной NO-синтазы) с образованием большого количества NO, который через образование пероксинитрита обуславливает деструктивные изменения в тканях глаза [41]. Значительная активация свободнорадикальных процессов, возрастание уровней АФК, АФА (пероксинитрит), активирующих транскрипционный фактор NF- κ B, повышение активности протеинкиназы С, рост концентрации метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обмена (метилглиоксаль, ацетоацетат и др.) ведет к чрезмерной нагрузке на антиоксидантную систему глаза, в основе которой лежит антиокислительная система глутатиона [5, 42, 43].

В эксперименте у крыс со стрептозотоциновым диабетом [44] установлено резкое снижение внутриклеточного пула глутатиона, особенно его восстановленной формы. В иностранной литературе имеются сведения о том, что активация транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию основных внутриклеточных антиоксидантов (ГР, ГПО, GST, СОД и др.), заметно уменьшает прогрессирование диабетической ретинопатии [41, 45]. Приведенные данные еще раз убедительно доказывают большую роль антиоксидантной системы глутатиона в регуляции окислительно-восстановительных процессов и поддержании редокс-гомеостаза в сетчатке при диабетической ретинопатии.

Роговица

Роговица имеет слаженно функционирующую активную антиоксидантную систему, включающую целый ряд важных неферментативных антиоксидантов, таких как глутатион, витамины С и Е, β -каротин, ферритин [1, 46], а также антиоксидантное ферментное звено защиты с высокой активностью СОД, ГПО, ГР, GST [1, 5, 46, 47, 48]. Неконтролируемый окислительный стресс, влекущий за собой снижение эндогенных резервов и процессов воспроизводства ключевых клеточных антиоксидантов, таких как глутатион, пероксиредоксин, патогенетически тесно связан со многими заболеваниями роговицы, включая кератоконус, образование птеригия, эндотелиальные дистрофии роговицы (включая дистрофию Фукса), врожденную наследственную эндотелиальную дистрофию (CHED), травмы роговицы, кератиты, синдром сухого глаза [47, 48]. Чрезмерная активность свободных радикалов, накопление в эндотелиоцитах токсичных продуктов ПОЛ ведет к митохондриальной дисфункции, повреждению ДНК и гибели клеток эндотелия [1, 47].

Гнойная язва роговицы

Изучение локального и системного антиоксидантного статуса при воспроизведении экспериментальной гнойной язвы роговицы у кроликов позволило установить, что стафилококковая язва роговицы на третьи-седьмые сутки сопровождается местным и системным окислительным стрессом, проявляющимся повышением МДА, снижением содержания GSH и уменьшением активности антиоксидантных ферментов: СОД,

ГПО, GST. Выявлена прямая пропорциональная связь между концентрацией МДА в роговице и лизате эритроцитов, обратная пропорциональная связь между концентрацией МДА и содержанием глутатиона в роговице, гемолизате [49].

Вирусные кератиты

В исследованиях ряда авторов, изучавших патогенетические механизмы данного заболевания, установлено, что в репликации вируса большое значение имеет редокс-потенциал клеток в области воспалительного процесса и уровень внутриклеточного восстановленного глутатиона. Имеются сообщения по поводу того, что восстановленный глутатион ингибирует посттранскрипционную стадию репликации вируса простого герпеса [50]. В экспериментальных исследованиях по изучению роли местного и общего тиолового статуса в патогенезе герпетического повреждения роговой оболочки установлено, что при экспериментальном герпетическом кератите на пятые сутки запасы внутриклеточного глутатиона (GSH) уменьшились более чем на 2/3 объема в сравнении с контролем, а уровень окисленной формы глутатиона (GSSG) симметрично повышался более чем на 1/3 [50].

Заключение

Анализ научной литературы показал, что в возникновении и развитии воспалительных, иммунологических и дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения большую роль играет окислительный стресс, в основе которого лежат деструктивные реакции свободнорадикального окисления, включая и процессы ПОЛ, рассматриваемые как один из фундаментальных универсальных механизмов повреждения тканей глаза. Нарботка АФК, АФА в свою очередь активирует редокс-чувствительные транскрипционные факторы (NF- κ B, AP-1), которые вызывают экспрессию генов, ответственных за образование провоспалительных цитокинов, хемокинов, ферментов, молекул адгезии, запуская порочный круг нерегулируемого воспаления. Установлено, что воспалительный процесс в тканях глаза имеет высокую корреляцию с окислительным стрессом.

Ключевая роль в антиоксидантной защите и редокс-зависимой регуляции окислительно-восстановительного потенциала тканей глаза принадлежит глутатионовой системе, включающей сам GSH и глутатион-зависимые ферменты (ГПО, ГР, GST). Значимость системы глутатиона в нормальном функционировании органа зрения и в профилактике развития многочисленной офтальмологической патологии ассоциирована с его уникальными многовекторными антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью непосредственно осуществлять нейтрализацию свободных радикалов, обеспечивать эффективное функционирование ферментных антиоксидантов (ГПО, GST), поддерживать экзогенные антиоксидантные соединения (витамины Е, С) в их восстановленных формах, активировать генетически детерминированные эндогенные само-

регулирующиеся механизмы антиоксидантной защиты через процессы S-глутатионилирования белков и модификацию транскрипционных факторов, регулирующих внутриклеточную сигнализацию и экспрессию генов (NF-kB, AP-1, Nrf2).

Согласно литературным данным, при воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в глазу наблюдается снижение внутриклеточного пула глутатиона, нарушение баланса между его восстановленными и окисленными формами (GSH/GSSG). Сдвиг данного равновесия существенно осложняет функционирование клетки, вплоть до апоптоза, играет роль пускового механизма в развитии множества па-

тологических состояний, в том числе и заболеваний органа зрения.

Более глубокое понимание роли окислительного стресса в патогенезе глазных болезней необходимо для поиска и разработки новых, высокоэффективных антиоксидантов, способных оказывать не только прямое антиоксидантное действие, но и воздействовать на генетически детерминированные механизмы регуляции редокс-гомеостаза, так как нормализация окислительно-восстановительного потенциала клеток и тканей – это универсальный механизм терапевтического влияния фармакологических средств на ведущие звенья многочисленной офтальмологической патологии.

Литература

- Nita, M. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults / M. Nita, A. Grzybowski // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. 3164734. – doi: 10.1155/2016/3164734.
- Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова [и др.]. – Москва : Слово, 2006. – 556 с.
- Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action / E. C. Pavarino [et al.] // *Glutathione. Biochemistry, mechanisms of action and biotechnological implications* / ed.: N. Labrou, E. Fletmetakis. – New York, 2013. – Ch. 1. – P. 1-34.
- Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // *Успехи биологической химии.* – 2014. – Т. 54. – С. 299-348.
- Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease / L. Ung [et al.] // *Clinical Sci.* – 2017. – Vol. 131, iss. 4. – P. 2865-2883.
- Kalinina, E. V. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes / E. V. Kalinina, N. N. Chernov, M. D. Novichkova // *Biochemistry (Moscow).* – 2014. – Vol. 79, № 13. – P. 1562-1583. – doi: 10.1134/S0006297914130082.
- Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases / N. Ballatori [et al.] // *Biol Chem.* – 2009. – Vol. 390, iss. 3. – P. 191-214.
- Толпыгина, О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / О. А. Толпыгина // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2012. – № 2-2. – С. 178-180.
- Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels / I. Cacciatore [et al.] // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15, iss. 3. – P. 1242-1264.
- Vitamin C is an Essential Antioxidant That Enhances Survival of Oxidatively Stressed Human Vascular Endothelial Cells in the Presence of a Vast Molar Excess of Glutathione / V. Montecinos [et al.] // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 21. – P. 15506-15515.
- Cranganu, A. Nutrition Aspects of Lung Cancer / A. Cranganu, J. Camporeale // *Nutr Clin Pract.* – 2009. – Vol. 24, iss. 6. – P. 688-700. – doi: 10.1177/0884533609352249.
- Glutathione, cell proliferation and differentiation / H. R. Ashtiani [et al.] // *African Journal of Biotechnology.* – 2011. – Vol. 10, № 34. – P. 6348-6363.
- Основные редокспары клетки / Д. С. Билан [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 385-402.
- Emerging regulatory paradigms in glutathione metabolism / Y. Liu [et al.] // *Adv Cancer Res.* – 2014. – Vol. 122. – P. 69-101.
- Nuclear glutathione / J. L. Garcia-Giménez [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3304-3316.
- Cai, Z. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Z. Cai, L. J. Yan // *J Biochem Pharmacol Res.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.
- ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling / J. Zhang [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – Art. 4350965.
- Inflammatory regulatory network mediated by the joint action of NF-kB, STAT3, and AP-1 factors is involved in many human cancers / Z. Ji [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2019. – Vol. 116, № 19. – P. 9453-9462.
- IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF-kB signaling pathway / X. Liu [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2015. – Vol. 331, № 1. – P. 223-231. – doi: 10.1016/j.yexcr.2014.08.040.
- Yadav, U. C. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications / U. C. Yadav, N. M. Kalariya, K. V. Ramana // *Curr Med Chem.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 931-942. – doi: 10.2174/092986711794927694.
- Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases / M. L. Aranda [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, № 7. – P. 951-962. – doi: 10.2174/1570159X15666170113122120.
- Нероев, В. В. Моделирование иммуногенного увеита у кроликов / В. В. Нероев, Г. А. Давыдова, Т. С. Перова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 598-600.
- Мармыш, В. Г. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровень антиоксидантной защиты в тканях глаза кроликов при экспериментальном иммуногенном увеите [Электронный ресурс] / В. Г. Мармыш, И. Э. Гуляй // *Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно, 2021. – С. 527-532. – 1 электрон. опт. диск.*
- Мармыш, В. Г. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в тканях переднего сегмента глаза у кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом

- при парентеральном введении ацетилцистеина [Электронный ресурс] / В. Г. Мармыш // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно, 2021. – С. 536-542. – 1 электрон. опт. диск.
25. Мармыш, В. Г. Состояние антиоксидантной защиты и характер изменений процессов перекисного окисления липидов в тканях заднего сегмента глаз кроликов с экспериментальным иммуногенным увеитом при парентеральном введении ацетилцистеина [Электронный ресурс] / В. Г. Мармыш // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, Гродно, 29-20 апр. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Е. Н. Кроткова. – Гродно, 2021. – С. 51-55. – 1 электрон. опт. диск.
 26. Glutathione as a Marker for Human Disease / G. Teskey [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – Vol. 87. – P. 141-159. – doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
 27. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy / H. Lv [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – Art. 3150145. – doi: 10.1155/2019/3150145.
 28. Down regulation of glutathione and glutamate cysteine ligase in the inflammatory response of macrophages / H. Zhang [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – Vol. 158. – P. 53-59. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.017.
 29. Ковалевская, М. А. Окислительный стресс в прогнозировании результатов факоэмульсификации катаракты / М. А. Ковалевская Н. В. Ведрищева // *Офтальмология.* – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 69-75.
 30. Ultraviolet radiation oxidative stress affects eye health / I. V. Ivanov [et al.] // *J. Biophotonics.* – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. e201700377. – doi: 10.1002/jbio.201700377.
 31. Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress / X. F. Liu [et al.] // *Aging Cell.* – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 934-942. – doi: 10.1111/accel.12645.
 32. Kruk, J. The Role Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity / J. Kruk, K. Kubasik-Kladna, H. Y. Aboul-Enein // *Mini Rev Med Chem.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 241-257. – doi: 10.2174/1389557516666151120114605.
 33. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review / J. C. Lim [et al.] // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 48, № 8. – P. 1031-1042. – doi: 10.1111/ceo.13801.
 34. Fan, X. Lens glutathione homeostasis: Discrepancies and gaps in knowledge standing in the way of novel therapeutic approaches / X. Fan, V. M. Monnier, J. Whitson // *Exp Eye Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 103-111. – doi: 10.1016/j.exer.2016.06.018.
 35. Леус, Н. Ф. Изучение патохимических и биофизических механизмов дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний органа зрения / Н. Ф. Леус // *Новости медицины и фармакологии.* – 2011. – № 363. – С. 1-5.
 36. Zhang, K. The Proteome of Cataract Markers: Focus on Crystallins / K. Zhang, X. Zhu, Y. Lu // *Adv Clin Chem.* – 2018. – Vol. 86. – P. 179-210. – doi: 10.1016/bs.acc.2018.05.005.
 37. Gupta, D. Glaucoma / D. Gupta, P. P. Chen // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol. 93, № 8. – P. 668-674.
 38. The Association of Oxidative Stress Status with Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Tang [et al.] // *J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1803619. – doi: 10.1155/2019/1803619.
 39. Targeting Oxidative Stress for Treatment of Glaucoma and Optic Neuritis / A. Kimura [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2817252. – doi: 10.1155/2017/2817252.
 40. The relationship between glutathione levels in leukocytes and ocular clinical parameters in glaucoma / T. Yabana [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 12. – P. e0227078. – doi: 10.1371/journal.pone.0227078.
 41. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases / T. C. Chan [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2020. – Vol. 201. – P. 108255. – doi: 10.1016/j.exer.2020.108255.
 42. Tangvarasittichai, O. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy / O. Tangvarasittichai, S. Tangvarasittichai // *Curr Pharm Des.* – 2018. – Vol. 24, № 40. – P. 4726-4741. – doi: 10.2174/1381612825666190115121531.
 43. Alýşık, M. The Relationship between Choroidal Thickness and Intracellular Oxidised-reduced Glutathione and Extracellular Thiol-disulfide Homeostasis at Different Stages of Diabetic Retinopathy / M. Alýşık, M. U. Işık // *Curr Eye Res.* – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 367-372. – doi: 10.1080/02713683.2020.1842463.
 44. Юревич, В. П. Глутатионовая система в тканях переднего отдела глаза при моделировании офтальмогипертензии у животных со стрептозотоциновым диабетом / В. П. Юревич // *Архів офтальмології України.* – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 61-67.
 45. Kowluru, R. A. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy: Role of Nrf2 / R. A. Kowluru, M. Mishra // *Free Radic Biol. Med.* – 2017. – Vol. 103. – P. 155-164. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.030.
 46. Chen, Y. Antioxidant defenses in the ocular surface / Y. Chen, G. Mehta, V. Vasiliou // *Ocul Surf.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 176-185. – doi: 10.1016/s1542-0124(12)70185-4.
 47. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy / K. A. Wojcik [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 19294-19308. – doi: 10.3390/ijms140919294.
 48. Vallabh, N. A. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease / N. A. Vallabh, V. Romano, C. E. Willoughby // *Mitochondrion.* – 2017. – Vol. 36. – P. 103-113. – doi: 10.1016/j.mito.2017.05.009.
 49. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease / M. Dogru [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol. 59, № 14. – P. DES163-DES168. – doi: 10.1167/iovs.17-23402.
 50. Effect of the N-butanoyl glutathione (GSH) derivative and acyclovir on HSV-1 replication and Th1 cytokine expression in human macrophages / A. Fraternali [et al.] // *Med Microbiol Immunol.* – 2014. – Vol. 203, № 4. – P. 283-289. – doi: 10.1007/s00430-014-0335-4.

References

1. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:Art. 3164734. doi: 10.1155/2016/3164734.

2. Menshikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar IA, Krugovoyh NF, Trufakin VA. Okislitelnyj stress. Prooksidanty i antioksidanty. Moskva: Slovo; 2006. 556 p. (Russian).
3. Pavarino EC, Russo A, Galbiatti ALS, Almeida WP, Bertollo EMG. Glutathione: Biosynthesis and Mechanism of Action. In: Labrou N, Fliemetakis E, editors. *Glutathione: Biosynthesis, Mechanism of Action and biotechnological implications*. New York: Nova Science; 2013. Ch. 1; p. 1-34.
4. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Rol glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v reguljacii redoks-zavisimyh processov. *Uspehi biologicheskoy himii*. 2014;54:299-348. (Russian).
5. Ung L, Pattamatta U, Carnt N, Wilkinson-Berka JL, Liew G, White AJR. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(24):2865-2883. doi: 10.1042/CS20171246.
6. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79(13):1562-1583. doi: 10.1134/S0006297914130082.
7. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*. 2009;390(3):191-214. doi: 10.1515/BC.2009.033.
8. Tolpygina OA. Rol glutationa v sisteme antioksidantnoj zashhity (obzor) [Role of glutathione in the antioxidant defense system (review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2-2:178-180. (Russian).
9. Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A, Di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules*. 2010;15(3):1242-1264. doi: 10.3390/molecules15031242.
10. Montecinos V, Guzmán P, Barra V, Villagrán M, Muñoz-Montesino C, Sotomayor K, Escobar E, Godoy A, Mardones L, Sotomayor P, Guzmán C, Vásquez O, Gallardo V, van Zundert B, Bono MR, Oñate SA, Bustamante M, Cárcamo JG, Rivas CI, Vera JC. Vitamin C is an essential antioxidant that enhances survival of oxidatively stressed human vascular endothelial cells in the presence of a vast molar excess of glutathione. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15506-15515. doi: 10.1074/jbc.M608361200.
11. Cranganu A, Camporeale J. Nutrition aspects of lung cancer. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(6):688-700. doi: 10.1177/0884533609352249.
12. Ashtiani HR, Bakhshandi AK, Rahbar M, Mirzaei A, Malekpour A, Rastegar H. Glutathione, cell proliferation and differentiation. *African Journal of Biotechnology*. 2011;10(34):6348-6363. doi: 10.5897/AJB10.044.
13. Bilan DS, Shokhina AG, Lukyanov SA, Belousov VV. Osnovnye redokspary kletki [Main cellular redox couples]. *Bioorganicheskaja himija* [Russian Journal of Bioorganic Chemistry]. 2015;41(4):341-356. (Russian).
14. Liu Y, Hyde AS, Simpson MA, Barycki JJ. Emerging regulatory paradigms in glutathione metabolism. *Adv Cancer Res*. 2014;122:69-101. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00002-5.
15. García-Giménez JL, Markovic J, Dasí F, Queval G, Schnaubelt D, Foyer CH, Pallardó FV. Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3304-3316. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.10.005.
16. Cai Z, Yan LJ. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J Biochem Pharmacol Res*. 2013;1(1):15-26.
17. Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4350965. doi: 10.1155/2016/4350965.
18. Ji Z, He L, Regev A, Struhl K. Inflammatory regulatory network mediated by the joint action of NF- κ B, STAT3, and AP-1 factors is involved in many human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(19):9453-9462. doi: 10.1073/pnas.1821068116.
19. Liu X, Ye F, Xiong H, Hu DN, Limb GA, Xie T, Peng L, Zhang P, Wei Y, Zhang W, Wang J, Wu H, Lee P, Song E, Zhang DY. IL-1 β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2015;331(1):223-231. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.08.040.
20. Yadav UC, Kalariya NM, Ramana KV. Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. *Curr Med Chem*. 2011;18(6):931-942. doi: 10.2174/092986711794927694.
21. Aranda ML, Fleitas MFG, Dieguez H, Iaquinandí A, Sande PH, Dorfman D, Rosenstein RE. Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):951-962. doi: 10.2174/1570159X15666170113122120.
22. Neroev VV, Davydova GA, Perova TS. Modelirovanie immunogenno go uveita u krolikov. *Bulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2006;142(11):598-600. (Russian).
23. Marmysh VG, Gul'aj IJe. Aktivnost processov perekisnogo okislenija lipidov (pol) i uroven antioksidantnoj zashhity v tkanjah glaza krolikov pri jeksperimentalnom immunogenom uveite. In: Krotkova EN, executive editors. *Aktualnye problemy mediciny*. Materialy itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2021 Jan. 28-29; Grodno. Grodno: GrSMU; 2021. p. 527-532. (Russian).
24. Marmysh VG. Sostojanie processov perekisnogo okislenija lipidov i aktivnosti antioksidantnoj sistemy v tkanjah perednego segmenta glaza u krolikov s jeksperimentalnym immunogenym uveitom pri parenteralnom vvedenii aceticisteina In: Krotkova EN, executive editors. *Aktualnye problemy mediciny*. Materialy itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2021 Jan. 28-29; Grodno. Grodno: GrSMU; 2021. p. 536-542. (Russian).
25. Marmysh VG. Costojanie antioksidantnoj zashhity i harakter izmenenij processov perekisnogo okislenija lipidov v tkanjah zadnego segmenta glaz krolikov s jeksperimentalnym immunogenym uveitom pri parenteralnom vvedenii aceticisteina. In: Krotkova EN, executive editors. *Sbornik materialov respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhenno go 100-letiju so dnja rozhdenija professora Parameja Vladimira Trofimovicha*; 2021 Apr. 29-30; Grodno. Grodno: GrSMU; 2021. p. 51-55. (Russian).
26. Teskey G, Abraham R, Cao R, Gyurjian K, Islamoglu H, Lucero M, Martinez A, Paredes E, Salaiz O, Robinson B, Venketaraman V. Glutathione as a Marker for Human Disease. *Adv Clin Chem*. 2018;87:141-159. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
27. Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, Hu L, Shang P. Unraveling the Potential Role of Glutathione in Multiple Forms of Cell Death in Cancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:Art. 3150145. doi: 10.1155/2019/3150145.
28. Zhang H, Zhang SJ, Lyn N, Florentino A, Li A, Davies KJA, Forman HJ. Down regulation of glutathione and glutamate cysteine ligase in the inflammatory response of macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2020;158:53-59. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.017.

29. Kovalevskaja MA, Vedrinčeva NV. Okislitelnyj stress v prognozirovanii rezultatov fakojemulsifikacii katarakty. *Oftalmologija*. 2015;12(1):69-75. (Russian).
30. Ivanov IV, Mappes T, Schaupp P, Lappe C, Wahl S. Ultraviolet radiation oxidative stress affects eye health. *J Biophotonics*. 2018;11(7):e201700377. doi: 10.1002/jbio.201700377.
31. Liu XF, Hao JL, Xie T, Malik TH, Lu CB, Shu C, Lu CW, Zhou DD. Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress. *Aging Cell*. 2017;16(5):934-942. doi: 10.1111/accel.12645.
32. Kruk J, Kubasik-Kladna K, Aboul-Enein HY. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(3):241-57. doi: 10.2174/1389557516666151120114605.
33. Lim JC, Grey AC, Zahraei A, Danaldson PJ. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(8):1031-1042. doi: 10.1111/ceo.13801.
34. Fan X, Monnier VM, Whitson J. Lens glutathione homeostasis: Discrepancies and gaps in knowledge standing in the way of novel therapeutic approaches. *Exp Eye Res*. 2017;156:103-111. doi: 10.1016/j.exer.2016.06.018.
35. Leus NF. Izuchenie patohimicheskikh i biofizicheskikh mehanizmov degenerativno-distroficheskikh i vospalitelnyh zabolevanij organa zrenija. *Novosti mediciny i farmakologii*. 2011;363:1-5. (Russian).
36. Zhang K, Zhu X, Lu Y. The Proteome of Cataract Markers: Focus on Crystallins. *Adv Clin Chem*. 2018;86:179-210. doi: 10.1016/bs.acc.2018.05.005.
37. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):668-674.
38. Tang B, Li S, Cao W, Sun X. The Association of Oxidative Stress Status with Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2019;2019:1803619. doi: 10.1155/2019/1803619.
39. Kimura A, Namekata K, Guo X, Naro T, Harado C, Harado T. Targeting Oxidative Stress for Treatment of Glaucoma and Optic Neuritis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2817252. doi: 10.1155/2017/2817252.
40. Yabana T, Sato K, Shiga Y, Himori N, Omodaka K, Nakazawa T. The relationship between glutathione levels in leukocytes and ocular clinical parameters in glaucoma. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227078. doi: 10.1371/journal.pone.0227078.
41. Chan TC, Wilkinson Berka JL, Deliyanti D, Hunter D, Fung A, Liew G, White A. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis and treatment of retinal diseases. *Exp Eye Res*. 2020;201:108255. doi: 10.1016/j.exer.2020.108255.
42. Tangvarasittichai O, Tangvarasittichai S. Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Curr Pharm Des*. 2018;24(40):4726-4741. doi: 10.2174/1381612825666190115121531.
43. Alışık M, Işık MU. The Relationship between Choroidal Thickness and Intracellular Oxidised-reduced Glutathione and Extracellular Thiol-disulfide Homeostasis at Different Stages of Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*. 2021;46(3):367-372. doi: 10.1080/02713683.2020.1842463.
44. Jurevich VR. Glutacionovaja sistema v tkanjah perednego otdela glaza pri modelirovanii oftalmogipertenzii u zhivotnyh so streptozotocinovym diabetom. *Arhiv oftalmologii Ukraïni*. 2018;6(1):61-67. (Russian).
45. Kowluru RA, Mishra M. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy: Role of Nrf2. *Free Radic Biol Med*. 2017;103:155-164. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.030.
46. Chen Y, Mehta G, Vasiliou V. Antioxidant defenses in the ocular surface. *Ocul Surf*. 2009;7(4):176-185. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70185-4.
47. Wojcik KA, Kaminska A, Blasiak J, Szafflik J, Szafflik JP. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):19294-19308. doi: 10.3390/ijms140919294.
48. Vallabh NA, Romano V, Willoughby CE. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease. *Mitochondrion*. 2017;36:103-113. doi: 10.1016/j.mito.2017.05.009.
49. Dogru M, Kojima T, Simsek C, Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):DES163-DES168. doi: 10.1167/iov.17-23402.
50. Fraternali A, Schiavano GF, Paoletti MF, Palma L, Magnani M, Brandi G. Effect of the N-butanoyl glutathione (GSH) derivative and acyclovir on HSV-1 replication and Th1 cytokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(4):283-289. doi: 10.1007/s00430-014-0335-4.

THE ROLE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN MAINTAINING REDOX-HOMEOSTASIS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DISEASES OF THE ORGAN OF VISION

V. G. Marmysh

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Objective. To review and analyze literature data as well as evaluate the role of the glutathione antioxidant system in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision.

Material and Methods. Multiple sources of foreign and domestic literature concerning the problem of oxidative stress, antioxidant protection system, glutathione and their role in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision were analyzed using main scientific and medical databases.

More than 120 sources in the medical literature over the past 15 years were evaluated, 50 of them have been selected for final summary.

Results. It was found that oxidative stress, based on free radical oxidation reactions, including LPO processes, plays a leading role in the development of inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision. The key link in the eye's antioxidant protection system is the glutathione system, which includes glutathione itself (GSH) and glutathione-dependent enzymes: glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), glutathione-S-transferase (GST). Inflammatory and degenerative diseases of the eye are accompanied by reduction of the intracellular glutathione pool and imbalance between its reduced and oxidized forms (GSH / GSSG).

Conclusions. Oxidative stress has a high correlation with inflammation and is the most important pathogenetic mechanism in inflammatory and degenerative diseases of the eye. The key role in antioxidant protection and maintenance of redox homeostasis of eye tissues belongs to the glutathione system, which includes GSH itself and glutathione-dependent enzymes (GPO, GR, GST). Inflammatory and degenerative processes in the eye are accompanied by decrease of the intracellular glutathione pool (GSH) and imbalance between its reduced and oxidized forms (GSH / GSSG). A shift in this balance significantly affects normal cell functioning, up to its apoptosis, and triggers multiple pathological conditions within the body, including diseases of the organ of vision.

Keywords: oxidative stress, free radical processes, reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNS) species, glutathione antioxidant system, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, uveitis, cataract, keratitis, retinopathies, retinal dystrophies.

For citation: Marmysh VG. The role of glutathione system in maintaining of redox-homeostasis and antioxidant protection in inflammatory and degenerative diseases of the organ of vision. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(4):382-391. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-382-391>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Об авторах/About the authors

Мармыш Виталий Геннадьевич / Marmysh Vitali, email: vitalimarmysh@gmail.com, ORCID: 000-0002-8986-1362

Поступила / Received: 18.06.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2021