

Основы диабетического катарактогенеза и перспективные пути его фармакологической коррекции

Спасов А.А., Науменко Л.В., Говорова Ю.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Говорова Юлия Александровна, e-mail: j.govorova@yandex.ru

Резюме

Среди поздних осложнений сахарного диабета отдельно выделяется катаракта, приводящая к снижению зрительных функций и в дальнейшем – к слепоте. Несмотря на превалирование в настоящее время хирургии катаракты, которая при сахарном диабете сопровождается рядом ограничений и осложнений, продолжают поиски эффективных средств консервативной терапии. В настоящем обзоре, выполненном на основе анализа данных научных источников преимущественно за 2015–2020 гг. с использованием Интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, Medline, eLibrary.ru, Cyberleninka), диабетический катарактогенез представлен как совокупность параллельных, но связанных и взаимовлияющих патобиохимических процессов, основными из которых являются избыточно интенсифицированные при сахарном диабете полиоловый путь превращения глюкозы, неферментативное гликирование и окислительная модификация хрусталиковых белков. Учитывая тот факт, что в хрусталике имеется высокое содержание белка, особое значение в появлении зон светорассеяния и снижения прозрачности хрусталика имеет формирование белковых агрегатов с высокой молекулярной массой. В обзоре подробно изложены данные о наиболее перспективных в эксперименте антикатарактальных соединениях, влияющих на посттрансляционную модификацию кристаллинов, препятствующих осмотическому и окислительному стрессу в хрусталике и проявляющих антигликирующие свойства в отношении хрусталиковых белков. Эти данные наглядно подтверждают точку зрения о том, что поиск средств фармакологической коррекции катарактогенеза должен проводиться, в первую очередь, среди соединений, обладающих антиоксидантной и антигликирующей активностью.

Ключевые слова: сахарный диабет, катаракта, неферментативное гликирование, кристаллины, окислительный стресс, конечные продукты гликирования, активные кислородные метаболиты, антигликирующее соединение

Для цитирования: Спасов А.А., Науменко Л.В., Говорова Ю.А. Основы диабетического катарактогенеза и перспективные пути его фармакологической коррекции. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 114-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.13.

Fundamentals of Diabetic Cataractogenesis and Promising Ways of its Pharmacological Correction

Spasov A.A., Naumenko L.V., Govorova Yu.A.

Volgograd State Medical University (Pavshikh Bortsov square 1a, Volgograd 4001311, Russian Federation)

Corresponding author: Govorova Yulia, e-mail: j.govorova@yandex.ru

Abstract

Cataracts in diabetes mellitus lead to decreased visual function and blindness. Cataract surgery for diabetes mellitus has limitations and complications. The search for effective means of conservative cataract therapy continues. The review presents the analysis of data from scientific sources, mainly for 2015–2020 using Internet resources (PubMed, Web of Science, Medline, eLibrary.Ru, Cyberleninka). In the work, diabetic cataractogenesis is presented as a sum of interrelated pathobiochemical processes. The main ones are the polyol pathway of glucose conversion, non-enzymatic glycation and oxidative modification of lens proteins, which are enhanced in diabetes mellitus. The lens has a high protein content. The formation of high molecular weight protein aggregates is of particular importance for the appearance of light scattering zones and a decrease in lens transparency. This review presents data on anti-cataract compounds that affect post-translational crystallin modification, prevent osmotic and oxidative stress in the lens, and exhibit antiglycation properties. This information shows that the search for means of pharmacological correction of cataractogenesis should be carried out among compounds with antioxidant and antiglycation activity.

Key words: diabetes mellitus; cataract; non-enzymatic glycation, crystallins, oxidative stress, glycation end products; active oxygen metabolites; antiglycation compound

For citation: Spasov A.A., Naumenko L.V., Govorova Yu.A. Fundamentals of Diabetic Cataractogenesis and Promising Ways of its Pharmacological Correction. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 114-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.13.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КАТАРАКТОГЕНЕЗ

Катаракта является одной из основных причин снижения остроты и качества зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1]. Согласно современным представлениям, окислительный стресс, активация полиолового пути

превращения глюкозы и неферментативное гликирование в хрусталике приводят к образованию катаракты при СД [2] (рис. 1). Ведущим фактором, запускающим каскад патобиохимических процессов, составляющих суть диабетического катарактогенеза, является гипергликемия

[3], при которой происходит повышение концентрации глюкозы как во внутриглазной жидкости, так и в хрусталике. Хрусталик является инсулиннезависимой тканью, поэтому глюкоза из внутриглазной жидкости через капсулу поступает в хрусталик по градиенту концентрации. Основным транспортёром глюкозы в хрусталике является белок ГЛЮТ-1 [4], включая эпителиальные клетки хрусталика (ЭКХ) и хрусталиковые волокна. ЭКХ имеют митохондрии, что обеспечивает активный клеточный метаболизм. У хрусталиковых волокон же весьма ограниченные возможности для поддержания гомеостаза и противодействия внешним повреждающим факторам, так как в процессе дифференцировки они теряют клеточные органеллы и полностью зависят от функционирования ЭКХ и состава внутриглазной жидкости [5].

В норме поступающая в хрусталик глюкоза в основном фосфорилируется и метаболизируется по одному из путей: гликолиза или пентозофосфатного цикла. Однако 5–10 % нефосфорилированной глюкозы превращается в сорбитол альдозоредуктазой (АР), эпителиальным ферментом, который использует восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) в качестве кофактора. При повышении концентрации глюкозы в хрусталике полиоловый путь становится более интенсивным, поскольку избыток глюкозы стимулирует АР. Вскоре после полной активации АР более 30 % глюкозы

подвергается полиоловому пути превращения [6]. Перепроизводство сорбитола – гидрофильного многоатомного спирта – у пациентов с СД происходит быстрее, чем он может быть превращён во фруктозу с помощью фермента сорбитолдегидрогеназы, преобразующей кофактор окисленный никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺) в восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН).

Диффузия сорбитола через клеточную мембрану невозможна из-за его полярного характера. Гиперосмотический эффект создаётся, когда накопление сорбита приводит к повышенному поступлению жидкости в хрусталик, в результате чего хрусталиковые волокна разжижаются, дегенерируют и образуют помутнения [7]. Для уменьшения рассеивания света межклеточное пространство в хрусталике должно быть меньше длины световой волны. В условиях осмотического стресса межклеточное пространство расширяется, что ведёт к снижению оптических свойств хрусталика [5].

Более того, сообщалось об отрицательной корреляции между уровнем АР в эритроцитах и плотностью ЭКХ, которая, как известно, ниже у диабетиков, чем у недиабетиков [8]. Роль АР в диабетическом катарактогенезе подтверждается работой, в которой было показано, что хрусталики крыс, имеющие низкую экспрессию АР или не имеющие её вовсе, при инкубировании в среде с глюкозой устойчивы к развитию диабетической катаракты [9].

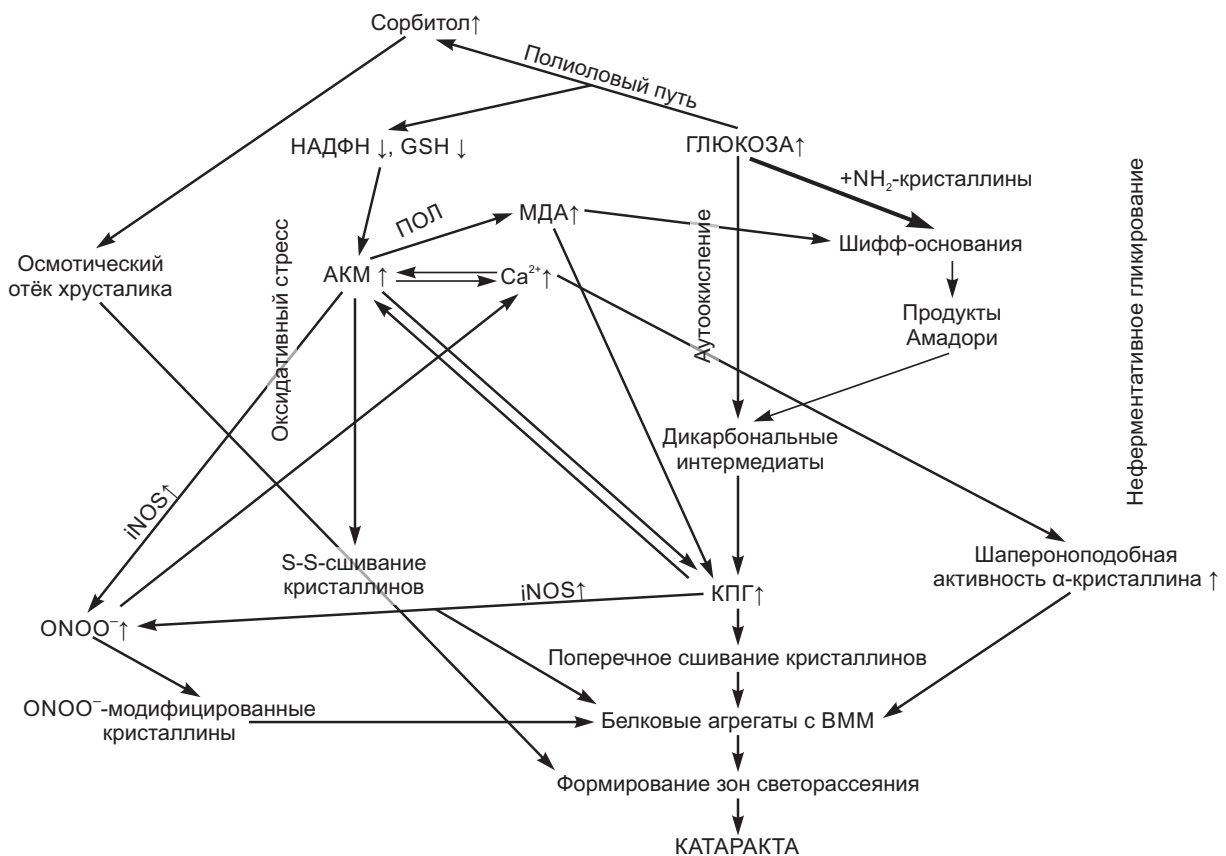


Рис. 1. Принципиальная схема патобиохимических процессов в хрусталике, приводящих к диабетическому катарактогенезу: ПОЛ – перекисное окисление липидов; МДА – малоновый диальдегид; АКМ – активные кислородные метаболиты; НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; GSH – восстановленный глутатион; белковые агрегаты с ВММ – белковые агрегаты с высокомолекулярной массой; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; ONOO⁻ – пероксинитрит

Fig. 1. Schematic diagram of pathobiochemical processes in the lens leading to diabetic cataractogenesis: ПОЛ – lipid peroxidation; МДА – malondialdehyde; АКМ – active oxygen metabolites; НАДФН – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; GSH – reduced glutathione; белковые агрегаты с ВММ – protein aggregates with high molecular weight; iNOS – inducible synthase of nitric oxide; ONOO⁻ – peroxynitrite

Параллельно с осмотическим стрессом хрусталика интенсивный полиоловый путь превращения глюкозы истощает запасы НАДФН, что ведёт к снижению концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и меняет соотношение НАДФН/НАД⁺, которые являются необходимыми коферментами для окислительно-восстановительных реакций [10, 11]. Глутатион является одним из основных эндогенных антиоксидантов и имеет среди них самую высокую концентрацию в хрусталике, особенно в ЭКХ, что делает хрусталик резервуаром GSH для внутриглазной жидкости [12]. В хрусталике глутатион играет важную роль в сохранении тиолдисульфидного равновесия (SH/S-S) и обеспечивает ион водорода в реакции, катализируемой глутатионпероксидазой. Следовательно, как ключевой фермент в полиоловом пути обмена глюкозы, AP способствует образованию активных кислородных метаболитов (АКМ) из-за истощения запасов таких антиоксидантных молекул, как НАДФН и GSH, поэтому ингибирование AP подавляет выработку АКМ в глазах [13].

В условиях длительной гипергликемии, приводящей к митохондриальной дисфункции ЭКХ [14], дыхательная цепь митохондрий способствует одноэлектронному восстановлению кислорода до супероксидного радикала (O²⁻) и других АКМ. Тот факт, что именно метаболически активные ЭКХ служат источниками АКМ, подтверждается данными исследования, полученными с помощью проточной цитометрии культуры ЭКХ, культивированных в среде с повышенным содержанием (40 мМ) глюкозы в течение 48 часов [15]. Из ЭКХ АКМ диффундируют в другие структуры хрусталика [16].

Также при гипергликемии активность антиоксидантных ферментов может снизиться из-за изменённого метаболизма их кофакторов, в частности, ионов металлов, а также неферментативное гликирование антиоксидантных ферментов ухудшает их функцию [17]. В совокупности это способствует образованию АКМ и оксидативному стрессу в хрусталике при СД.

Следует подчеркнуть, что хрусталик преимущественно является белковой структурой, так как 35 % массы хрусталика и 85 % его сухого остатка составляют белки [5, 18]. В современной научной литературе, затрагивающей проблемы возрастной и диабетической катаракты, описывается влияние патобиохимических процессов, главным образом, на строение и функции основных водорастворимых белков хрусталика (90 % его сухой массы [5, 18]) – кристаллинов. В- и γ-кристаллины, состоящие из 4 родственных последовательностей «Greek-key» мотивов, образующих бета-витки, и формирующие глобулярные домены в N- и C-терминальных областях, относят к одному суперсемейству протеинов. А-кристаллин, имеющий две изоформы (αA- и αB-кристаллины присутствуют в хрусталике в соотношении 3:1 [19]) представляет собой высокогетерогенные олигомерные комплексы с молекулярной массой от 300 до 1200 КДА и средней молекулярной массой около 700 КДА. А- и β-кристаллины преобладают в коре хрусталика, а γ-кристаллины – в ядре. По одним данным, самым распространённым в хрусталике является β-кристаллин [16], по другим – α-кристаллин [20]. Именно растворимые цитоплазматические кристаллины обуславливают высокий коэффициент преломления (при этом коэффициент преломления цитоплазмы клеток равен коэффициенту преломления мембран), образуя упорядоченный гель с низким содержанием воды

и высокой плотностью стабильных длительно живущих белков, поэтому агрегация кристаллинов в комплексы с высокой молекулярной массой (ВММ) приводит к появлению зон светорассеяния и снижению прозрачности хрусталика [21].

Повышенное образование АКМ при СД приводит к окислению, сшиванию и агрегации кристаллинов путём окисления сульфгидрильных (-SH) групп [22] в цистеине и метионине, которые имеют высокое содержание в хрусталиковых белках [23] с образованием сульфоновых и дисульфидных групп (данный вид окисления частично обратим за счёт восстановительной функции GSH). Такие белковые агрегаты с большим количеством S-S-связей являются мишенями для окислительного повреждения, что ускоряет их агрегацию при катарактогенезе. Окисление затрагивает третичную структуру белка, приводя к формированию гидрофобных участков молекул, появлению межмолекулярных связей и, в итоге, к образованию нерастворимых белковых агрегатов с ВММ. Изменение нативных внутри- и межбелковых взаимодействий нарушает строго упорядоченную структуру хрусталика, которая необходима для сохранения его прозрачности [24]. В результате повреждающего действия АКМ в хрусталике возникают флуктуации концентрации белка, что приводит к появлению зон светорассеяния и развитию помутнений в хрусталике [16]. Это подтверждается результатами работы [25], в которой проводилось измерение поглощения и рассеяния света человеческих и крысиных хрусталиков, инкубированных в среде, содержащей 55 мМ глюкозы, с помощью УФ-спектрометра. Уровни GSH, KAT и AP в исследуемых хрусталиках крыс были снижены, уровень RAGE (Receptor For Advanced Glycation End products) – специфических рецепторов КРГ – практически не изменился. Авторы пришли к выводу, что прогрессирующие помутнения в хрусталиках были преимущественно связаны со светорассеянием из-за структурных изменений, а не с абсорбцией света в связи с метаболическими изменениями в хрусталиках.

Дисбаланс между АКМ и антиоксидантами может привести к перекисному окислению липидов (ПОЛ) в хрусталике [26], одним из вторичных продуктов которого является малоновый диальдегид (МДА). МДА – это высокореактивное соединение, которое способно реагировать с ε-NH₂-группами белков, формируя новые связи внутри и между молекулами с образованием шиффовых оснований. Содержание МДА в хрусталиках при СД в исследованиях используется как показатель оксидативного стресса [15].

При повышенном уровне глюкозы в хрусталике также образуются карбонильные интермедиаты как итоговые продукты аутоокисления глюкозы и как промежуточные – неферментативного гликирования белков хрусталика. К ним относятся 3-дезоксиглюкозона, глиоксаль, метилглиоксаль (МГ). Данное явление в литературе описывается как карбонильный стресс – состояние, которое сопровождается увеличением содержания карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в организме. К карбонильным продуктам метаболизма относятся альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, углеводы и др. Карбонильные соединения способны взаимодействовать с аминокетонами хрусталиковых белков, вызывая их структурные модификации, поперечные сшивки с формированием белковых агрегатов с ВММ [27], в частности,

активным гликирующим агентом кристаллинов является МГ [27]. Образование карбонильных групп белков происходит различными биохимическими путями и является частью так называемой окислительной модификации белков, пусковыми факторами которой чаще всего служат АКМ. Возрастание содержания карбонильных групп белков в хрусталике связано с катарактогенезом [28], в том числе с диабетическим [22]. Таким образом, и окислительный, и карбонильный стрессы вносят вклад в диабетический катарактогенез.

Также образование из хрусталиковых белков агрегатов с ВММ за счёт формирования меж- и внутримолекулярных поперечных сшивок, сопровождающихся конформационными преобразованиями, возможно при реакции между конечными продуктами гликирования (КПГ) [29] и длительно живущими хрусталиковыми белками. В любом случае производительность этого многоэтапного процесса, известного как реакция Майяра, будет зависеть от уровня и длительности экспозиции глюкозы. Основные пути формирования КПГ включают реакцию глюкозы или дикарбонильных интермедиатов с первичными аминами (N-концевой или лизиновой боковой цепью) или гуанидиновой группой аргининовой боковой цепи [30]. Дикарбонилы более реактивны, чем глюкоза, что делает их релевантными гликирующими агентами, несмотря на общую низкую концентрацию дикарбониллов в тканях [30].

К КПГ относят: пентозидин, аргпиримидин, глиоксальлизиновый димер, метилглиоксальлизиновый димер, карбоксиметиллизин (КМЛ), пирраллин и др. Отмечается их повышенное содержание в хрусталиках при диабетическом катарактогенезе [31]. Повышение содержания КПГ в хрусталике приводит к изменению его цвета и снижению прозрачности [27, 32, 33].

АКМ могут ускорить образование КПГ, индуцируя продукцию реактивных карбонильных групп, и, наоборот, КПГ могут вызывать окислительный стресс путём различных химических и клеточных механизмов, в том числе за счёт активирования НАДФ-оксидазы (КПГ (AGEs) и их рецептор RAGE могут непосредственно индуцировать генерацию АКМ через активацию НАДФН-оксидазы [34]) и гликирования антиоксидантных ферментов. Таким образом, неферментативное гликирование и окислительное повреждение белков хрусталика являются основными факторами, ответственными за формирование диабетической катаракты (ДК) [35], изменяя структуру и стабильность белков хрусталика и индуцируя образование поперечных сшивок, агрегацию и нерастворимость белков [36].

В работе [37], в которой была сделана попытка с помощью протеомного анализа в эксперименте отдифференцировать изменения, происходящие с хрусталиковыми белками при СД 1-го и 2-го типа, авторы отметили, что повышенное содержание белковых агрегатов с ВММ, которые, вероятнее всего, являются гликированными и/или сшитыми кристаллинами, присутствует в хрусталиках в обеих экспериментальных моделях ДК. Образовавшиеся в хрусталике вследствие неферментативного гликирования белковые агрегаты с ВММ вызывают светорассеяние, снижение показателя преломления и помутнение хрусталика [38].

Для α -кристаллинов также была описана их роль как белков-шаперонов (впервые – J. Horwitz [39]). Таким

образом, α -кристаллины препятствуют денатурации и последующей агрегации хрусталиковых белков в результате различных стрессовых факторов, а также способствуют рефолдингу их нативной структуры [16, 19, 40]. Причём шапероноподобной активностью обладают каждая из изоформ α -кристаллина в виде гомоолигомеров. Гликирование α -кристаллина различными гликирующими агентами, включая глюкозу и МГ, приводит к снижению его шапероноподобной активности, а также к накоплению карбонильных белковых групп и КПГ в хрусталиках, главным образом, КМЛ [20]. В работе [41], где также изучался процесс гликирования изолированного α -кристаллина МГ и глиоксалем, были получены аналогичные результаты, к тому же авторы отметили, что гликированный α -кристаллин имел цвет от жёлтого до тёмно-коричневого, похожий на цвет белков, выделенных из катарактальных хрусталиков. Таким образом, можно сделать вывод, что гликирование α -кристаллина снижает его шапероноподобную активность и способствует диабетическому катарактогенезу [42, 43]. В работе [44], в которой проводились измерения изменённой флуоресценции гликированного α -кристаллина, авторы предлагали использовать аутофлуоресценцию хрусталика как новый неинвазивный способ диагностики СД по аналогии с исследованием гликированного гемоглобина.

Также одним из последствий избытка АКМ в хрусталике является так называемый нитрозативный стресс, связанный с повышенным образованием пероксинитрита (ONOO⁻). АКМ могут активировать транскрипцию генов через факторы транскрипции: NfκB, AP (активирующий протеин) -1, ARE (антиоксидант-респонсивный элемент) – связывающие белки. Активация и миграция NfκB в ядро при гипергликемии приводит к его усиленному связыванию с промотором индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и последующему увеличению её экспрессии. iNOS катализирует окисление L-аргинина и приводит к повышенному образованию NO в ЭКХ [45]. Связь повышенной экспрессии iNOS и избыточного содержания оксида азота NO в хрусталиках с катарактогенезом подтверждается в работе [46]. Повышенная доступность активных форм кислорода (АФК) способствует их реакции с оксидом азота NO с образованием пероксинитрита (ONOO⁻). Эта реакция протекает почти в пять раз быстрее по сравнению со скоростью нейтрализации O₂-СОД, что способствует образованию ONOO⁻. ONOO⁻ снижает уровень GSH в хрусталиках [42], а также отрицательно влияет на шапероноподобную активность α -кристаллина и способствует образованию КПГ кристаллинов [47]. Ингибирование AP может ослабить стимуляцию и высвобождение NF-κB в ЭКХ и, соответственно, приводить к снижению экспрессии iNOS [45].

Окислительный стресс также вызывает истощение запаса внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) вследствие митохондриальной дисфункции. Снижение содержания АТФ, окисление и неферментативное гликирование АТФаз приводят к снижению функций этих ферментов. Так, нарушение работы Na⁺/K⁺-АТФазы плазматической мембраны приводит к внутриклеточному накоплению натрия и воды. Дисфункция Na⁺/Ca²⁺-обменника и Ca²⁺-АТФазы клеточной мембраны приводит к нарушению оттока кальция как из ЭКХ, так из хрусталиковых волокон при катарактогенезе [48]. В то же время нарушение работы Ca²⁺-АТФазы эндоплазматического ретикулума (ЭПР)

при катаракте приводит к выходу секвестрированных в ЭПР ионов Ca^{2+} в цитоплазму [49]. ONOO⁻ индуцирует также отток внутриклеточного Ca^{2+} из митохондрий. Повышенная концентрация внутриклеточного кальция в хрусталике при катаракте [50] активирует ферментативную активность цистеиновой протеазы кальпаина в отношении хрусталиковых белков. В присутствии различных концентраций Ca^{2+} в среде агрегация модифицированных ONOO⁻ хрусталиковых белков с образованием гидрофобных участков происходит в большей степени, чем нативных хрусталиковых белков [47]. Поддержание низкого уровня кальция в хрусталике является одним из условий сохранения стабильности хрусталиковых белков [51]. Повышение концентрации Ca^{2+} в хрусталиках запускает работу трансглутаминазы, которая катализирует образование глутамил-лизиловых шпиков в молекулах хрусталиковых белков, вызывая их агрегацию [52]. Длительное повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} приводит к активации протеинкиназы С и последующему увеличению уровня АКМ в хрусталике [53]. Кроме того, Ca^{2+} способствует агрегации α -кристаллина, ослабляя его шапероноподобную активность, которая необходима для сохранения прозрачности хрусталика [52].

Один из важнейших механизмов клеточной защиты от оксидативного стресса регулируется редокс-чувствительной сигнальной системой Keap1/Nrf2/ARE. Фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) регулирует экспрессию более 500 генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-реактивный элемент ARE (antioxidant responsive element). В клетках Nrf2 находится под постоянным контролем репрессорного белка Keap1 (Kelch-like ECH associating protein 1). Среди контролируемых Keap1/Nrf2/ARE генов присутствуют многие антиоксидантные ферменты (гемоксигеназа-1, глутатионпероксидаза-2, глутаматцистеинлигаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза, тиоредоксин, KAT, глутатион-S-трансфераза и др.) В физиологических условиях и условиях низкого окислительного стресса Nrf2 локализуется в цитоплазме вместе с супрессорным белком Keap1 и деградируется убиквитиновыми протеасомными путями. Окислительные и электрофильные стрессы изменяют комплекс Nrf2-Keap1 и способствуют транслокации Nrf2 в ядро. В ядре Nrf2 связывается с ARE, чтобы активировать множественную экспрессию антиоксидантных генов.

Как было сказано выше, при катарактогенезе в хрусталике многократно увеличивается продукция АКМ [54]. Избыток АКМ может превышать Nrf2-зависимую систему антиоксидантной защиты, изменять окислительно-восстановительный баланс в сторону окисления хрусталиковых белков [55]. В работе [56] авторы изучили статус метилирования (которое является способом эпигенетического контроля транскрипции путём переноса метилтрансферазами CH_3 -группы с S-аденозилметионина на остатки цитозина в составе CpG-динуклеотида с образованием 5-метилцитозина) CpG-динуклеотидов в проморном участке Keap1 ДНК ЭКХ прозрачных хрусталиков с ДК. Исследование выявило значительный уровень деметилированной ДНК в промоторе Keap1 в катарактальных хрусталиках. Высокометилированная ДНК была обнаружена в ЭКХ прозрачного хрусталика. Авторы работы предположили, что деметилирование CpG-динуклеотидов в промоторе Keap1 может активировать

экспрессию белка Keap1, который затем снижает активность Nrf2 путём усиления его протеасомной деградации. Таким образом был сделан вывод о том, что гипергликемия приводит к нарушению Nrf2-зависимой антиоксидантной защиты хрусталиков при СД.

Описывая различные, но взаимодействующие пути развития катаракты при СД, следует добавить, что избыток глюкозы, АКМ и сорбитола в хрусталике индуцирует апоптоз ЭКХ при диабетическом катарактогенезе [15]. Повышенный выход ионов Ca^{2+} из ЭПР в цитоплазму при СД обуславливает активацию эндонуклеаз, липаз и протеаз, которые проводят ультраструктурным изменениям цитоплазматической мембраны (ЦПМ) и клеточных оргanelл, что усиливает светорассеяние в хрусталиках [25]. Вне зависимости от пути активации апоптоза (внешний или внутренний) данный процесс невозможен без активации каспаз – семейства цистеиновых протеаз, расщепляющих белки в области остатка аспарагиновой кислоты.

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ТОРМОЖЕНИЯ КАТАРАКТОГЕНЕЗА

В настоящее время ведущим методом лечения катаракты, в том числе диабетической катаракты (ДК), является радикальный – это хирургическое удаление помутневшего хрусталика различными способами, преимущественно заканчивающимися имплантацией интраокулярной линзы. Из данных литературы можно сделать вывод, что поиски антикатарактальных соединений ведутся ещё со второй половины прошлого века. Среди современных лекарственных средств для фармакологического ингибирования диабетического катарактогенеза селективно не рассматривается ни один препарат, хотя, согласно МКБ-10, диабетическая катаракта классифицируется как отдельная нозологическая единица (шифр H28.0). Согласно литературным источникам, ранее проводилось изучение влияния отдельных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке РФ, на диабетический катарактогенез, в частности таурина и пиреноксина. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – серосодержащая аминокислота, образующаяся из метионина и цистеина в печени [57], которую можно назвать относительно незаменимой, так как дефицит таурина в диете является одной из причин формирования катаракты у животных [58], причём у человека весьма низкая способность к биосинтезу таурина [59]. При СД содержание таурина снижается в различных органах и тканях, в том числе и в хрусталике [57]. Причём содержание таурина в хрусталике коррелировало обратно пропорционально степени созревания катаракты, в том числе при ДК [60]. В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована способность таурина тормозить диабетический катарактогенез [61, 62]: таурин способствовал снижению накопления малонового диальдегида (МДА) [60] и карбонильных белковых соединений [63], повышению активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), повышал содержание восстановленного глутатиона (GSH) [63] в хрусталиках диабетических животных. Вероятно, данные факты объясняются наличием у таурина антиоксидантной активности, так как он предположительно способен поглощать супероксидный радикал (O_2^-) [64]. Препарат, действующим веществом которого является пиреноксин [65] (Каталин®, Senju Pharmaceutical, Япония; пиреноксин конкурентно инги-

бирует действие хиноидных веществ, продуцируемых в результате аномального метаболизма ароматических аминокислот, стимулирующих превращение водорастворимого белка в хрусталике в нерастворимый, в результате чего вещество хрусталика мутнеет, хотя данная «хиноидная теория» катарактогенеза имеет определённую критику [66]), также изучался на экспериментальных животных моделях СД. В работе [62] было показано, что каталин при внутривенном или внутрибрюшинном введении крысам с аллоксан-индуцированным СД в дозе 20 мг/кг ежедневно в течение 6 недель предотвращал развитие ДК у животных в 100 % случаев, а также снижал у них уровень глюкозы в крови.

Несмотря на это, в клинической практике консервативная терапия катаракты в настоящее время признаётся малоэффективной [66, 67], но поиск путей фармакологической коррекции катарактогенеза должен быть продолжен с учётом новых данных о патогенезе катаракты.

Тормозящее влияние ингибиторов AP на катарактогенез было описано в ряде работ. Так Гигантол, извлечённый из стеблей растения *Dendrobium chrysotoxum* Lindl, традиционно используемый в китайской медицине, *in vitro* подавлял активность AP в хрусталиках, а также транскрипцию генов AP в культуре ЭКХ [68], поэтому авторы исследования предлагают использовать его для профилактики образования диабетической катаракты. Также есть данные по экспериментальному изучению влияния ингибитора AP Сорбинила (*Sorbinil*) на животных моделях после экстракции катаракты. В работе [10] приводятся данные о том, что введение Сорбинила мышам задерживало эпителиально-мезенхимальный переход эпителиальных клеток хрусталика после удаления катаракты, т. е. развитие вторичной катаракты. В работе [6] по изучению Диосгенина (*Diosgenin*) – соединения, содержащегося в некоторых видах реликтового растения диоскореи, использовали галактоземическую экспериментальную модель, которая также вызывает формирование «сахарной катаракты», как и при гипергликемии. Диосгенин ингибировал AP, тормозил набухание клеток эпителия хрусталика, вызванного осмотическим стрессом, и задерживал катарактогенез. Также есть работа [69], в которой представлены данные о торможении диабетического катарактогенеза на культурах бычьих хрусталиков, которые инкубировались в средах, содержащих соответствующие флавоноиды. Наиболее активными оказались рутин и силибинин. По результатам исследования их применение снижало размеры белковых агрегатов хрусталика, образование карбонильных белковых групп, снижало интенсивность флуоресценции нетриптофановых КПГ, а также активность AP в реакционных смесях, содержащих выбранные флавоноиды. Влияние гормона шишковидной железы мелатонина на катарактогенез у диабетических животных было показано в работе [57]. Мелатонин приводил к ингибированию AP и сорбитолдегидрогеназы, повышал уровень GSH в хрусталиках и снижал уровень МДА в плазме крови диабетических крыс. Эти данные свидетельствуют о наличии различных, но взаимосвязанных механизмов диабетического катарактогенеза.

Задержка катарактогенеза водным экстрактом плодового окоплодника *Litchi chinensis* предположительно объяснялось его антиоксидантными свойствами [70]. В работе [71] было показано, что экстракт антоциана

черники (*blueberry anthocyanin extract*) значительно замедлял прогрессирование ДК у крыс за счёт повышения активности СОД и GSH и снижения экспрессии NF-κB в хрусталиках. Гиполипидемическое соединение пробукол (*Probuco*) также ингибировало катарактогенез у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД за счёт своих антиоксидантных свойств, уменьшая накопление белковых карбонильных групп в хрусталике [71]. Ресвератрол способен поглощать АКМ и усиливать экспрессию различных антиоксидантных ферментов [22]. В данном исследовании ресвератрол не влиял на содержание сорбитола в хрусталиках у диабетических животных, но предотвращал повышение содержания в хрусталиках карбонильных групп белков, а также задерживал развитие катаракты. Изучалось влияние полифенольного соединения растительного происхождения – диосмина (*Diosmin*) на диабетический катарактогенез [11]. По результатам эксперимента у диабетических животных в хрусталиках были повышены уровни КАТ, СОД, глутатионпероксидазы, на фоне применения диосмина их уровни снижались, вероятно, за счёт уменьшения окислительного стресса в хрусталиках. Описано получение и экспериментальное изучение влияния авторегенеративной редокс-наночастицы, которая представляет собой CeO₂ NPs, покрытую PEG-PLGA (PCNPs), на развитие диабетической катаракты при подкожном введении [72]. Было выявлено, что PCNPs адсорбирует АКМ, оказывая тем самым протекторное действие на эпителий хрусталика, а также ингибирует гликирование α-кристаллина, что позволяет сохранить его шапероноподобную активность, повышает концентрацию восстановленного глутатиона и снижает содержание белковых карбонильных групп белков, МДА и пентозидина. Также изучено влияние бутилфталата (DL-3-n-butylphthalate (NBP)), который применяется для лечения ишемического инсульта, на диабетический катарактогенез [55]. В эксперименте у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД в хрусталиках были повышены концентрации 2,4-динитрофенилгидрозила (белковый карбонил – показатель окислительного повреждения белков), 4-гидроксиноненала и МДА (показатели ПОЛ), а также снижена экспрессия антиоксидантных ферментов – каталазы и тиоредоксина. Однако NBP нормализовал эти показатели. Офтальмоскопический контроль состояния хрусталиков экспериментальных животных подтверждал задержку прогрессирования катаракты на фоне приёма NBP. Авторы объясняют антиоксидантную активность NBP повышенной экспрессией Nrf2 в хрусталиках. Было показано, что добавление аминокислоты гистидина в культуру ЭКХ уменьшает степень их апоптоза, вызванного H₂O₂ [73]. Также гистидин снижал образование в ЭКХ АФК, МДА, повышал содержание СОД, КАТ, GSH, задерживал ядерную транслокацию NFκB по данным вестерн-блоттинга.

Антиоксидантная активность и ингибирование диабетического катарактогенеза у крыс изофлавоном пуэрарином (*puerarin*) была продемонстрирована в работе [74]. В хрусталиках животных, получавших пуэрарин, были выше уровни GSH, глутатионредуктазы и общей антиоксидантной емкости, но ниже уровни МДА по сравнению с контрольными диабетическими крысами. Авторы предположили, что данные свойства пуэрарина связаны с влиянием на сигнальный путь Nrf2/НО-1 (гемоксигеназа-1), так как на фоне приёма пуэрарина были повышены

уровни экспрессии этих факторов в сетчатке лабораторных животных. Было показано [26], что кофеин (*caffeine*) также обладает антиоксидантной активностью, в частности, повышая содержание в хрусталиках животных со стрептозотоцин-индуцированным СД GSH, снижая содержание МДА и конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein product, AOPP). Кофеин также снижал активность в хрусталиках КАТ, СОД и глутатионпероксидазы. Проводилось изучение потенциального антикатарактального эффекта блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана при местном и пероральном применении у крыс-альбиносов со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, причём местное применение лозартана оказало большее влияние на биохимию хрусталика (повышение уровня GSH, КАТ, СОД, глутатионпероксидазы, снижение концентрации ионов Ca^{2+} и МДА, повышение активности Na^{+}/K^{+} - и Ca^{2+} -АТФаз, повышение содержания растворимых хрусталиковых белков в хрусталике у диабетических животных) [75].

Было показано, что добавление лиофилизированных цианобактерий *Aphanothece sacrum* в рацион крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД приводило к снижению содержания КМЛ в хрусталиках [76]. Также авторы отметили, что содержание КМЛ в хрусталиках коррелировало со степенью развития помутнений в хрусталиках диабетических животных. В работе [27] по изучению антикатарактального эффекта карнозина (β -alaninyl L-histidine) авторы показали, что карнозин уменьшал МГ-индуцированное структурное повреждение кристаллинов. В эксперименте *in vitro* флавоноиды кемпферол, таксифолин и кверцетин (*kaempferol*, *taxifolin*, *quercetin*) при добавлении к хрусталикам, инкубированным в среде с повышенным содержанием глюкозы, приводят к снижению накопления в хрусталиках КПК, белковых карбонильных групп, торможению образования агрегатов с ВММ, а также ингибируют АР [38].

Перспективен поиск антикатарактальных агентов среди соединений, обладающих антигликирующей активностью. Ранее были опубликованы работы по изучению ингибирующего влияния аминоксидина на диабетический катарактогенез [78]. Новое производное пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина – соединение АВ-19, которое в 14 раз превышает по антигликирующей активности аминоксидин, задерживает развитие ДК за счёт снижения содержания КПК и КМЛ в хрусталиках крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД на 52 % ($p \leq 0,05$) по сравнению контрольными диабетическими животными [77]. Учитывая выявившийся в ходе эксперимента сопутствующий гипотензивный эффект соединения АВ-19 на уровень внутриглазного давления (который был достоверно повышен у контрольных крыс с СД по сравнению с интактными животными, но снижался на 70 % ($p \leq 0,05$) у крыс на фоне введения соединения АВ-19), дальнейшее изучение влияния антигликирующего производного пиразолотриамина на глазную патологию, ассоциированную с СД, открывает перспективные пути её фармакологической коррекции.

Было выявлено, что на фоне применения урсодезоксихолевой кислоты в хрусталиках диабетических животных восстанавливались нормальные уровни общей антиоксидантной ёмкости, МДА, H_2O_2 , а также каспазы-12 (маркера апоптоза, вызванного ЭПР-стрессом), повышался уровень GSH. УФ-спектр поглощения растворимых

белков хрусталиков диабетических крыс из контрольной группы продемонстрировал снижение интенсивности, однако аналогичный показатель в группах животных, которые получали урсодезоксихолевую кислоту, был близок к показателю группы интактных животных [79]. Авторы сделали вывод, что структурные изменения растворимых белков хрусталика были меньше у крыс, получавших урсодезоксихолевую кислоту. Благодаря измерению собственной триптофановой флуоресценции было выявлено изменение третичной структуры α -кристаллина у контрольных диабетических животных, что согласуется с вышеизложенными данными. Было изучено влияние цинка на диабетический катарактогенез (крысы со стрептозотоцин-индуцированным СД получали диету, обогащённую цинком). Результаты показали, что цинк, добавленный в рацион, ингибирует образование катаракты у диабетических животных, что сопровождается снижением потери растворимости белков хрусталика, уменьшением накопления АКМ, МДА, карбонильных групп белков, КПК, белковых агрегатов с ВММ, снижение экспрессии RAGE, АР, кальпаина в хрусталиках. Также авторы отметили, что при диабетическом катарактогенезе наблюдается сверхэкспрессия α -кристаллина и белковых фракций с ВММ, однако цинк снижал эти показатели, вероятно, за счёт ингибирования окислительного стресса в хрусталике, а также взаимодействия иона цинка с α -кристаллином, что приводит к образованию соединения с низкой константой диссоциации. Последнее, предположительно, приводит к стабилизации структуры α -кристаллина в условиях избытка глюкозы в хрусталике, и к поддержанию его шапероноподобной активности. Кроцин(ы) (*crocin(s)*), они же апокаротиноиды) повышали уровень GSH и активность КАТ в хрусталиках диабетических крыс [43]. Исследование *in vitro* показало, что кроцин(ы) ингибируют гликирование и агрегацию α -кристаллина, а также восстанавливают его шапероноподобную активность, уменьшают флуоресценцию КПК и накопление белковых агрегатов с ВММ. Влияние L-лизина на шапероноподобную активность α -кристаллина, которое проявлялось в задержке термоиндуцированной агрегации КАТ, описано в работе [80]. Также лизин снижал образование КПК и агрегатов с ВММ, снижал активность АР, но повышал активность КАТ и СОД в хрусталиках у диабетических крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущественным условием развития диабетической катаракты и других осложнений СД является избыток глюкозы [3], который запускает каскад локально и биохимически связанных патологических процессов в хрусталике. Тот факт, что хрусталик имеет высокое содержание белков [4, 18], длительно живущих в условиях ограниченного метаболизма и уязвимых для посттрансляционных модификаций [16], говорит об основной роли в диабетическом катарактогенезе, помимо осмотического стресса хрусталика в результате накопления сорбитола, формирования патологических белковых агрегатов с ВММ в результате окислительной модификации и неферментативного гликирования кристаллинов. Следовательно, несмотря на определённый антикатарактальный эффект ингибиторов альдозоредуктазы, показанный в экспериментальных исследованиях, современный поиск путей фармакологического ингиби-

рования диабетического катарактогенеза должен вестись среди соединений, обладающих антиоксидантной и антигликирующей активностью с целью сохранения нативной структуры кристаллинов в условиях избытка глюкозы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Šimunović M, Paradžik M, Škrabić R, Unić I, Bučan K, Škrabić V. Cataract as early ocular complication in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2018; 20: 6763586. doi: 10.1155/2018/6763586
- Stefek M. Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract. *Interdiscip Toxicol*. 2011; 4(2): 69-77. doi: 10.2478/v10102-011-0013-y
- Abdelkader H, Longman M, Alany RG, Pierscionek B. On the anticataractogenic effects of L-carnosine: Is it best described as an antioxidant, metal-chelating agent or glycation inhibitor? *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 16: 3240261. doi: 10.1155/2016/3240261
- Mantych GJ, Hageman GS, Devaskar SU. Characterization of glucose transporter isoforms in the adult and developing human eye. *Endocrinology*. 1993; 133(2): 600-607. doi: 10.1210/endo.133.2.8344201
- Королёва И.А. Метаболизм хрусталика: особенности и пути коррекции. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2015; 4: 191-195.
- Ji L, Cheng L, Yang Z. Diosgenin, a novel aldose reductase inhibitor, attenuates the galactosemic cataract in rats. *J Diabetes Res*. 2017; 5: 7309816. doi: 10.1155/2017/7309816
- Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019; 10(3): 140-153. doi: 10.4239/wjcd.v10.i3.140
- Oishi N, Morikubo S, Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S, Tanimoto T, et al. Correlation between adult diabetic cataracts and red blood cell aldose reductase levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 2061-2064. doi: 10.1167/iovs.05-1042
- Reddy AB, Tammali R, Mishra R, Srivastava S, Srivastava SK, Ramana KV. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats. *Chem Biol Interact*. 2011; 191(1-3): 346-350. doi: 10.1016/j.cbi.2011.02.028
- Zukin LM, Pedler MG, Groman-Lupa S, Pantcheva M, Ammar DA, Petrash JM. Aldose reductase inhibition prevents development of posterior capsular opacification in an *in vivo* model of cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(8): 3591-3598. doi: 10.1167/iovs.18-23935
- Wojnar W, Kaczmarczyk-Sedlak I, Zych M. Diosmin ameliorates the effects of oxidative stress in lenses of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Pharmacol Rep*. 2017; 69(5): 995-1000. doi: 10.1016/j.pharep.2017.04.005
- Lim JC, Umapathy A, Grey AC, Vaghefi E, Donaldson PJ. Novel roles for the lens in preserving overall ocular health. *Exp Eye Res*. 2017; (156): 117-123. doi: 10.1016/j.exer.2016.05.027
- Chang KC, Laffin B, Ponder J, Enzsöly A, Németh J, LaBarbera DV, et al. Beta-glucogallin reduces the expression of lipopolysaccharide-induced inflammatory markers by inhibition of aldose reductase in murine macrophages and ocular tissues. *Chem Biol Interact*. 2013; 202(1-3): 283-287. doi: 10.1016/j.cbi.2012.12.001
- Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*. 2006; 13(3): 151-162. doi: 10.1016/j.pathophys.2006.05.006
- Zhu L, Li J, Wu D, Li B. The protective effect of beta-casomorphin-7 via promoting Foxo1 activity and nuclear translocation in human lens epithelial cells. *Cutan Ocul Toxicol*. 2018; 37(3): 267-274. doi: 10.1080/15569527.2018.1445095
- Муранов К.О., Островский М.А. *Молекулярная физиология и патология хрусталика глаза*. М.: Торус-Пресс; 2013: 295.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107(9): 1058-1070.
- Мальцев Е.В., Павлюченко К.П. *Биологические особенности и заболевания хрусталика*. Одесса: Астропринт; 2002: 448.
- Horwitz J. Alpha-crystallin. *Exp Eye Res*. 2003; 76: 145-153. doi: 10.1016/S0014-4835(02)00278-6
- Kumar PA, Kumar MS, Reddy GB. Effect of glycation on alpha-crystallin structure and chaperone-like function. *Biochem J*. 2007; 408(2): 251-258. doi: 10.1042/BJ20070989
- Ghosh KS, Chauhan P. Crystallins and their complexes. *Subcell Biochem*. 2019; 93: 439-460. doi: 10.1007/978-3-030-28151-9_14
- Higashi Y, Higashi K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Anti-cataract effect of resveratrol in high-glucose-treated streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41(10): 1586-1592. doi: 10.1248/bpb.b18-00328
- Simpanya MF, Ansari RR, Suh KI, Leverenz VR, Giblin FJ. Aggregation of lens crystallins in an *in vivo* hyperbaric oxygen guinea pig model of nuclear cataract: Dynamic light-scattering and HPLC analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4641-4650. doi: 10.1167/iovs.05-0843
- Takemoto L, Sorensen CM. Protein-protein interactions and lens transparency. *Exp Eye Res*. 2008; 87: 496-501.
- Alghamdi AHS, Mohamed H, Sledge SM, Borchman D. Absorbance and light scattering of lenses organ cultured with glucose. *Curr Eye Res*. 2018; 43(10): 1233-1238. doi: 10.1080/02713683.2018.1485953
- Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J, Sedlak L, Zych M, Wojnar W, Szumińska I, et al. Effect of caffeine on biomarkers of oxidative stress in lenses of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Arch Med Sci*. 2019; 15(4): 1073-1080. doi: 10.5114/aoms.2019.85461
- Kianpour M, Yousefi R. Carnosine prevents different structural damages induced by methylglyoxal in lens crystallins. *Cell Biochem Biophys*. 2019; 77(4): 343-355. doi: 10.1007/s12013-019-00884-3
- Papadopoulou G, Zisimopoulos D, Kalaitzopoulou E, Makri OE, Tsapardoni FN, Georgakopoulos CD, et al. Age-related aqueous humor (AH) and lens epithelial cell/capsule protein carbonylation and AH protein concentration in cataract patients who have pseudoexfoliative diseases. *Mol Vis*. 2018; 24: 890-901.
- Nagaraj RH, Linetsky M, Stitt AW. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye. *Amino Acids*. 2012; 42(4): 1205-1220. doi: 10.1007/s00726-010-0778-x
- Brings S, Fleming T, Freichel M, Muckenthaler MU, Herzig S, Nawroth PP. Dicarbonyls and advanced glycation end-products in the development of diabetic complications and targets for intervention. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(5): 984. doi: 10.3390/ijms18050984
- Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res*. 2019; 178: 255-262. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.017
- Franke S, Dawczynski J, Strobel J, Niwa T, Stahl P, Stein G. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29(5): 998-1004. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01841-2
- Pehlivanoğlu S, Acar N, Albayrak S, Karakaya M, Ofloğlu A. The assessment of autofluorescence of the crystalline lens in diabetic patients and healthy controls: Can it be used as a screening test? *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 1163-1170. doi: 10.2147/OPHTH.S164960
- Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(5): 685. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685
- Gul A, Rahman MA, Hasnain SN, Salim A, Simjee SU. Could oxidative stress associate with age products in cataractogenesis? *Curr Eye Res*. 2008; 33(8): 669-675. doi: 10.1080/02713680802250939
- Kyselova Z, Stefek M, Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract. *J Diabetes Compl*. 2004; 18: 129-140. doi: 10.1016/S1056-8727(03)00009-6
- Su S, Leng F, Guan L, Zhang L, Ge J, Wang C, et al. Differential proteomic analyses of cataracts from rat models of type 1 and 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(12): 7848-7861. doi: 10.1167/iovs.14-15175

38. Patil KK, Meshram RJ, Barage SH, Gacche RN. Dietary flavonoids inhibit the glycation of lens proteins: Implications in the management of diabetic cataract. *J Biotech*. 2019; 9(2): 47. doi: 10.1007/s13205-019-1581-3
39. Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(21): 10449-10453. doi: 10.1073/pnas.89.21
40. Selivanova OM, Galzitskaya OV. Structural and functional peculiarities of α -crystallin. *Biology (Basel)*. 2020; 9(4): 85. doi: 10.3390/biology9040085
41. Kumar MS, Reddy PY, Kumar PA, Surolia I, Reddy GB. Effect of dicarbonyl-induced browning on alpha-crystallin chaperone-like activity: Physiological significance and caveats of in vitro aggregation assays. *Biochem J*. 2004; 379(Pt 2): 273-282. doi: 10.1042/BJ20031633
42. Reddy VS, Reddy GB. Role of crystallins in diabetic complications. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1860(1 Pt B): 269-277. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.05.009
43. Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, Ghahghaei A. Inhibitory effect of crocin(s) on lens α -crystallin glycation and aggregation, results in the decrease of the risk of diabetic cataract. *Molecules*. 2016; 21(2): 143. doi: 10.3390/molecules21020143
44. Karumanchi DK, Gaillard ER, Dillon J. Early diagnosis of diabetes through the eye. *Photochem Photobiol*. 2015; 91(6): 1497-1504. doi: 10.1111/php.12524
45. Li X, Liu W, Huang X, Xiong J, Wei X. Interaction of AR and iNOS in lens epithelial cell: A new pathogenesis and potential therapeutic targets of diabetic cataract. *Arch Biochem Biophys*. 2017; 615: 44-52. doi: 10.1016/j.abb.2017.01.007
46. Kim J, Kim CS, Sohn E, Kim H, Jeong IH, Kim JS. Lens epithelial cell apoptosis initiates diabetic cataractogenesis in the Zucker diabetic fatty rat. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(6): 811-818. doi: 10.1007/s00417-010-1313-1
47. Ghahramani M, Yousefi R, Khoshaman K, Alavian-mehr MM. The impact of calcium ion on structure and aggregation propensity of peroxynitrite-modified lens crystallins: New insights into the pathogenesis of cataract disorders. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015; 125: 170-180. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.11.002
48. De Maria A, Zhao H, Bassnett S. Expression of potassium-dependent sodium-calcium exchanger in the murine lens. *Exp Eye Res*. 2018; 167: 18-24. doi: 10.1016/j.exer.2017.11.002
49. Rhodes JD, Sanderson J. The mechanisms of calcium homeostasis and signalling in the lens. *Exp Eye Res*. 2009; 88(2): 226-234. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.025
50. del Valle LJ, Escribano C, Pérez JJ, Garriga P. Calcium-induced decrease of the thermal stability and chaperone activity of alpha-crystallin. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1601(1): 100-109. doi: 10.1016/s1570-9639(02)00429-6
51. Duncan G, Jacob TJ. Calcium and the physiology of cataract. *Ciba Found Symp*. 1984; 106: 132-152. doi: 10.1002/9780470720875.ch8
52. Shridas P, Sharma Y, Balasubramanian D. Transglutaminase-mediated crosslinking of a crystallin: Structural and functional consequence. *FEBS Lett*. 2001; 499: 245-250.
53. Zm SZ, Khoshaman K, Masoudi R, Hemmateenejad B, Yousefi R. The structural alteration and aggregation propensity of glycated lens crystallins in the presence of calcium: Importance of lens calcium homeostasis in development of diabetic cataracts. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017; 170: 174-183. doi: 10.1016/j.saa.2016.07.017
54. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005; 80(5): 709-725. doi: 10.1016/j.exer.2004.12.007
55. Wang F, Ma J, Han F, Guo X, Meng L, Sun Y, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model. *Sci Rep*. 2016; 6: 19396. doi: 10.1038/srep19396
56. Periyasamy P, Masahiko A, Rajan E, Toshimichi S. Promoter demethylation of Keap1 gene in human diabetic cataractous lenses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012; 423: 542-548.
57. Khorsand M, Akmal M, Sharzad S, Beheshtitabar M. Melatonin reduces cataract formation and aldose reductase activity in lenses of streptozotocin-induced diabetic rat. *Iran J Med Sci*. 2016; 41(4): 305-313.
58. Lange RR, Lima L, Frühvald E, da Silva VS, de Souza AS, Montiani-Ferreira F. Cataracts and strabismus associated with hand rearing using artificial milk formulas in Bengal tiger (*Panthera tigris* spp *tigris*) cubs. *Open Vet J*. 2017; 7(1): 23-31. doi: 10.4314/ovj.v7i1.4
59. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001; 17(5): 330-346. doi: 10.1002/dmrr.229
60. Malone JI, Benford SA, Malone J Jr. Taurine prevents galactose-induced cataracts. *J Diabetes Complications*. 1993; 7(1): 44-48. doi: 10.1016/1056-8727(93)90023-r
61. Hsu YW, Yeh SM, Chen YY, Chen YC, Lin SL, Tseng JK. Protective effects of taurine against alloxan-induced diabetic cataracts and refraction changes in New Zealand White rabbits. *Exp Eye Res*. 2012; 103: 71-77. doi: 10.1016/j.exer.2012.08.001
62. Bulakh PM, Chandorkar AG, Balsara JJ, Ranade SM, Albal MV. Effect of 'catalin' an anticataract agent on alloxan induced hyperglycaemia and diabetic cataract in rats. *Indian J Ophthalmol*. 1980; 28: 1-3. URL: <https://www.ijo.in/text.asp?1980/28/1/1/31036>
63. Son HY, Kim H, H Kwon Y. Taurine prevents oxidative damage of high glucose-induced cataractogenesis in isolated rat lenses. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007; 53(4): 324-330. doi: 10.3177/jnsv.53.324
64. Kilic F, Bhardwaj R, Caulfeild J, Trevithick JR. Modelling cortical cataractogenesis 22: Is in vitro reduction of damage in model diabetic rat cataract by taurine due to its antioxidant activity? *Exp Eye Res*. 1999; 69(3): 291-300. doi: 10.1006/exer.1999.0697
65. Официальная инструкция по применению препарата Каталин. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1689.htm
66. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. *Катаракта*. М.: Медицина; 2005: 364.
67. *Офтальмология. Национальное руководство*. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 904.
68. Wu J, Li X, Wan W, Yang Q, Ma W, Chen D, et al. Gigantol from *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. binds and inhibits aldose reductase gene to exert its anti-cataract activity: An in vitro mechanistic study. *J Ethnopharmacol*. 2017; 198: 255-261. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.026
69. Patil KK, Gacche RN. Inhibition of glycation and aldose reductase activity using dietary flavonoids: A lens organ culture studies. *Int J Biol Macromol*. 2017; 98: 730-738. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.01.129
70. Kilari EK, Putta S. Delayed progression of diabetic cataractogenesis and retinopathy by Litchi chinensis in STZ-induced diabetic rats. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 36(1): 52-59. doi: 10.3109/15569527.2016.1144610
71. Lou H, Yao J, Sun Y, Sun H, Song Z, Li H, et al. Role of blueberry anthocyanin extract in the expression of SIRT1 and NF- κ B in rat lens epithelial cells in experimentally induced DM. *Curr Eye Res*. 2020; 12: 1-7. doi: 10.1080/02713683.2020.1776879
72. Zhou Y, Li L, Li S, Li S, Zhao M, Zhou Q, et al. Autoregenerative redox nanoparticles as an antioxidant and glycation inhibitor for palliation of diabetic cataracts. *Nanoscale*. 2019; 11(27): 13126-13138. doi: 10.1039/c9nr02350j
73. Bai J, Yu N, Mu H, Dong L, Zhang X. Histidine protects human lens epithelial cells against H₂O₂ induced oxidative stress injury through the NF- κ B pathway. *J Cell Biochem*. 2018; 119(2): 1637-1645. doi: 10.1002/jcb.26323
74. Zhang D, Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling. *Mol Med Rep*. 2019; 20(2): 1017-1024. doi: 10.3892/mmr.2019.10320
75. Shree J, Choudhary R, Bodakhe SH. Losartan delays the progression of streptozotocin-induced diabetic cataracts in albino rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019; 33(8): 22342. doi: 10.1002/jbt.22342
76. Matsuda S, Sugawa H, Shirakawa JI, Ohno RI, Kinoshita S, Ichimaru K, et al. Aphanotoce sacrum (Sur.) Okada prevents cataractogenesis in type 1 diabetic mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63(4): 263-268. doi: 10.3177/jnsv.63.263

77. Savateev KV, Fedotov VV, Butorin I, Eltsov OS, Slepukhin PA, Ulomsky EN, et al. Nitrothiadiazolo[3,2-a]pyrimidines as promising antiglycating agents. *Eur J Med Chem.* 2020; 185: 111808. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111808

78. Yan H, Guo Y, Zhang J, Ding Z, Ha W, Harding JJ. Effect of carnosine, aminoguanidine, and aspirin drops on the prevention of cataracts in diabetic rats. *Mol Vis.* 2008; 14: 2282-2291.

79. Abdel-Ghaffar A, Ghanem HM, Ahmed EK, Hassanin OA, Mohamed RG. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018; 32(6): 627-640. doi: 10.1111/fcp.12385

80. Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, Ghahghaei A. Prevention of α -crystallin glycation and aggregation using L-lysine results in the inhibition of in vitro catalase heat-induced-aggregation and suppression of cataract formation in the diabetic rat. *Int J Biol Macromol.* 2019; 132: 1200-1207. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.037

REFERENCES

1. Šimunović M, Paradžik M, Škrabić R, Unić I, Bućan K, Škrabić V. Cataract as early ocular complication in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2018; 20: 6763586. doi: 10.1155/2018/6763586

2. Stefek M. Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract. *Interdiscip Toxicol.* 2011; 4(2): 69-77. doi: 10.2478/v10102-011-0013-y

3. Abdelkader H, Longman M, Alany RG, Pierscionek B. On the anticataractogenic effects of L-carnosine: Is it best described as an antioxidant, metal-chelating agent or glycation inhibitor? *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 16: 3240261. doi: 10.1155/2016/3240261

4. Mantych GJ, Hageman GS, Devaskar SU. Characterization of glucose transporter isoforms in the adult and developing human eye. *Endocrinology.* 1993; 133(2): 600-607. doi: 10.1210/endo.133.2.8344201

5. Korolyova IA. Lens metabolism: Features and ways of correction. *RMZH. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2015; 4: 191-195. (In Russ.)

6. Ji L, Cheng L, Yang Z. Diosgenin, a novel aldose reductase inhibitor, attenuates the galactosemic cataract in rats. *J Diabetes Res.* 2017; 5: 7309816. doi: 10.1155/2017/7309816

7. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019; 10(3): 140-153. doi: 10.4239/wjcd.v10.i3.140

8. Oishi N, Morikubo S, Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S, Tanimoto T, et al. Correlation between adult diabetic cataracts and red blood cell aldose reductase levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 2061-2064. doi: 10.1167/iovs.05-1042

9. Reddy AB, Tammali R, Mishra R, Srivastava S, Srivastava SK, Ramana KV. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats. *Chem Biol Interact.* 2011; 191(1-3): 346-350. doi: 10.1016/j.cbi.2011.02.028

10. Zukin LM, Pedler MG, Groman-Lupa S, Pantcheva M, Ammar DA, Petrash JM. Aldose reductase inhibition prevents development of posterior capsular opacification in an *in vivo* model of cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(8): 3591-3598. doi: 10.1167/iovs.18-23935

11. Wojnar W, Kaczmarczyk-Sedlak I, Zych M. Diosmin ameliorates the effects of oxidative stress in lenses of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(5): 995-1000. doi: 10.1016/j.pharep.2017.04.005

12. Lim JC, Umapathy A, Grey AC, Vaghefi E, Donaldson PJ. Novel roles for the lens in preserving overall ocular health. *Exp Eye Res.* 2017; 156: 117-123. doi: 10.1016/j.exer.2016.05.027

13. Chang KC, Laffin B, Ponder J, Enzsöly A, Németh J, LaBarbera DV, et al. Beta-glucogallin reduces the expression of lipopolysaccharide-induced inflammatory markers by inhibition of aldose reductase in murine macrophages and ocular tissues. *Chem Biol Interact.* 2013; 202(1-3): 283-287. doi: 10.1016/j.cbi.2012.12.001

14. Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology.* 2006; 13(3): 151-162. doi: 10.1016/j.pathophys.2006.05.006

15. Zhu L, Li J, Wu D, Li B. The protective effect of beta-casomorphin-7 via promoting Foxo1 activity and nuclear translocation in human lens epithelial cells. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018; 37(3): 267-274. doi: 10.1080/15569527.2018.1445095

16. Muranov K.O., Ostrovskij M.A. Molecular physiology and pathology of the eye lens. Moscow: Torus-Press; 2013: 295. (In Russ.)

17. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010; 107(9): 1058-1070.

18. Malcev E.V., Pavlyuchenko K.P. Biological features and diseases of the lens: A monograph. Odessa: Astroprint; 2002: 448. (In Russ.)

19. Horwitz J. Alpha-crystallin. *Exp Eye Res.* 2003; 76: 145-153. doi: 10.1016/S0014-4835(02)00278-6

20. Kumar PA, Kumar MS, Reddy GB. Effect of glycation on alpha-crystallin structure and chaperone-like function. *Biochem J.* 2007; 408(2): 251-258. doi: 10.1042/BJ20070989

21. Ghosh KS, Chauhan P. Crystallins and their complexes. *Subcell Biochem.* 2019; 93: 439-460. doi: 10.1007/978-3-030-28151-9_14

22. Higashi Y, Higashi K, Mori A, Sakamoto K, Ishii K, Nakahara T. Anti-cataract effect of resveratrol in high-glucose-treated streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull.* 2018; 41(10): 1586-1592. doi: 10.1248/bpb.b18-00328

23. Simpanya MF, Ansari RR, Suh KI, Leverenz VR, Giblin FJ. Aggregation of lens crystallins in an *in vivo* hyperbaric oxygen guinea pig model of nuclear cataract: Dynamic light-scattering and HPLC analysis. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 2005; 46: 4641-4650. doi: 10.1167/iovs.05-0843

24. Takemoto L, Sorensen CM. Protein-protein interactions and lens transparency. *Exp Eye Res.* 2008; 87: 496-501.

25. Alghamdi AHS, Mohamed H, Sledge SM, Borchman D. Absorbance and light scattering of lenses organ cultured with glucose. *Curr Eye Res.* 2018; 43(10): 1233-1238. doi: 10.1080/02713683.2018.1485953

26. Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J, Sedlak L, Zych M, Wojnar W, Szumińska I, et al. Effect of caffeine on biomarkers of oxidative stress in lenses of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Arch Med Sci.* 2019; 15(4): 1073-1080. doi: 10.5114/aoms.2019.85461

27. Kianpour M, Yousefi R. Carnosine prevents different structural damages induced by methylglyoxal in lens crystallins. *Cell Biochem Biophys.* 2019; 77(4): 343-355. doi: 10.1007/s12013-019-00884-3

28. Papadopoulou G, Zisimopoulos D, Kalaitzopoulou E, Makri OE, Tsapardoni FN, Georgakopoulos CD, et al. Age-related aqueous humor (AH) and lens epithelial cell/capsule protein carbonylation and AH protein concentration in cataract patients who have pseudoexfoliative diseases. *Mol Vis.* 2018; 24: 890-901.

29. Nagaraj RH, Linetsky M, Stitt AW. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye. *Amino Acids.* 2012; 42(4): 1205-1220. doi: 10.1007/s00726-010-0778-x

30. Brings S, Fleming T, Freichel M, Muckenthaler MU, Herzog S, Nawroth PP. Dicarbonyls and advanced glycation end-products in the development of diabetic complications and targets for intervention. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5): 984. doi: 10.3390/ijms18050984

31. Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res.* 2019; 178: 255-262. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.017

32. Franke S, Dawczynski J, Strobel J, Niwa T, Stahl P, Stein G. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29(5): 998-1004. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01841-2

33. Pehlivanoğlu S, Acar N, Albayrak S, Karakaya M, Ofluoğlu A. The assessment of autofluorescence of the crystalline lens in diabetic patients and healthy controls: Can it be used as a screening test? *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 1163-1170. doi: 10.2147/OPHT.164960

34. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant

- stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(5): 685. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E685
35. Gul A, Rahman MA, Hasnain SN, Salim A, Simjee SU. Could oxidative stress associate with age products in cataractogenesis? *Curr Eye Res.* 2008; 33(8): 669-675. doi: 10.1080/02713680802250939
36. Kyselova Z, Stefek M, Bauer V. Pharmacological prevention of diabetic cataract. *J Diabetes Compl.* 2004; 18: 129-140. doi: 10.1016/S1056-8727(03)00009-6
37. Su S, Leng F, Guan L, Zhang L, Ge J, Wang C, et al. Differential proteomic analyses of cataracts from rat models of type 1 and 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(12): 7848-7861. doi: 10.1167/iovs.14-15175
38. Patil KK, Meshram RJ, Barage SH, Gacche RN. Dietary flavonoids inhibit the glycation of lens proteins: Implications in the management of diabetic cataract. *3 Biotech.* 2019; 9(2): 47. doi: 10.1007/s13205-019-1581-3
39. Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89(21): 10449-10453. doi: 10.1073/pnas.89.21
40. Selivanova OM, Galzitskaya OV. Structural and functional peculiarities of α -crystallin. *Biology (Basel).* 2020; 9(4): 85. doi: 10.3390/biology9040085
41. Kumar MS, Reddy PY, Kumar PA, Surolia I, Reddy GB. Effect of dicarbonyl-induced browning on alpha-crystallin chaperone-like activity: Physiological significance and caveats of in vitro aggregation assays. *Biochem J.* 2004; 379(Pt 2): 273-282. doi: 10.1042/BJ20031633
42. Reddy VS, Reddy GB. Role of crystallins in diabetic complications. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1860(1 Pt B): 269-277. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.05.009
43. Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, Ghahghaei A. Inhibitory effect of crocin(s) on lens α -crystallin glycation and aggregation, results in the decrease of the risk of diabetic cataract. *Molecules.* 2016; 21(2): 143. doi: 10.3390/molecules21020143
44. Karumanchi DK, Gaillard ER, Dillon J. Early diagnosis of diabetes through the eye. *Photochem Photobiol.* 2015; 91(6): 1497-1504. doi: 10.1111/php.12524
45. Li X, Liu W, Huang X, Xiong J, Wei X. Interaction of AR and iNOS in lens epithelial cell: A new pathogenesis and potential therapeutic targets of diabetic cataract. *Arch Biochem Biophys.* 2017; 615: 44-52. doi: 10.1016/j.abb.2017.01.007
46. Kim J, Kim CS, Sohn E, Kim H, Jeong IH, Kim JS. Lens epithelial cell apoptosis initiates diabetic cataractogenesis in the Zucker diabetic fatty rat. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(6): 811-818. doi: 10.1007/s00417-010-1313-1
47. Ghahramani M, Yousefi R, Khoshaman K, Alavian-mehr MM. The impact of calcium ion on structure and aggregation propensity of peroxynitrite-modified lens crystallins: New insights into the pathogenesis of cataract disorders. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015; 125: 170-180. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.11.002
48. De Maria A, Zhao H, Bassnett S. Expression of potassium-dependent sodium-calcium exchanger in the murine lens. *Exp Eye Res.* 2018; 167: 18-24. doi: 10.1016/j.exer.2017.11.002
49. Rhodes JD, Sanderson J. The mechanisms of calcium homeostasis and signalling in the lens. *Exp Eye Res.* 2009; 88(2): 226-234. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.025
50. del Valle LJ, Escribano C, Pérez JJ, Garriga P. Calcium-induced decrease of the thermal stability and chaperone activity of alpha-crystallin. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1601(1): 100-109. doi: 10.1016/S1570-9639(02)00429-6
51. Duncan G, Jacob TJ. Calcium and the physiology of cataract. *Ciba Found Symp.* 1984; 106: 132-152. doi: 10.1002/9780470720875.ch8
52. Shridas P, Sharma Y, Balasubramanian D. Transglutaminase-mediated crosslinking of a crystallin: Structural and functional consequence. *FEBS Lett.* 2001; 499: 245-250.
53. Zm SZ, Khoshaman K, Masoudi R, Hemmateenejad B, Yousefi R. The structural alteration and aggregation propensity of glycated lens crystallins in the presence of calcium: Importance of lens calcium homeostasis in development of diabetic cataracts. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2017; 170: 174-183. doi: 10.1016/j.saa.2016.07.017
54. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res.* 2005; 80(5): 709-725. doi: 10.1016/j.exer.2004.12.007
55. Wang F, Ma J, Han F, Guo X, Meng L, Sun Y, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model. *Sci Rep.* 2016; 6: 19396. doi: 10.1038/srep19396
56. Periyasamy P, Masahiko A, Rajan E, Toshimichi S. Promoter demethylation of Keap1 gene in human diabetic cataractous lenses. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2012; 423: 542-548.
57. Khorsand M, Akmal M, Sharzad S, Beheshtitabar M. Melatonin reduces cataract formation and aldose reductase activity in lenses of streptozotocin-induced diabetic rat. *Iran J Med Sci.* 2016; 41(4): 305-313.
58. Lange RR, Lima L, Frühvald E, da Silva VS, de Souza AS, Montiani-Ferreira F. Cataracts and strabismus associated with hand rearing using artificial milk formulas in Bengal tiger (*Panthera tigris* spp *tigris*) cubs. *Open Vet J.* 2017; 7(1): 23-31. doi: 10.4314/ovj.v7i1.4
59. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17(5): 330-346. doi: 10.1002/dmrr.229
60. Malone JI, Benford SA, Malone J Jr. Taurine prevents galactose-induced cataracts. *J Diabetes Complications.* 1993; 7(1): 44-48. doi: 10.1016/1056-8727(93)90023-r
61. Hsu YW, Yeh SM, Chen YY, Chen YC, Lin SL, Tseng JK. Protective effects of taurine against alloxan-induced diabetic cataracts and refraction changes in New Zealand White rabbits. *Exp Eye Res.* 2012; 103: 71-77. doi: 10.1016/j.exer.2012.08.001
62. Bulakh PM, Chandorkar AG, Balsara JJ, Ranade SM, Albal MV. Effect of 'catalin' an anticataract agent on alloxan induced hyperglycaemia and diabetic cataract in rats. *Indian J Ophthalmol.* 1980; 28: 1-3. URL: <https://www.ijo.in/text.asp?1980/28/1/1/31036>
63. Son HY, Kim H, H Kwon Y. Taurine prevents oxidative damage of high glucose-induced cataractogenesis in isolated rat lenses. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53(4): 324-330. doi: 10.3177/jnsv.53.324
64. Kilic F, Bhardwaj R, Caulfeild J, Trevithick JR. Modelling cortical cataractogenesis 22: Is in vitro reduction of damage in model diabetic rat cataract by taurine due to its antioxidant activity? *Exp Eye Res.* 1999; 69(3): 291-300. doi: 10.1006/exer.1999.0697
65. Official instructions for the use of the Katalin. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1689.htm. (In Russ.)
66. Evgrafov VYu, Batmanov YuE. *Cataract.* Moscow: Medicina; 2005: 364. (In Russ.)
67. *Ophthalmology. National leadership.* (Eds) Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV, Tahchidi HP. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 904. (In Russ.)
68. Wu J, Li X, Wan W, Yang Q, Ma W, Chen D, et al. Gigantol from *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. binds and inhibits aldose reductase gene to exert its anti-cataract activity: An in vitro mechanistic study. *J Ethnopharmacol.* 2017; 198: 255-261. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.026
69. Patil KK, Gacche RN. Inhibition of glycation and aldose reductase activity using dietary flavonoids: A lens organ culture studies. *Int J Biol Macromol.* 2017; 98: 730-738. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.01.129
70. Kilari EK, Putta S. Delayed progression of diabetic cataractogenesis and retinopathy by Litchi chinensis in STZ-induced diabetic rats. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017; 36(1): 52-59. doi: 10.3109/15569527.2016.1144610
71. Lou H, Yao J, Sun Y, Sun H, Song Z, Li H, et al. Role of blueberry anthocyanin extract in the expression of SIRT1 and NF- κ B in rat lens epithelial cells in experimentally induced DM. *Curr Eye Res.* 2020; 12: 1-7. doi: 10.1080/02713683.2020.1776879
72. Zhou Y, Li L, Li S, Li S, Zhao M, Zhou Q, et al. Autoregenerative redox nanoparticles as an antioxidant and glycation inhibitor for palliation of diabetic cataracts. *Nanoscale.* 2019; 11(27): 13126-13138. doi: 10.1039/c9nr02350j

73. Bai J, Yu N, Mu H, Dong L, Zhang X. Histidine protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress injury through the NF-κB pathway. *J Cell Biochem.* 2018; 119(2): 1637-1645. doi: 10.1002/jcb.26323
74. Zhang D, Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling. *Mol Med Rep.* 2019; 20(2): 1017-1024. doi: 10.3892/mmr.2019.10320
75. Shree J, Choudhary R, Bodakhe SH. Losartan delays the progression of streptozotocin-induced diabetic cataracts in albino rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019; 33(8): 22342. doi: 10.1002/jbt.22342
76. Matsuda S, Sugawa H, Shirakawa JI, Ohno RI, Kinoshita S, Ichimaru K, et al. Aphanothera sacrum (Sur.) Okada prevents cataractogenesis in type 1 diabetic mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017; 63(4): 263-268. doi: 10.3177/jnsv.63.263
77. Savateev KV, Fedotov VV, Butorin I, Eltsov OS, Slepukhin PA, Ulomsky EN, et al. Nitrothiadiazolo[3,2-a]pyrimidines as promising antiglycating agents. *Eur J Med Chem.* 2020; 185: 111808. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111808
78. Yan H, Guo Y, Zhang J, Ding Z, Ha W, Harding JJ. Effect of carnosine, aminoguanidine, and aspirin drops on the prevention of cataracts in diabetic rats. *Mol Vis.* 2008; 14: 2282-2291.
79. Abdel-Ghaffar A, Ghanem HM, Ahmed EK, Hassanin OA, Mohamed RG. Ursodeoxycholic acid suppresses the formation of fructose/streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018; 32(6): 627-640. doi: 10.1111/fcp.12385
80. Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, Ghahghaei A. Prevention of α-crystallin glycation and aggregation using l-lysine results in the inhibition of in vitro catalase heat-induced-aggregation and suppression of cataract formation in the diabetic rat. *Int J Biol Macromol.* 2019; 132: 1200-1207. doi: 10.1016/j.jbiomac.2019.04.037

Сведения об авторах

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Науменко Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и биофармации, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Говорова Юлия Александровна – врач-офтальмолог, соискатель кафедры фармакологии и биофармации, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: j.govorova@yandex.ru

Information about the authors

Aleksandr A. Spassov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University

Ljudmila V. Naumenko – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University

Yulia A. Govorova – Ophthalmologist, External Postgraduate Student at Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, e-mail: j.govorova@yandex.ru

Статья получена: 08.04.2021. Статья принята: 13.05.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.

Received: 08.04.2021. Accepted: 13.05.2021. Published: 15.06.2021.