



© Л. А. Александрова, 2024
УДК 612.111 : 577.152.1
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>

Л. А. Александрова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СТАТУС ГЛУТАТИОНА ЭРИТРОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: РЕАЛЬНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ

Поступила в редакцию 04.06.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

В обзоре рассматривается состояние процессов свободно-радикального окисления в клинической медицине в настоящее время. На основании многолетних исследований и анализа литературы мы считаем наиболее перспективной оценкой активности глутатионредуктазы и уровня глутатиона, восстановленного в эритроцитах, как характеристику тиолдисульфидной редокс-системы глутатиона не только для индикации оксидантного стресса, но и возможного прогностического маркера «свободно-радикальных заболеваний».

Ключевые слова: оксидантный стресс, глутатион, глутатионредуктаза, эритроциты, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Александрова Л. А. Статус глутатиона эритроцитов в клинической медицине: реальность и возможности. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):19–27. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>.

* **Автор для связи:** Людмила Александровна Александрова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: LAA2004@mail.ru.

Liudmila A. Aleksandrova*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE STATUS OF ERYTHROCYTE GLUTATHIONE IN CLINICAL MEDICINE: REALITY AND POSSIBILITIES

Received 04.06.2024; accepted 24.06.2024

Summary

The review examines the current state of free radical oxidation processes in clinical medicine. Based on many years of our research and analysis of the literature, we consider the most promising assessment of the activity of glutathione reductase and the level of glutathione reduced in erythrocytes, as a characteristic of the thiol-disulfide redox system of glutathione, not only to indicate oxidative stress, but also a possible prognostic marker of "free radical diseases".

Keywords: oxidative stress, glutathione, glutathione reductase, red blood cells, hypertension, chronic kidney disease

For citation: Aleksandrova L. A. The status of erythrocyte glutathione in clinical medicine: reality and possibilities. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>.

* **Corresponding author:** Liudmila A. Aleksandrova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: LAA2004@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В 1970–1980-х гг. прошлого столетия в патофизиологии и медицине возник острый интерес к исследованиям процессов свободно-радикального окисления (СРО). Определено понятие «оксидантный стресс» (ОС), который включает активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот при угнетении как

ферментативных, так и неферментативных антиоксидантных систем [1].

ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Патогенетическая роль свободных радикалов или активных форм кислорода (АФК) и азота была экспериментально доказана при самых

разнообразных заболеваниях, а их положительные свойства, присущие нормальным физиологическим процессам, были поняты гораздо позднее [2, 3]. Так, установлено участие АФК в сигнальной системе клеточной регуляции [4], а также в процессах неспецифической резистентности организма и иммунорегуляции [5].

В настоящее время процессы СРО рассматриваются, во-первых, как неотъемлемая часть нормального метаболизма, а во-вторых, как универсальное неспецифическое звено в развитии патологических процессов целого ряда острых и хронических заболеваний [6, 7].

В целом считается, что относительно низкие концентрации АФК действуют в регуляции клеточного сигнала, как, например, медиаторы или модуляторы активности транскрипционных факторов и экспрессии генов, а избыток АФК приводит к ОС [7, 8]. Нарушение механизмов регуляции СРО в организме может быть вызвано различными факторами, среди которых важное место занимают стрессы любой этиологии, изменение кислородного режима, недостаточность поступления антиоксидантов и избыток субстанций прооксидантного действия [6, 8]. Накопление промежуточных и конечных метаболитов СРО вызывает нарушение структурно-функциональной целостности биомембран, изменение энергетического метаболизма, модификацию белков, нуклеотидов, липопротеидов, гликопротеидов, инактивацию ферментов и другие серьезные изменения, ведущие к гибели клетки [5, 8].

ЭРИТРОЦИТЫ КАК МОДЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ СРО

Многие исследования СРО и антиоксидантной системы проведены на эритроцитах [7, 9]. Эритроциты периферической крови, преимущественно зрелые клетки, не содержащие ядер, митохондрий и других клеточных элементов, позволяют изучать внегеномные механизмы регуляции метаболизма и служат удобным объектом исследования. Поскольку одной из основных функций эритроцитов является транспорт кислорода, они оснащены более высокоэффективной антиоксидантной защитой по сравнению с другими типами клеток. Их мембраны, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, постоянно подвергаются воздействию высоких концентраций кислорода, к тому же содержание Fe в составе гема, при утечке электронов может способствовать активации ПОЛ. Аутоокисление мембран сдерживается эффективными мембранофильными антиоксидантными механизмами [7], среди которых основное место занимает система глутатиона [8, 9]. Циркулирующие эритроциты также служат мобильными поглотителями свободных радикалов из внешней среды, обеспечивая антиоксидантную защиту других тканей и органов [7].

Производство энергии в зрелых эритроцитах полностью зависит от гликолиза. Гликолиз и окислительный пентозофосфатный цикл генерируют молекулы НАДН и НАДФН, необходимые для восстановления постоянно вырабатываемого в клетках метгемоглобина и окисленной формы глутатиона (GSSG), присутствующего в высоких концентрациях. НАДФН, являясь коферментом глутатионредуктазы (GR), обеспечивает сохранение пула восстановленного глутатиона (GSH) и снабжение GSH-зависимых антиоксидантных ферментов косубстратом.

Таким образом, высокая антиоксидантная способность эритроцитов, связанная с системой глутатиона, их подвижность и наличие восстанавливающих эквивалентов, значительно превышающих их нормальные потребности, позволяют эритроцитам функционировать в качестве эффективного окислительно-восстановительного регулятора в организме. Вот почему состояние СРО в эритроцитах оказывает значительное влияние на организм в целом.

ТИОЛДИСУЛЬФИДНАЯ РЕДОКС-СИСТЕМА ЭРИТРОЦИТОВ

Особую роль в функционировании как вне- и внутриклеточных антиоксидантных систем эритроцитов, так и всего организма, играют соединения, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты: цистеин, цистин, метионин. Наиболее значимое место среди водорастворимых тиолов принадлежит глутатиону, трипептиду цистеина, глутаминовой кислоты и глицина, формирующему окислительно-восстановительную тиолдисульфидную редокс-систему (ТДСРС) [9].

Сдвиги равновесия между SH- и SS-формами тиолов приводят к радикальной перестройке режимов жизнедеятельности клетки: изменению функционального состояния клеточных рецепторов, активности ферментов, проницаемости клеточных мембран, интенсивности метаболических процессов [10]. Отклонение равновесия в сторону окисления может оказаться критическим для клеточных физиологических процессов и имеет существенное значение в генезе различных форм патологии [10, 11]. Поэтому соотношение восстановленных и окисленных SH-групп, их способность к окислительной модификации считаются важными критериями неспецифической резистентности организма.

Внутриклеточные уровни GSH в клетке поддерживаются за счет прямого поглощения экзогенного GSH с помощью фермента глутатионтранспептидазы (ГТП), синтеза GSH de novo и глутатионового цикла [8]. В процессе глутатионового цикла при детоксикации перекиси водорода (H_2O_2) и других органических гидропероксидов с помощью глутатионпероксидазы (GPx) восстановленный GSH окисляется в глутатиондисульфид

GSSG. Окисленная форма GSSG может быть преобразована в восстановленную GSH с помощью GR. Конъюгация GSH с ксенобиотиками с помощью фермента глутатион S-трансферазы (GST) дает нетоксичные продукты, тем самым осуществляя их детоксикацию [8].

Внутри клеток глутатион находится преимущественно в тиол-восстановленной форме GSH, за исключением просвета эндоплазматического ретикулаума, где он существует только в форме GSSG. Восстановленная и окисленная формы GSH образуют основной клеточный редокс-буфер, в связи с чем соотношение GSH/GSSG рассматривается как маркер ОС [11, 12]. Важным свойством GSH является депонирование радикалов NO в составе молекулы S-нитрозоглутатиона (GSNO), образованной в результате реакции GSH с NO, и представляющей собой основную транспортную форму оксида азота в организме [13, 14]. Показано, что GSNO наряду с NO путем нитрозилирования модулирует функции различных белков [14]. GSNO ингибирует GR эритроцитов в качестве обратимого ингибитора, конкурента GSSG, тем самым регулирует редокс-статус клетки. Депонирование NO-радикалов в эритроцитах происходит также и в результате их связывания с остатком цистеина бета-цепи Hb. Эритроцитарный нитрозоглутатион участвует в процессе гипоксической вазодилатации благодаря способности высвобождать вазодилататор NO непосредственно в эндотелиальные клетки [13].

Способность GSH образовывать нековалентные связи с оксиHb позволяет обеспечить его депонирование в эритроцитарной клетке. Более того, GSH-Hb представляет собой кислородзависимый глутатионовый буфер, реагирующий на понижение внутриклеточного уровня GSH. Показано, что снижение насыщения гемоглобина O₂ до 50 % и менее приводит к пропорциональному повышению внутриклеточного уровня GSH. Этот эффект вызывается высвобождением двух молекул GSH из глутатионированного Hb, а не стимуляцией синтеза GSH de novo. Идентифицирована локализация сайтов связывания GSH внутри молекулы Hb. Кислород-зависимое связывание GSH с окси-Hb и его высвобождение при дезоксигенации регулируется 2,3-дифосфоглицератом. Кроме того, нековалентное связывание GSH с Hb умеренно увеличивает сродство Hb к кислороду. С помощью этого адаптивного механизма эритроциты могут обеспечивать антиоксидантную защиту, быстро реагируя на изменение кислородного режима [15]. Увеличение уровня GSH во время дезоксигенации также способствует детоксикации экзогенных оксидантов, высвобождаемых в кровообращение из гипоксических периферических тканей.

В условиях гипероксии усиливается генерация восстановительных эквивалентов НАДН и НАДФН, необходимых антиоксидантной системе, в частности GR. Регуляция местного кровотока в

направлении преимущественной перфузии и обеспечения кислородом тканей, страдающих от гипоксии, включает взаимодействие эритроцитов и эндотелиальных клеток посредством экспорта АТФ и NO [16].

Поскольку GSH вовлечен во множество физиологических процессов, включая пролиферацию, регуляцию клеточного цикла, апоптоз, катаболизм ксенобиотиков, неудивительно, что нарушение метаболизма GSH играет важную роль в развитии многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых (ССЗ) [5, 17].

ТДСРС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ОС — один из ключевых патогенетических компонентов, провоцирующих возникновение и развитие гипертонической болезни (ГБ) и других ССЗ [17–20]. Наиболее значимыми последствиями ОС для патогенеза ССЗ справедливо считается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [17, 18].

Основная функция сосудистого эндотелия состоит в поддержании баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, протромботическими и антипротромботическими, провоспалительными и противовоспалительными, пролиферативными и антипролиферативными процессами. ЭД характеризуется усилением вазоконстрикции, агрегации и адгезии тромбоцитов, что приводит к протромботическому состоянию, усилению пролиферации гладких мышц и усилению воспаления сосудов. Эндотелиальный NO представляет собой один из ключевых вазодилататоров, и снижение его биодоступности приводит к вазоконстрикции [21, 22]. В физиологических условиях NO ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, снижает пролиферацию гладких мышц, а его дефицит приводит к неблагоприятным последствиям. Увеличение генерации АФК приводит к ОС и снижению количества NO, что способствует усилению вазоконстрикции, воспалению сосудов и окислению холестерина ЛПНП с образованием пенистых клеток, приводящему к атеросклерозу [20].

При ЭД наблюдается нарушение регуляции синтеза GSH и активности GSH-зависимых ферментов [22]. Негативное влияние АФК на сердечную деятельность включает активацию широкого спектра сигнальных путей, связанных с гибелью клеток, пролиферацией сердечных фибробластов, повреждением мтДНК, дисфункцией митохондрий, нарушением обмена кальция, нарушением сократимости и гипертрофией сердца, что в конечном итоге приводит к дезадаптивному ремоделированию миокарда и сердечной дисфункции [17].

Развитие и прогрессирование ССЗ связано со значительными изменениями в ТДСРС [7, 11, 17]. Однако при исследовании уровня GSH и активности ферментов GPx, GR и GST в эритроцитах при ГБ получены разноречивые данные. В одних случаях

исследователи наблюдали значительное снижение уровня GSH и угнетение GSH-зависимых ферментов на фоне увеличения концентраций прооксидантов в крови [24]. В других случаях регистрировали увеличение этих показателей, либо отсутствие изменений [20]. Такие различия объясняются адаптивными свойствами системы глутатиона: при незначительной степени ОС происходит активизация, а при высокой степени – срыв и снижение показателей.

В наших исследованиях [25] у больных с ГБ наиболее значимые нарушения выявлены на 2 и 3 стадии. Медианная концентрация GSH у пациентов с ГБ была ниже в 1,8 раза, а медиана активности GR – в 1,5 раза, чем в референтной группе. Показатели GSH и GR коррелировали между собой.

Отличительной особенностью эссенциальной гипертензии является высокая частота коморбидности. Пациенты с ГБ часто имеют одну или несколько сопутствующих патологий. Наиболее часто встречаются ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП), дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

При обследовании [26] групп пациентов-гипертоников с ССЗ, ХБП и ДЭ выявлено статистически значимое снижение уровня GSH и активности GR при всех сопутствующих заболеваниях, наиболее выраженное в группе ДЭ.

Нарушение метаболизма глутатиона при ГБ сходно с ранее выявленными нами при системных аутоиммунных заболеваниях [27], что, возможно, объясняется общей проблемой, ЭД и ОС при этих патологиях.

ТДСРС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Для больных ХБП характерен дисбаланс между прооксидантными реакциями и антиоксидантной защитой [28–31]. ОС усиливается, поскольку антиоксидантная защита ослабляется прооксидантными факторами и ЭД. Разнообразные эндотелиальные факторы, кроме регуляции тонуса сосудов и артериального давления, участвуют в контроле диффузионных процессов продуктов метаболизма, воды, ионов через мембраны, связанных с фильтрационной функцией почек [31].

В наших исследованиях [32] уже на начальных стадиях ХБП установлено значительное снижение активности GR и уровня GSH в эритроцитах, наиболее выраженное на 2 стадии, при корреляции этих параметров с показателями почечной фильтрации. Наличие ГБ на ранних стадиях ХБП существенно не сказывалось на активности GR и уровне GSH в эритроцитах. Отсутствие различий между пациентами с ХБП при наличии и отсутствии ГБ как первичного, так и вторичного генеза может объясняться общими нарушениями этого метаболического звена при обеих патологиях, которые происходят уже на ранней стадии ХБП [33]. Почки в значительной мере зависят от оптимального количества глута-

тиона в восстановленной форме для поддержания нормальной функции. Отчасти это связано с высокой скоростью аэробного метаболизма, особенно в проксимальных канальцах. Кроме того, почки потенциально подвергаются воздействию высоких концентраций окислителей и реактивных электрофилов. Пул GSH в клетках почек поддерживается как за счет внутриклеточного синтеза, так и за счет транспорта извне через цитоплазматическую мембрану специальными транспортерами [31]. Почки осуществляют поглощение из крови синтезированного в печени или пищевого происхождения GSH на 85–90%, и оно лимитируется только величиной почечного кровотока.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОС В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Основными направлениями в изучении СРО в клинической медицине стали поиск методов индикации ОС и путей его коррекции. Для диагностики ОС в исследованиях используются разнообразные методики определения концентрации первичных и вторичных продуктов СРО, таких как диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовы основания в плазме крови [12, 17, 21]. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивают по активности в эритроцитах и других клетках крови супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы и лизосомальных цистеиновых катепсинов, а также по общей антиоксидантной активности, концентрации токоферола и SH-групп в плазме крови [21]. Следует отметить, что до сих пор не отдано предпочтения ни одной из методик установления ОС, кроме метода определения МДА в плазме (сыворотке) крови, которая внесена в список «Методических указаний МЗ РФ для клинической медицины». Но определение МДА, конечного продукта ПОЛ, дает ограниченную информацию о состоянии СРО.

Более надежным подходом к индикации ОС нам представляется характеристика антиоксидантной системы организма, то есть информация о том, насколько организм готов противостоять потоку избыточного количества АФК в случае возникновения ОС. Особую группу антиоксидантной защиты, рассматриваемую в качестве маркера ОС, составляет система глутатиона, включающая GSH-зависимые ферменты: GPx, GR и GST [11].

На основании многолетних исследований и анализа литературы, мы считаем наиболее перспективной оценку состояния ТДСРС глутатиона не только как характеристику ОС, но и возможного прогностического маркера «свободно-радикальных заболеваний».

Соотношение GSH/GSSG многими исследователями предлагается в качестве прогностического критерия [34–36]. В то же время отмечаются методические трудности в связи с неустойчивостью окислительно-восстановительного состояния

тиолов и сложностью сохранения нативного соотношения в процессе пробоподготовки [34, 35].

Этих трудностей можно попытаться избежать, используя показатель активности GR, ключевого фермента регуляции в клетке соотношения GSH/GSSG в определенных пределах [21]. Показано, что активность GR плазмы и эритроцитов хорошо коррелирует с соотношением эритроцитарного GSH/GSSG [37]. В пользу рекомендации GR в качестве прогностического маркера свидетельствуют данные, полученные при исследовании этого фермента при гипертонической ретинопатии [37], артериальной гипертензии [38, 39], сахарном диабете [35]. Фермент GR как эритроцитов, так и плазмы крови, обладает высокой темостабильностью, не изменяет активности в образцах крови в течение длительного времени. К преимуществам метода можно отнести и незначительную трудоемкость и экономичность.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ОС

Разработка путей нормализации СРО ведется по нескольким направлениям: применение уже известных антиоксидантов неспецифического действия (СОД, токоферолы, аскорбиновая кислота, унитол, ионол, эссенциальные фосфолипиды), поиск и синтез новых веществ, а также выявление антиоксидантных свойств у фармакологических препаратов, уже применяющихся в медицинской практике в области кардиологии, неврологии, эндокринологии [12].

Благодаря многообещающим результатам исследований на животных [40] были проведены и клинические испытания [40, 41]. В тех и других применялись три подхода к воздействию на ОС у пациентов с сердечной недостаточностью: ингибирование прооксидантного действия ОС; увеличение эндогенной антиоксидантной способности и применение экзогенных антиоксидантов. Крупное рандомизированное исследование с участием 405 пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировало, что лечение аллопуринолом или оксипуринолом не улучшило клинический исход [42]. Аналогично, ингибирование разобщения NOS посредством лечения сапроптеринном изучалось в клинических условиях, и также не продемонстрировало существенных различий в синтезе NO, снижения ОС, ни улучшения гемодинамики или функция эндотелия. Такие же неутешительные результаты были получены и в клинических исследованиях по использованию экзогенных антиоксидантов (витамина А, витамина С, витамина Е и фолиевой кислоты) [42].

Положительные результаты все же удалось получить путем увеличения эндогенной экспрессии антиоксидантных ферментов [43].

Улучшения эндогенных уровней GSH достигали путем добавления предшественников GSH, участвующих в γ -глутамиловом цикле для синтеза GSH de novo [44]. Применение N-ацетилцисте-

ина (NAC) повышало уровень GSH [43], использование терапии рибоксином повышало уровень никотинамидных коферментов с улучшением сердечно-сосудистой функции. Помимо NAC, γ -глутамилцистеин, еще один предшественник GSH, и 2-оксотиазолидин-4-карбоксилат, аналог 5-окспролина, также обладают потенциалом повышать эндогенные уровни GSH, что было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [44]. Использование препаратов глутатиона в качестве протектора цитотоксичного действия антибиотиков оказывало благоприятное действие на функцию почек [44].

Применение сульфокислоты таурина приводило к нормализации в почках и печени уровня GSH, который снижался при этанол-индуцированном поражении почек в эксперименте [45, 46]. Таурин является цитопротекторной молекулой с его способностью поддерживать запасы глутатиона поддерживать цепь переноса электронов, повышать стабильность мембран. Интерес представляет разработка лекарств [47], способных взаимодействовать с компонентами γ -глутамилового цикла или выработкой НАД⁺, что может привести к созданию новых вариантов лечения в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижение большого успеха в области исследований свободнорадикальных патологий, до сих пор существуют многочисленные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев диагностики, разнородностью симптомов, невозможностью в чистом виде выделить основное звено патогенеза «свободнорадикального синдрома», несовершенством методических приемов.

Стратегии, нацеленные на борьбу с ОС путем ингибирования экзогенных АФК или применения экзогенных антиоксидантов, оказались недостаточно эффективными, и, по-видимому, более подходящим подходом может оказаться укрепление эндогенной антиоксидантной способности.

Перспективной представляется возможность использования препаратов для нормализации метаболизма глутатиона путем воздействия на окислительно-восстановительный потенциал клетки и функции эндотелия, которые признаны пусковым фактором развития ХБП и ГБ.

В настоящее время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития ОС все еще остается актуальной для медицины, так как затрагивает значительное количество патологий имеющих социальную значимость.

Несмотря на «50 оттенков ОС» [48], для противодействия ему, а, следовательно, воспалению, ЭД и митохондриальной дисфункции, GSH, «эта небольшая молекула, обладающая силой мифологического Самсона» [49], еще таит в себе потенциальный неизведанный путь для дальнейших находок и использования в клинической медицине.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. *McCord J. M.* Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance // *Clin Biochem.* – 1993. – Vol. 5. – P. 351–357. DOI: 10.1016/0009-9120(93)90111-i. PMID: 8299205.

2. *Morris G., Gevezova M., Sarafian V. et al.* Redox regulation of the immune response // *Cell Mol Immunol.* – 2022. – Vol. 19. – P. 1079–1101. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0

3. *Lennicke C., Cochemé H.* Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function // *Mol Cell.* – 2021. – Vol. 81, № 18. – P. 3691–3707. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.018. PMID: 34547234.

4. *Sies H., Jones D.* Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3. PMID: 32231263.

5. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16978905.

6. *Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y. et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging // *Arch Toxicol.* – 2023. – Vol. 97, № 10. – P. 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.

7. *Orrico F., Laurance S., Lopez A. et al.* Oxidative stress in healthy and pathological red blood // *Cells. Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1262. DOI: 10.3390/biom13081262. PMID: 37627327; PMCID: PMC10452114.

8. *Кулинский В. И., Колесниченко Л. С.* Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // *Биомедицинская химия.* – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 255–277.

9. *Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д.* Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // *Успехи биологической химии.* 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

10. *Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M. M., Vázquez-Carrada M. et al.* Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 834. DOI: 10.3390/antiox12040834. PMID: 37107209; PMCID: PMC10135322.

11. *Bajic V. P., Van Neste C., Obradovic M. et al.* Glutathione “Redox Homeostasis” and its relation to cardiovas-

cular disease // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – 2019. – P. 5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181. PMID: 31210841; PMCID: PMC6532282.

12. *Gaggini M., Sabatino L., Vassalle C.* Conventional and innovative methods to assess oxidative stress biomarkers in the clinical cardiovascular setting // *Biotechniques.* – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 223–231. DOI: 10.2144/btn-2019-0138. PMID: 32066251.

13. *Teixeira P., Napoleão P., Saldanha C.* S-nitrosoglutathione efflux in the erythrocyte // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 397–404. DOI: 10.3233/CH-141855. PMID: 24958331.

14. *Belcastro E., Wu W., Fries-Raeth I. et al.* Oxidative stress enhances and modulates protein S-nitrosation in smooth muscle cells exposed to S-nitrosoglutathione // *Nitric Oxide.* – 2017. – Vol. 69. – P. 10–21. DOI: 10.1016/j.niox.2017.07.004. PMID: 28743484.

15. *Fenk S., Melnikova E. V., Anashkina A. A. et al.* Hemoglobin is an oxygen-dependent glutathione buffer adapting the intracellular reduced glutathione levels to oxygen availability // *Redox Biol.* – 2022. – Vol. 58. – P. 102535. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102535. PMID: 36413919; PMCID: PMC9679038.

16. *McMahon T. J., Darrow C. C., Hoehn B. A., Zhu H.* Generation and export of red blood cell ATP in health and disease // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 5, № 12. – P. 754638. DOI: 10.3389/fphys.2021.754638. PMID: 34803737; PMCID: PMC8602689.

17. *Ochoa C. D., Wu R. F., Terada L. S.* ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease // *Mol Aspects Med.* – 2018. – Vol. 63. – P. 18–29. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.002. PMID: 29559224; PMCID: PMC6139279.

18. *Griendling K. K., Camargo L. L., Rios F. J. et al.* Oxidative stress and hypertension // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 993–1020. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318063. PMID: 33793335; PMCID: PMC8293920.

19. *Chen Q., Wang Q., Zhu J. et al.* Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases // *Br J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 8. – P. 1279–1292. DOI: 10.1111/bph.13828. PMID: 28430357; PMCID: PMC5867026

20. *Izzo C., Vitillo P., Di Pietro P. et al.* The Role of oxidative stress in cardiovascular aging and cardiovascular diseases // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 60. DOI: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.

21. *Marrocco I., Altieri F., Peluso I.* Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – 2017. – P. 6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046. PMID: 28698768; PMCID: PMC5494111.

22. *Endemann D. H., Schiffrin E. L.* Endothelial dysfunction // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1983–1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.

23. *Моисеева О. М., Александрова Л. А., Емельянов И. В. и др.* Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия.* – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 202–206.

24. *Da Silva A. P., Marinho C., Gonçalves M. C. et al.* Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure // *Rev Port Cardiol.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 403–412.

25. *Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А.* Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 656–664. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664.

26. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Ионова Ж. И. и др. Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 67–75. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75.
27. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Филиппова Н. А., Трофимов В. А. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 60–65. DOI: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65.
28. Garavaglia M. L., Giustarini D., Colombo G. et al. Blood thiol redox state in chronic kidney disease // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2853. DOI: 10.3390/ijms23052853. PMID: 35269995; PMCID: PMC8911004.
29. Poulianiti K. P., Kaltsatou A., Mitrou G. I. et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8598253. DOI: 10.1155/2016/8598253. PMID: 27563376; PMCID: PMC4987477.
30. Lim Y. J., Sidor N. A., Tonial N. C. et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets // *Toxins (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 142. DOI: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
31. Lash L. H. Renal membrane transport of glutathione in toxicology and disease // *Vet Pathol.* – 2011. – Vol. 48, №2. – P. 408–419. DOI: 10.1177/0300985810375811.
32. Александрова Л. А., Рейпольская Т. Ю., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Особенности метаболизма глутатиона эритроцитов при хронической болезни почек на ранних стадиях в сочетании с гипертонической болезнью // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине / под ред. Л. Б. Гайновой, Н. В. Бакулиной. Ч. 1. – СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Минздрава России. – 2023. – С. 153–159.
33. Ravarotto V., Bertoldi G., Innico G. et al. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1041. DOI: 10.3390/antiox10071041.
34. Flohé L. The fairytale of the GSSG/GSH redox potential // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830. – P. 3139–3142. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.020. PMID: 23127894.
35. Teskey G., Abraham R., Cao R. et al. Glutathione as a marker for human disease // *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – Vol. 87. – P. 141–159. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
36. Poulianiti K. P., Karioti A., Kaltsatou A. et al. Evidence of blood and muscle redox status imbalance in experimentally induced renal insufficiency in a rabbit model // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – 2019. – P. 821–928. DOI: 10.1155/2019/8219283. PMID: 31089418; PMCID: PMC6476063.
37. Kim J. S., Kwon W. Y., Suh G. J. et al. Plasma glutathione reductase activity and prognosis of septic shock // *J Surg Res.* – 2016. – Vol. 200, № 1. – P. 298–307. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.044. PMID: 26316444.
38. Myburgh C., Huisman H. W., Mels C. M. C. The relation of blood pressure and carotid intima-media thickness with the glutathione cycle in a young bi-ethnic population // *J Hum Hypertens.* – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 268–277. DOI: 10.1038/s41371-018-0044-3. PMID: 29531271.
39. Coppo L., Mishra P., Siefert N. et al. A substitution in the glutathione reductase lowers electron leakage and inflammation in modern humans // *Sci Adv.* – 2022. – Vol. 8, №1. – P. eabm1148. DOI: 10.1126/sciadv.abm1148.
40. Ukai T., Cheng C. P., Tachibana H. et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 750–755. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.750.
41. Jobbagy A. E., Bourgonje A. R., Kieneker L. M. et al. Serum free thiols predict cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a prospective cohort study // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 130. DOI: 10.1186/s12916-020-01587-w. PMID: 32456645.
42. Myung S. K., Ju W., Cho B. et al. Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – P. f10. DOI: 10.1136/bmj.f10. PMID: 23335472; PMCID: PMC3548618.
43. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 425–435. DOI: 10.1002/ejhf.1320. PMID: 30338885; PMCID: PMC6607515.
44. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies // *Eur J Prev Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344. PMID: 31412712.
45. Vitturi D. A., Salvatore S. R. et al. Electrophiles modulate glutathione reductase activity via alkylation and upregulation of glutathione biosynthesis // *Redox Biol.* – 2019. – Vol. 21. – P. 101050. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.008. PMID: 30654300.
46. Baliou S., Adamaki M., Ioannou P. et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review) // *Mol Med Rep.* – 2021. – Vol. 24, № 2. – P. 605. DOI: 10.3892/mmr.2021.12242.
47. Yuyun M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? // *Microvasc Res.* – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
48. Copley J. N. 50 shades of oxidative stress: A state-specific cysteine redox pattern hypothesis // *Redox Biol.* – 2023. – Vol. 67. – P. 102936. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102936. PMID: 37875063; PMCID: PMC10618833.
49. Labarrere C. A., Kassab G. S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816. PMID: 36386929; PMCID: PMC9664149.

REFERENCES

- McCord J. M. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;5:351–357. DOI: 10.1016/0009-9120(93)90111-i. PMID: 8299205.
- Morris G., Gevezova M., Sarafian V. et al. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19:1079–1101. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0.
- Lennicke C., Cochemé H. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell.* 2021;81(18):3691–3707. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.018. PMID: 34547234.
- Sies H., Jones D. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3. PMID: 32231263.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human

- disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. PMID: 16978905.
6. Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023;97(10):2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.
7. Orrico F., Laurance S., Lopez A. et al. Oxidative stress in healthy and pathological red blood. *Cells. Biomolecules.* 2023;13(8):1262. DOI: 10.3390/biom13081262. PMID: 37627327; PMCID: PMC10452114.
8. Kulinskiĭ V. I., Kolesnichenko L. S. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. *Biomed Khim.* 2009;55(3):255–77. (In Russ.). PMID: 19663001.
9. Kalinina E. V., Chernov N. N., Novichkova M. D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow).* 2014;79(13):1562–1583. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297914130082.
10. Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M. M., Vázquez-Carrada M. et al. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):834. DOI: 10.3390/antiox12040834. PMID: 37107209; PMCID: PMC10135322.
11. Bajic V. P., Van Neste C., Obradovic M. et al. Glutathione “Redox Homeostasis” and its relation to cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181. PMID: 31210841; PMCID: PMC6532282.
12. Gaggini M., Sabatino L., Vassalle C. Conventional and innovative methods to assess oxidative stress biomarkers in the clinical cardiovascular setting. *Biotechniques.* 2020;68(4):223–231. DOI: 10.2144/btn-2019-0138. PMID: 32066251.
13. Teixeira P., Napoleão P., Saldanha C. S-nitrosoglutathione efflux in the erythrocyte. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;60(4):397–404. DOI: 10.3233/CH-141855. PMID: 24958331.
14. Belcastro E., Wu W., Fries-Raeth I. et al. Oxidative stress enhances and modulates protein S-nitrosation in smooth muscle cells exposed to S-nitrosoglutathione. *Nitric Oxide.* 2017; 69:10–21. DOI: 10.1016/j.niox.2017.07.004. PMID: 28743484.
15. Fenk S., Melnikova E. V., Anashkina A. A. et al. Hemoglobin is an oxygen-dependent glutathione buffer adapting the intracellular reduced glutathione levels to oxygen availability. *Redox Biol.* 2022;58:102535. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102535. PMID: 36413919; PMCID: PMC9679038.
16. McMahon T. J., Darrow C. C., Hoehn B. A., Zhu H. Generation and Export of Red Blood Cell ATP in Health and Disease. *Front Physiol.* 2021;5(12):754638. DOI: 10.3389/fphys.2021.754638. PMID: 34803737; PMCID: PMC8602689.
17. Ochoa C. D., Wu R. F., Terada L. S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. *Mol Aspects Med.* 2018;63:18–29. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.002. PMID: 29559224; PMCID: PMC6139279.
18. Griendling K. K., Camargo L. L., Rios F. J. et al. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993–1020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063. PMID: 33793335; PMCID: PMC8293920.
19. Chen Q., Wang Q., Zhu J. et al. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases. *Br J Pharmacol.* 2018;175(8):1279–1292. DOI: 10.1111/bph.13828. PMID: 28430357; PMCID: PMC5867026.
20. Izzo C., Vitillo P., Di Pietro P. et al. The role of oxidative stress in cardiovascular aging and cardiovascular diseases. *Life (Basel).* 2021;11(1):60. DOI: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.
21. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046. PMID: 28698768; PMCID: PMC5494111.
22. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983–1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
23. Moiseyeva O. M., Aleksandrova L. A., Yemelyanov I. V. et al. Role of nitric oxide and its metabolites in the regulation of vascular tone in hypertensive disease. *Arterial Hypertension.* 2003;9(6):202–206. (In Russ.).
24. Da Silva A. P., Marinho C., Gonçalves M. C. et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(3):403–412. PMID: 20635565.
25. Aleksandrova L. A., Subbotina T. F., Zhloba A. A. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. *Arterial Hypertension.* 2020;26(6):656–664. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664.
26. Alexandrova L. A., Subbotina T. F., Ionova Zh. I. et al. Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases. *Arterial Hypertension.* 2022;28(1):67–75. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75.
27. Alexandrova L. A., Mironova J. A., Filippova N. A., Trjofimov V. I. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2015;14(4):60–65. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65.
28. Garavaglia M. L., Giustarini D., Colombo G. et al. Blood thiol redox state in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2853. DOI: 10.3390/ijms23052853. PMID: 35269995; PMCID: PMC8911004.
29. Poulianiti K. P., Kaltsatou A., Mitrou G. I. et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8598253. DOI: 10.1155/2016/8598253. PMID: 27563376; PMCID: PMC4987477.
30. Lim Y. J., Sidor N. A., Tonial N. C. et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
31. Lash L. H. Renal membrane transport of glutathione in toxicology and disease. *Vet Pathol.* 2011;48(2):408–419. DOI: 10.1177/0300985810375811.
32. Alexandrova L. A., Reipolskaya T. Yu., Subbotina T. F., Zhloba A. A. Features of erythrocyte glutathione metabolism in chronic kidney disease in the early stages in combination with hypertension. *Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine / eds. by L. B. Gainova, N. V. Bakulina. Part 1. St. Petersburg: Publishing house of the North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia.* 2023;153–159. (In Russ.). ISBN 978-5-89588-450-8 Ч. 1 978-5-89588-451-5.
33. Ravarotto V., Bertoldi G., Innico G. et al. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease. *Antioxidants.* 2021;10(7):1041. DOI: 10.3390/antiox10071041.
34. Flohé L. The fairytale of the GSSG/GSH redox potential. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(5):3139–3142. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.020. PMID: 23127894.

35. Teskey G., Abraham R., Cao R. et al. Glutathione as a marker for human disease. *Adv. Clin. Chem.* 2018;87:141–159. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
36. Poulianiti K., Karioti A., Kaltsatou A. et al. Evidence of blood and muscle redox status imbalance in experimentally induced renal insufficiency in a rabbit model. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;821–928. DOI: 10.1155/2019/8219283. PMID: 31089418; PMCID: PMC6476063.
37. Kim J. S., Kwon W. Y., Suh G. J. et al. Plasma glutathione reductase activity and prognosis of septic shock. *J Surg Res.* 2016;200(1):298–307. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.044. PMID: 26316444.
38. Myburgh C., Huisman H. W., Mels C. M. C. The relation of blood pressure and carotid intima-media thickness with the glutathione cycle in a young bi-ethnic population. *J Hum Hypertens.* 2018;32(4):268–277. DOI: 10.1038/s41371-018-0044-3. PMID: 29531271.
39. Coppo L., Mishra P., Siefert N. et al. A substitution in the glutathione reductase lowers electron leakage and inflammation in modern humans. *Sci Adv.* 2022;8(1):eabm1148. DOI: 10.1126/sciadv.abm1148.
40. Ukai T., Cheng C. P., Tachibana H. et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation.* 2001;103:750–755. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.750.
41. Jobbagy A. E., Bourgonje A. R., Kieneker L. M. et al. Serum free thiols predict cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2020;18(1):130. DOI: 10.1186/s12916-020-01587-w. PMID: 32456645.
42. Myung S. K., Ju W., Cho B. et al. Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;18:346:f10. DOI: 10.1136/bmj.f10. PMID: 23335472; PMCID: PMC3548618.
43. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):425–435. DOI: 10.1002/ejhf.1320. PMID: 30338885; PMCID: PMC6607515.
44. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(5):494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344. PMID: 31412712.
45. Vitturi D. A., Salvatore S. R. et al. Electrophiles modulate glutathione reductase activity via alkylation and upregulation of glutathione biosynthesis. *Redox Biol.* 2019;21:101050. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.008. PMID: 30654300.
46. Baliou S., Adamaki M., Ioannou P. et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Mol Med Rep.* 2021;24(2):605. DOI: 10.3892/mmr.2021.12242.
47. Yuyun M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res.* 2018;119:7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
48. Copley J. N. 50 shades of oxidative stress: A state-specific cysteine redox pattern hypothesis. *Redox Biol.* 2023;67:102936. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102936. PMID: 37875063; PMCID: PMC10618833.
49. Labarrere C. A., Kassab G. S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr.* 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816. PMID: 36386929; PMCID: PMC9664149.

Информация об авторе

Александрова Людмила Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отдел биохимии НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5962-7105.

Information about author

Aleksandrova Liudmila A., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, Department of Biochemistry of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5962-7105.