

*Е.Р. Кругликова*

## РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ЗАЩИТЕ ОТ ТЯЖЕЛОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов*

*Кафедра биологической химии*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

*E.R. Kruglikova*

## THE ROLE OF GLUTATHIONE IN PROTECTING AGAINST SEVERE INFLAMMATORY REACTION CAUSED BY COVID-19

*Tutor: associate professor A.V. Naumov*

*Department of Biological Chemistry*

*Grodno State Medical University, Grodno*

**Резюме.** Представлен обзор данных влияния низкого уровня глутатиона в качестве основной причины чрезмерной воспалительной реакции, связанной с тяжелыми симптомами COVID-19.

**Ключевые слова:** глутатион, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин-2.

**Resume.** A review of data on the effect of low glutathione levels as the main cause of an excessive inflammatory reaction associated with severe symptoms of COVID-19 is presented.

**Keywords:** glutathione, COVID-19, angiotensin converting enzyme, angiotensin-2.

**Актуальность.** Смертельными факторами, обуславливающими более тяжелое протекание COVID-19 являются: старение, гипертония и диабет. Вследствие чего вирус вызывает смертельный цитокиновый шторм, и пациенты умирают от острого респираторного дистресс-синдрома. В то же время множество случаев заболевания протекает в легкой форме или вообще бессимптомно.

Глутатион, как ключевой антиоксидант во всех тканях, играет важную роль в подавлении обострившегося воспаления, вызванного нарушением накопления активных форм кислорода. Цитопротекторная роль глутатиона отражается несколькими механизмами: в качестве восстановителя он является основным клеточным антиоксидантом при восстановлении перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и гидроперекисей липидов (LOOH).

Глутатион играет центральную роль в патофизиологии заболеваний человека. Дисбаланс глутатиона наблюдается при широком спектре патологических состояний, включая легочные инфекции, ВИЧ, диабет, рак и возрастные заболевания.

Другая важная функция глутатиона - его конъюгация с несколькими субстратами. В защитных системах детоксикации глутатион участвует в реакциях конъюгации, катализируемых глутатион-S-трансферазами. Многие тяжелые металлы, такие как ртуть и свинец, выводятся в виде конъюгатов глутатиона, чтобы предотвратить их необратимое связывание с SH-группами многих ферментов, включая многие мембранные АТФазы. Подострое воздействие свинца приводит к истощению пула глутатиона и накоплению продуктов перекисного окисления липидов [2].

Среди многих функций глутатиона некоторые заслуживают упоминания в связи с их влиянием на обострение воспаления, происходящее при COVID-19, и в

связи с симптомами, развившимися при заболевании. Усиленная генерация активных форм кислорода полиморфноядерными нейтрофилами в очаге воспаления вызывает эндотелиальную дисфункцию и повреждение тканей. Глутатион защищает клетки, нейтрализуя активные формы кислорода, которые играют важную роль в прогрессировании воспалительных заболеваний. Взаимосвязь между продукцией активных форм кислорода и активацией противовоспалительных цитокинов хорошо установлена.

Очень распространенной реакцией, облегчающей выведение или дальнейший метаболизм многих лекарственных средств, является конъюгация глутатиона с ксенобиотиками, которая катализируется ферментом глутатион S-трансферазой.[3]

При коронавирусной инфекции имеет место повышенная продукция ангиотензина-II, которая может быть обусловлена снижением экспрессии и активности ангиотензинпревращающего фермента 2. По сравнению с тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 1, тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 обладает примерно в 4 раза более высоким сродством к ангиотензинпревращающему ферменту 2. Заражение клеток данным вирусом приводит к двум эффектам: ингибированию активности ангиотензинпревращающего фермента 2 и снижению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 в инфицированных клетках. Увеличенный ангиотензина-II через связывание с рецептором ангиотензина-II первого типа активирует NADPH-оксидазы, которые переносят электрон от NADPH к O<sub>2</sub>, генерируя несколько видов радикалов, которые могут быть поглощены глутатионом. [4]

Вредное увеличение ангиотензина-II может также зависеть от повышения активности ренина, на которую глутатион не влияет. Вместо этого экспрессия и активность ангиотензинпревращающего фермента модулируются глутатионом. Фактически, окисленная форма глутатионредуктазы проявляет активирующий эффект на активность ангиотензинпревращающего фермента, тогда как восстановленный глутатион обеспечивает ингибирующий эффект.

Возраст является основным фактором риска как заболеваемости, так и смертности у пациентов с COVID-19. У лабораторных животных были измерены возрастные изменения содержания глутатиона в различных тканях. У старых мышей уровень глутатиона в нескольких органах был ниже, чем у молодых мышей. Резкое уменьшение объема легких весьма примечательно, поскольку совокупность старения и загрязнения воздуха может привести к очень низкому уровню глутатиона. Аналогично данным, полученным на животных, в нескольких исследованиях сообщалось, что также у людей концентрация глутатиона снижается с возрастом.

Тяжесть COVID-19 строго коррелирует с полом. В то время как мужчины и женщины имеют одинаковую распространенность инфекции, мужчины с COVID-19 в большей степени подвержены риску худших исходов и смерти, независимо от возраста. Исследование, изучающее влияние половых гормонов на выработку свободных радикалов и перекисей липидов, показало, что уровень глутатиона в эритроцитах был ниже у здоровых мужчин, чем у здоровых женщин, и пришло к выводу, что снижение концентрации глутатиона было не результатом снижения выработки, а, вероятно, результатом более быстрого использования против повышенного окислительного стресса, вызванного тестостероном.

Диабет широко ассоциируется со снижением содержания глутатиона в различных тканях. В нескольких исследованиях было показано, что уровни общего глутатиона и его восстановленной формы были ниже в плазме крови пожилых людей и еще ниже у пациентов с сахарным диабетом.

Артериальная гипертензия может зависеть от множества факторов, среди которых уместно снижение уровня глутатиона. В исследованиях было продемонстрировано, что истощение глутатиона вызывает хронический окислительный стресс и вызывает гипертонию у нормальных крыс.

Наряду с наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, гипертонией и диабетом, было также обнаружено, что ожирение тесно связано с COVID-19. В нескольких исследованиях сообщалось, что у пациентов с ожирением окислительный стресс связан со снижением уровня глутатиона. Кроме того, пищевой стресс, вызванный диетой с высоким содержанием жиров и углеводов, способствует окислительному стрессу, о чем свидетельствует увеличение продуктов перекисного окисления липидов, ослабление антиоксидантной системы и снижение уровня глутатиона.

**Цель:** провести анализ литературы о роли глутатиона в защите от тяжелой воспалительной реакции, вызванной COVID-19.

**Задачи:**

1. Изучить антиоксидантные свойства глутатиона.
2. Изучить влияние глутатиона на ангиотензинпревращающий фермент.
3. Изучить роль глутатиона в патофизиологии заболеваний.

**Материалы и методы.** Анализ научных статей в PubMed за последние 15 лет.

**Результаты и их обсуждение.** Глутатион – одна из наиболее широко представленных молекул в нашем организме: его концентрация составляет 2-5 ммоль. Если предположить, что 40 кг ткани содержат в среднем 2,5 ммоль глутатиона (около 750 мг/л), тогда во всем организме содержится 30г глутатиона. Повышение концентрации глутатиона в организме происходит при пероральном приеме либо глутатиона, либо белков, обогащенных аминокислотными компонентами глутатиона. Клиническое исследование показало, что повторное применение как 2000 мг перорально, так и внутривенной инъекции глутатиона было эффективным в облегчении тяжелых респираторных симптомов COVID-19, впервые продемонстрировав эффективность этой антиоксидантной терапии при COVID-19. Было продемонстрировано, что у пожилых испытуемых концентрация глутатиона в эритроцитах была заметно ниже (53%) по сравнению с более молодой контрольной группой. После перорального лечения в течение двух недель 0,81 ммоль цистеина (132 мг N-ацетил-L-цистеина)·кг и 1,33 ммоль глицина (100 мг)·кг пожилые люди достигли концентрации глутатиона, сравнимой с более молодой контрольной группой.

**Выводы:** тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 может нарушать баланс высокой активности ренин-ангиотензиновой системы в легких посредством подавления ангиотензинпревращающего фермента 2, за которым следует воспаление, опосредованное свободными радикалами, и раскрывается защитная роль глутатиона. В данном биохимическом анализе присутствуют доказательства того, что низкий уровень глутатиона может быть одной из основных

причин чрезмерной воспалительной реакции, связанной с тяжелыми симптомами COVID-19, и указывают на то, что повышение уровня глутатиона в организме может уменьшить число пациентов с симптомами. Будущие клинические исследования, изучающие уровни глутатиона у пациентов с COVID-19, могут стать отправной точкой для изучения этой возможности.

#### Литература

1. Silvagno F., Vernole A., Pescarmona G.P. *Antioxidants* 2020, 9(7), 624
2. Dobrakowski, M.; Pawlas, N.; Hudziac, E.; and others S. Glutathione, glutathione-related enzymes, and oxidative stress in individuals with subacute occupational exposure to lead. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016, 45, 235–240.
3. Hedgpeth, B.; Missall, R.; Bambaci, A.; and others A Review of Bioinformatics Tools to Understand Acetaminophen-Alcohol Interaction. *Medicines* 2019, 6, 79.
4. Vajapey, R.; Rini, D.; Walston, J.; and others The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. *Front. Physiol.* 2014, 5.