

## ГЛУТАТІОН ТА ГЛУТАТІОН-ЗАЛЕЖНІ ФЕРМЕНТИ ЯК ПОКАЗНИКИ АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ПРИ ПОРУШЕННІ ДИХАЛЬНОЇ Й СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ

В. М. Жадан, Т. В. Лоза, В. І. Коржов

ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського  
АМН України”

В роботі викладені загальні питання про роль глутатіон-залежної ферментної системи у розвитку адаптаційних процесів в організмі при порушеннях дихальної та серцево-судинної систем. Узагальнені дані літератури про участь глутатіону в біохімічних процесах організму, показано, що одним із найважливіших шляхів руйнування перекисей у ферментній системі антиокиснювального захисту клітини є глутатіон-залежний шлях.

**Ключові слова:** глутатіон, глутатіон-залежні ферменти, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, метаболізм.

Захворювання дихальної та серцево-судинної систем є сьогодні важливою медико-соціальною проблемою, значення якої виходить далеко за рамки чисто медичних аспектів, насамперед, через високий рівень розповсюдження, інвалідності та смертності. Розвиток даних патологій проходить на тлі дисбалансу в роботі всіх захисних систем організму, порушуються компенсаторно-присосовні процеси, призводить до антипрооксидантного дисбалансу (“окиснювального стресу”). Виражений пероксидний стрес ушкоджує мембрани і клітину в цілому, робить більш тяжким протікання патологічного стану, або, навіть бере участь у патогенезі захворювань[1].

Надзвичайно важливою для ефективної підтримки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та забезпечення адаптогенного ефекту

організму є максимальна відповідність між кисневою потребою і об'ємом кисню, який надходить до клітини. Навіть незначні порушення такої відповідності призводять до надмірної активації вільнорадикальних процесів і розвитку пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Пероксидне окиснення ліпідів є загальним механізмом як адаптаційних, так і патологічних процесів, і змінює своє значення для організму на різних стадіях саногенезу. В організмі при будь-якому патологічному стані утворюється надлишок високотоксичних продуктів ПОЛ [2]. Посилення ПОЛ при запальному процесі і гіпоксії спостерігається внаслідок порушень киснево-транспортної функції крові, структурно-функціональної перебудови клітинних мембран зі зменшенням ліпопротеїдів високої (які виконують функцію антиоксидантів) та низької щільності. Стійкість до гіпоксії в значній мірі пов'язана з активацією антиоксидантних систем організму. Ланка антиоксидантних реакцій у механізмі захисних процесів є провідною і найбільш потужною, оскільки вона не тільки запобігає розвитку вільнорадикальних реакцій, але й забезпечує ефективність елімінації кінцевих метаболітів пероксидного окиснення із залученням їх в енергетичний обмін, тим самим підтримуючи високу активність синтетичних процесів. Динаміка утворення продуктів ПОЛ контролюється антиоксидантною системою, яка, як відомо, представлена в основному глутатіоном і пов'язаними з ним ферментами. Система глутатіону є однією із активних складових антиоксидантної системи захисту організму, яка відіграє велику роль у купіруванні патологічного процесу і тільки при її недостатності або виснаженості виникають серйозні ушкодження. В умовах утрудненого дихання і гіпоксії глутатіон і зв'язані з ним ферментні системи виконують істотну роль у процесах окиснення й відновлення та компенсаторно-приспосовних механізмах і розвитку адаптаційних процесів [4]. Надійність захисту клітини від ушкоджуючого впливу вільних радикалів і продуктів ПОЛ в цілому визначається ступенем збалансованості в системі антиоксидантного захисту. Рівновага між вмістом відновленого глутатіону й активністю глутатіон-залежних ферментів характеризує стан регуляторних механізмів організму, що забезпечують протікання багатьох окисно-відновних

реакцій на стаціонарному рівні [2, 3].

Глутатіон ( $\gamma$ -L-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) – трипептид, що є присутнім у всіх клітинах тварин і людини []. Внутрішньоклітинний пул глутатіону включає його відновлену (GSH) і окиснену (GSSG) форми [2], змішані дисульфідиди (GS-S-білок), тіоефіри. Приблизно 97 – 99 % загального глутатіону припадає на його відновлену форму. Внутрішньоклітинна концентрація GSH у клітинах організму ссавців знаходиться в межах 0,5 – 12 ммоль/кг, тоді як для плазми (сироватки) крові характерна мікромольна концентрація. Особливість цього трипептиду полягає в тому, що залишок глутамінової кислоти зв'язаний із залишком цистеїну пептидним зв'язком через віддалений від аміногрупи карбоксил ( $\gamma$ -карбоксил). Така незвичайна будова глутатіону робить його стійким до дії внутрішньоклітинних пептид-гідролаз.

Завдяки наявності  $\gamma$ -глутамільного зв'язку й реактивної сульфгідрильної групи глутатіон бере участь у численних реакціях метаболізму, забезпечуючи тим самим нормальний перебіг цілого ряду фізіологічних і біохімічних процесів.

Зокрема, глутатіон підтримує функціональну активність біологічних мембран, бере участь у механізмах передачі нервових імпульсів, синтезі білка й ДНК, модулюванні конформаційного стану білкових молекул і регуляції активності ферментів, механізмах транспорту амінокислот, синтезі простагландинів [6]. Транспорт GSH є характерною особливістю багатьох клітин ссавців – глутатіон функціонує як переносник сірки із однієї клітини в іншу. Транспорт GSH може охороняти клітинну мембрану від окисного ушкодження за рахунок своїх есенціальних сульфгідрильних груп. Це може викликати появу відновлюючих речовин поблизу клітини, що у свою чергу захищає її або ж полегшує транспорт деяких речовин, наприклад, дисульфідів. Транспорт глутатіону мембрано-зв'язаною  $\gamma$ -глутамілтрансферазою призводить до утворення  $\gamma$ -глутамілових амінокислот, тобто веде до процесу, що є складовою частиною деякої транспортної системи й бере участь у регенерації амінокислот відновленим глутатіоном [4].

Знаходячись у двох формах – відновленій (GSH) і окисненій (GSSG) – глутатіон представляє для організму людини і тварин найважливішу редокс-систему, що захищає його від токсичного впливу різноманітних пероксидів, у тому числі й пероксиду водню. Глутатіон займає центральне місце в антирадикальному й антипероксидному захисті клітини [5].

Розрізняють три лінії захисту від активних кисневих сполук за допомогою: 1) супероксиддисмутази; 2) каталази і глутатіон-пероксидази (ГП); 3) ГП і глутатіон-трансферази (ГТ), що послідовно відновлюють супероксид,  $H_2O_2$  і органічні гідроперекиси. Потрібно додати ще й четверту – знешкодження вторинних продуктів пероксидації та інших окиснених з'єднань, у якій беруть участь ГТ, гліоксилаза й формальдегіддегідрогеназа. Очевидно, що глутатіон (GSH) бере участь у 3-х лініях захисту з 4-х існуючих, а отже, саме йому належить основний вклад у функціонуванні антиоксидантої системи.

GSH, ГП, ГТ, глутатіон-редуктаза (ГР) і НАДФН утворюють глутатіонову атипексидну систему, у якій ГР і НАДФН необхідні для відновлення окисненого глутатіону (GSSG), тобто реціклірування GSH. Рівень GSH, тобто його форми, яка здатна через власне окиснення відновлювати й нейтралізувати пероксид водню та органічні гідроперекиси, є показником готовності організму використовувати антиоксидантну систему захисту при утворенні вторинних продуктів ПОЛ.

При порушенні рівноваги між процесами ПОЛ і активністю антиоксидантної системи виникають серйозні порушення окисних, проліферативних і ряду інших процесів, які обумовлюють життєздатність всіх клітин. Знижений рівень GSH може свідчити про напруження компенсаторних механізмів антиоксидантної системи, зниження швидкості репаративних процесів.

Відновлення пероксидів потребує окиснення глюкозо-6-фосфату і 6-фосфоглюконату в пентозофосфатному циклі, що, у свою чергу, забезпечує утворення НАДФН, необхідного для відновлення окисненого глутатіону глутатіон-редуктазою.

Відновлення глутатіону глутатіон-редуктазою – це найшвидший шлях

регенерації глутатіону всередині клітини, оскільки він постійно окиснюється. В цілому весь цей процес називається відновлюючим циклом глутатіону.

Глутатіон-редуктаза (КФ. 1.6.4.2) – НАДФН-залежний фермент, що, разом із ГП, має найбільше значення для підтримки в організмі визначеного рівня відновленого глутатіону. Рівень активного глутатіону ГР підтримує шляхом відновлення його дисульфідної форми за допомогою НАДФН як донора водню. Необхідний для цієї реакції НАДФН генерується переважно в реакціях глюкозомонофосфатного шунта, зокрема при дії дегідрогенази глюкозо-6-фосфату. ГР і ГП утворюють єдину глутатіонову антипероксидну систему, яка здійснює глутатіоновий редокс-цикл.

Відновлюючий цикл глутатіону відіграє важливу роль і в інших метаболічних і фізіологічних функціях, а саме: синтезі й розпаді білків, активації та інактивації ферментів, синтезі дезоксирибозних метаболітів, необхідних для утворення ДНК, стабілізації клітинної мембрани, відновленні цистину й дегідроаскорбінової кислоти.

Встановлено тісний взаємозв'язок в антиоксидантній дії вітамінів Е і С, а також відновлюючого циклу глутатіону. У даному випадку  $\alpha$ -токоферол виступає неферментативним антиоксидантом першої (нейтралізація ОН-радикалу) та четвертої (інактивація ліпідного радикалу) лінії захисту. Утворений при цьому радикал  $\alpha$ -токоферолу відновлюється аскорбіновою кислотою. Остання перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, яка є сильним цитотоксином. Однак цього не відбувається, оскільки дегідроаскорбат рециклізується у відновлюючому циклі глутатіону до аскорбату.

Внутрішньоклітинна концентрація глутатіону співвідносна із вмістом тіолових груп, зв'язаних з протеїном. Глутатіон як реактивна субстанція зв'язується, в першу чергу, з тіоловими групами агресивних субстанцій, а потім виконує захисну функцію для HS-груп в протеїнах мембран. Ця захисна функція забезпечує високе співвідношення GSH/GSSG [3].

У клітині постійно присутні окисні сполуки, які діють на тіолові групи й цим

самим призводять, в першу чергу, до їх дегідрування. Ця реакція не радикальна й тому може бути оборотною, лише при подальшому окисненні відбуваються невідновні зміни. Інтенсивність цього окиснення залежить від конкретних обставин, наприклад, вживання хіміотерапевтичних речовин. Глутатіон знаходиться з іншими тіоловими групами в стані термодинамічної рівноваги.

Відновно-окиснювальний потенціал пари GSH/GSSG наближається до термодинамічної рівноваги з тіоловими групами протеїну й необхідний для збереження функціональної цілісності клітини. Зниження рівня GSH в органах і тканинах призводить до окиснювального стресу .

Завдяки глутатіон-редуктазі в клітині підтримується співвідношення GSSG/GSH на низькому рівні. Багато дослідників вважає, що саме це співвідношення визначає інтенсивність пентозофосфатного циклу.

Окиснення GSH викликає зміну транспортних функцій мембран – підвищується гідратація клітин, зменшується активний транспорт, а пасивна дифузія підвищується, змінюється співвідношення  $K^+$ ,  $Na^+$  та  $Cl^+$ , поступово зменшується кількість АТФ всередині клітини. Окиснення глутатіону пригнічує використання амінокислот та вуглеводів, знижує активність протеїнкінази,  $Na^+K^+$ -АТФази та глюкозо-6-фосфатази. З іншого боку, додавання окисненого глутатіону нормалізує вуглеводний обмін при великій втраті крові. Цей неповний перелік біологічних проявів змін в системі  $GSH \leftrightarrow GSSG$  дозволяє зробити висновок, що рівновага цієї окисно-відновної системи дуже важлива для організму, вона може виявляти регулюючий вплив на різні процеси, які відбуваються в клітині, через систему глутатіону зв'язані всі ланки біохімічних механізмів детоксикації ліпофільних і гідрофільних ксенобіотиків, що функціонують як єдине ціле.

Система глутатіону підвищує резистентність клітин не тільки до хімічних, але й до фізичних факторів. Вона вносить важливий внесок у природну радіорезистентність і механізм дії радіопротекторів. Допускають, що система глутатіону виступає одним із захисних механізмів старіння [5].

Відновлений глутатіон виступає як запасна і транспортна форма цистеїну [4].

Винятково велика роль глутатіону в захисті еритроцитів від ушкоджуючої дії гемолітиків і метгемоглобіноутворювачів за допомогою регуляції рівня ендогенної  $H_2O_2$ , активуючи метгемоглобінредуктазу. Не випадково, підвищення рівня еритроцитарного GSH у результаті введення або амініолів, або амінокислот, необхідних для синтезу GSH, є основою для профілактики й корекції метгемоглобінонемій, викликаних нітро- і аміносполуками.

Система  $GSH \leftrightarrow GSSG$  служить буфером, який захищає еритроцити від деструктивного впливу окиснювачів, впливає на криву дисоціації оксигемоглобіну. GSH може відновлювати дисульфідні зв'язки, що утворюються в білках зовнішньої мембрани еритроцитів при "окисних стресах". Зворотнє утворення дисульфідних зв'язків глутатіону з білком-спектрином може служити захистом чутливих мембранних структур еритроцитів від незворотнього окисного руйнування.

Таким чином, GSH, глутатіон-пероксидаза, глутатіон-редуктаза, глутатіон-S-трансфераза, ферменти синтезу й катаболізму GSH виконують в організмі життєво важливі функції.

Корекція активності глутатіон-залежної ферментної системи відкриває нові перспективи у вирішенні проблеми підвищення адаптивних і компенсаторних можливостей організму, відновлення гомеостазу в життєво важливих біохімічних системах в умовах патології, розширення меж адекватності сприйняття того чи іншого несприятливого фактора впливу на організм. Дослідження ролі глутатіону в біохімічних механізмах розвитку патології дозволить намітити напрямки пошуків нових фармакологічних засобів, що регулюють рівень відновленого глутатіону й на цій основі підвищити ефективність лікування хворих з порушеннями дихальної та серцево-судинної систем.

### **Література**

1. Боріков О.Ю., Каліман П.А. Вплив хлориду кадмію та пероксиду водню на процеси пероксидного окислення і фракційний склад ліпідів у гепатоцитах щурів // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 107 – 111.
2. Васи́линчук Н.Н. Влияние дилтиазема на содержание холестерина,

- фосфолипидов и интенсивность свободнорадикальных процессов в плазматических мембранах кардиомиоцитов и клеток крови в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 81 – 86.
3. Керимов Б.Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодавших животных интенсифицирует пероксидное окисление липидов и окисление белковых SH-групп // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 108 – 113.
  4. Решетар О.І. Зміни активності процесів переокиснення ліпідів та стану антиоксидантної системи в еритроцитах і шляхи їх немедикаментозної корекції у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис...канд. мед. наук: 03.00.04 / Інститут геронтології. – К., 2004. – 19 с.
  5. Соколик В.В. Липидмобилизующий эффект восстановленного глутатиона и его потенцирующее действие на лецитин-холестерол ацилтрансферазную активность в сыворотке крови крыс // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 16 – 28.
  6. Prevalence and Clinical Significance of Fever, in Acute Exacerbation of chronic Obstructive Pulmonary Disease / D. Leiberman, O. Shmarkov, Y. Gelfer et al. // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – Vol. 22. – P. 75 – 78.

## **ГЛУТАТИОН И ГЛУТАТИОН-ЗАВИСИМЫЕ ФЕРМЕНТЫ КАК ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРИ НАРУШЕНИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ**

**В. Н. Жадан, Т. В. Лоза, В. И. Коржов**

В работе изложены общие вопросы о роли глутатион-зависимой ферментной системы в развитии адаптационных процессов в организме при нарушениях дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Обобщены данные литературы об участии глутатиона в биохимических процессах организма, показано, что одним из важнейших путей разрушения перекисей в ферментной системе антиокислительной защиты клетки является глутатион-зависимый путь.



**Ключевые слова:** глутатион, глутатион-зависимые ферменты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, метаболизм.

**GLUTATHIONE AND GLUTATHIONE DEPENDENT ENZYMES AS INDICATORS OF ADAPTATION PROCESSES IN THE BODY IN CASE OF RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEM DISRUPTION**

**V. M. Zhadan, T. V. Loza, V. I. Korzhov**

General questions of the role of the glutathione dependent enzyme system in development of adaptation processes in the body in case of respiratory and cardiovascular system disruption was explicated in this work. Data references was summarized to show the involvement of glutathione in biochemical processes of the body and was shown that one of the most important way of peroxides destruction with enzymatic antioxidant defense system of cells is glutathione-dependent way.

**Key words:** Glutathione, glutathione dependent enzymes, lipid peroxidation, antioxidant protection, metabolism.