

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЛЮТАТИОНА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ ОРГАНИЗМА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Приводится обзор литературы об участии глутатиона в биохимических процессах организма. Изменение содержания глутатиона в крови и тканях животных и человека при различных патологических процессах и интоксикациях может служить показателем степени поражения организма. Определялась фармакокинетика HS-глутатиона в органах и тканях при введении его различными способами в организм животных. Подчеркивается необходимость создания лекарственного препарата из данного трипептида.

Многочисленные исследования о содержании глутатиона в биологических объектах свидетельствуют о его большом общезиологическом значении. Об этом говорит универсальное распространение глутатиона во всех животных, растительных тканях и микроорганизмах. Значительное количество глутатиона в клетках связывается с белками с образованием смешанных дисульфидов. Установлено, что некоторые лекарственные препараты (фенобарбитал, салицилат натрия) могут изменять соотношение связанного с белками и свободного глутатиона в печени. Так, фенобарбитал увеличивает, а салицилат натрия уменьшает количество связанного с белками печени глутатиона [29]. По-видимому, между свободным и связанным глутатионом существует равновесие, и смешанные дисульфиды становятся формой хранения низкомолекулярных тиолов, которые могут быть использованы в случае усиленного распада восстановленного глутатиона [5, 26].

Глутатион выполняет в организме разнообразные функции. Физико-химические свойства и характеристика его ферментной редокс-системы позволяют рассматривать данный трипептид в качестве одного из важнейших антиоксидантов. Антиоксидантная функция глутатиона в клетке опосредована различными биохимическими механизмами. Так, глутатион способен влиять на активность ряда прооксидантов, ингибировать свободнорадикальные стадии перекисного окисления, разрушать перекиси нерадикальным механизмом, взаимодействовать с неперекисными продуктами перекисного окисления. Одним из важных путей разрушения перекисей в ферментной системе антиоксидантной защиты клетки является глутатионзависимый путь [5, 6]. Установлено, что в митохондриях печени крыс имеется чувствительный к перекисному окислению липидов фонд низкомолекулярных тиолов, и наибольшую часть их составляет глутатион, восстановление которого при помощи НАДФН или субстратов НАДФ-зависимых дегидрогеназ тормозит перекисное окисление липидов митохондриальных мембран [5, 31].

Большая роль отводится глутатиону в процессе клеточного деления. Так, глутатион-редуктаза и глутатион-пероксидаза, образуя редокс-систему глутатиона, при своем функционировании обуславливают поддержание определенного баланса окисленной и восстановленной форм

данного трипептида, имеющего важное значение для регуляции клеточного деления [1, 27]. Было обнаружено повышение соотношения глутатионредуктаза:глутатионпероксидаза в опухолях и его снижение при действии сарколизина, что указывает на важную роль восстановленного глутатиона в стимуляции клеточного деления [1].

Содержание и соотношение между отдельными фракциями глутатиона в органах и крови тесно связаны с нейрогуморальными факторами, эндокринной системой и обменом веществ в целом, состояние которого определяет интенсивность окислительно-восстановительных процессов в организме. Так, нарушение функции щитовидной железы и гипофиза отражается на содержании глутатиона в организме. Обнаружено снижение количества HS-глутатиона во всех органах животных после гипотизэктомии. После тиреоидэктомии у различных экспериментальных животных уровень HS-глутатиона увеличивается в крови, печени, почках. При экспериментальном тироксिनотоксикозе и у больных тиреотоксикозом отмечалось снижение в крови содержания как восстановленного, так и окисленного глутатиона [7, 22]. При экспериментальном инфаркте миокарда у собак отмечалось снижение количества HS-глутатиона в крови в первые дни после инфаркта миокарда, что связывалось с нарушением циркуляции крови, уменьшением ее массы и минутного объема, а также скорости кровотока [23]. З. Т. Морозова [13] обнаружила, что при физиологическом течении беременности уровень HS-глутатиона увеличивается, при позднем токсикозе беременности отмечается снижение HS-глутатиона при высоком уровне окисленной его фракции [12].

У недоношенных детей и детей младшего возраста, больных пневмонией, количество восстановленного глутатиона уменьшается, при этом окисленная форма трипептида увеличивается параллельно степени гипоксии, что позволило предложить определение глутатиона крови как показателя тяжести течения и прогноза заболевания, а также применять его при пневмонии [8, 9, 11]. Уменьшение восстановленного глутатиона в крови людей наблюдалось при разных заболеваниях: хроническом гломерулонефрите, почечной недостаточности, инфекционном гепатите, нервно-психических заболеваниях [2, 20]. Наоборот, увеличение HS-глутатиона в крови обнаружилось при опухолевых процессах [16].

Таким образом, изменение количества глутатиона в тканях и крови может наблюдаться при разных заболеваниях и интоксикациях, поэтому исследование его концентрации дает возможность в некоторых случаях установить степень поражения организма и определить эффективность лечения.

Многочисленные исследования показали, что вводимый HS-глутатион может оказывать положительное действие при многих патологических процессах и уменьшать токсическое действие различных повреждающих агентов. Было установлено, что введение HS-глутатиона предотвращает нарушение дыхания печени крыс, вызванное тяжелыми металлами (мышьяк, свинец) путем связывания их и восстановления тиоловой группы ферментов [30], обезвреживает токсическое воздействие

четырёххлористым углеродом [25], устраняет окислительный гемолиз эритроцитов кислородом [24].

В связи с выраженными антисвободнорадикальными свойствами HS-глутатион предохраняет многие тиоловые ферменты, как фосфоглицеральдегиддегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу, гексокиназу, аденозинтрифосфатазу от инактивирующего воздействия рентгеновских лучей. Установлено, что глутатион, введенный в организм перед облучением, оказывает не только благоприятный эффект, но и снижает острое токсическое действие рентгеновских лучей [3]. Имеются данные, что механизм защитного воздействия восстановленного глутатиона при лучевом поражении проявляется через систему глутатион—аскорбиновая кислота путем восстановления дегидроаскорбиновой кислоты в физически активную форму, которая играет важную роль в синтезе нуклеиновых кислот [17].

В опытах на животных установлено, что введение восстановленного глутатиона устраняет токсическое действие тироксина на дыхание и окислительное фосфорилирование [15, 22]. Это объясняется подавлением тироксином активности глутатионредуктазы, что приводит к окислению восстановленного глутатиона, необходимого для активации окислительных и фосфорилирующих ферментов.

Большая биологическая ценность восстановленного глутатиона позволила применить его в клинической практике при различных патологических процессах, связанных с нарушением окислительно-восстановительного потенциала в клетках, и радиационных поражениях. Глутатион как вещество, способное тормозить образование свободных радикалов и окислительный распад биосубстратов, используется при терапии лучевой болезни [10]. С. В. Михлина [12] вводила HS-глутатион женщинам с поздним токсикозом беременности, что приводило к хорошему исходу беременности. В клинике глутатион вводили новорожденным детям, родившимся в депрессии с оценкой 5—7 баллов и в терминальном состоянии. Через 2 минуты после введения трипептида сердечная деятельность у них нормализовалась. Учитывая положительный эффект HS-глутатиона, ряд авторов рекомендует введение его роженицам для предохранения плода от необратимых изменений внутриутробной гипоксии, а также его применение в комплексной терапии асфиксии новорожденных [18, 19].

При лечении восстановленным глутатионом больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом уменьшалась частота приступов стенокардии, улучшалась переносимость физической нагрузки, снижалось количество холестерина крови; при сопутствующей гипертонической болезни нормализовалось артериальное давление; при экстрасистолах и пароксизмах мерцания предсердий уменьшалась выраженность нарушений сердечного ритма; у 50% больных наблюдалась положительная динамика ЭКГ к концу лечения глутатионом [14, 20].

Глутатион обладает эффективным действием при лечении самых разнообразных психических заболеваний. Назначение глутатиона в дозах 0,2—0,6 мл 1% раствора в вену привело к значительному улучше-

нию состояния больных шизофренией, маниакально-депрессивными психозами и рядом других психических заболеваний. При этом обнаруживались благоприятные сдвиги в биохимических показателях: уменьшалось содержание общего азота в моче, что свидетельствовало о сбережении белков в результате более полного сгорания продуктов углеводного, белкового и жирового обмена, доказательством чего служило уменьшение вакуата кислорода в суточной моче, а также снижался остаточный азот в крови. Улучшение исследуемых биологических показателей наступает в результате активации глютаатином гидролитических и окислительных ферментов [20].

Учитывая большое количество работ, связанных с введением глютаатона для лечения различных патологических процессов, были проведены исследования по изучению фармакокинетики восстановленного глютаатона [4]. При внутривенном введении крысам глютаатона накопление его в крови, печени, почках, мозге, мышцах, надпочечниках, сердце наступало в среднем через 30—50 мин, содержание его достигало максимума к 50—65-й минуте и сохранялось повышенным в течение 1,5—2 часов. При сравнении разных способов введения HS-глютаатона установлено, что прямокишечный путь обеспечивает наиболее быстрое увеличение содержания трипептида в крови по сравнению с внутривенным, внутримышечным, пероральным; при пероральном пути содержание HS-глютаатона в крови в повышенных количествах остается более длительным по сравнению с ранее перечисленными путями введения [21]. Следовательно, при назначении восстановленного глютаатона в клинике необходимо учитывать его фармакокинетику и выбирать рациональный путь введения.

Таким образом, глютаатон является биологически активным препаратом и может быть использован для лечения ряда заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, а также как антидот при некоторых интоксикациях. Однако отсутствие медицинского препарата приводит к тому, что врачи либо собственными силами синтезируют глютаатон и используют его после предварительного самонаблюдения [20], либо применяют препарат, выпускаемый в качестве реактива [12, 14, 18]. Многообразие выявленных функций глютаатона, имеющих большое физиологическое значение, позволяет надеяться, что он будет использован в медицине как фармацевтический препарат.

ЦНИЛ Рязанского медицинского института

Поступила 18/I 1983 г.

Դ. Գ. ՈՒՋԱԲԿՈՎԱ, Ջ. Վ. ԲԵԼՎԻՆԱ, Հ. Խ. ԱՎԱԳՅԱՆ

**ԳԼՈՒՏԱՏԻՈՆԻ ԿԵՆՍՈՒՐԱՆԱԿԱՆ ԴԵՐԸ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ
ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԵՎ ՆՐԱ ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄԸ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ**

Տրված է գրական ակնարկ գլուտատինի մասնակցության մասին օրգանիզմի բիոքիմիական պրոցեսներում (ֆերմենտների ակտիվացումը, գլիկոլիզի և ֆոսֆորիլացիայի օքսիդացման խթանումը, բջիջի հակաօքսիդանտային պաշտպանումը)։ Գլուտատինի պարունակության փոփոխությունը կենդանիների և մարդու արյան և հյուսվածքների մեջ տարբեր փոփոխության պար-

ցանկերի ընթացքում և ինտոքսիկացիաների ժամանակ կարող է հանդիսանալ օրգանիզմի ախտահարման աստիճանի ցուցանիշ: Որոշվում էր HS-գլուտատինի ֆարմակոկինետիկան օրգանիզմի և հյուսվածքների մեջ նրա ներմուծման տարբեր եղանակների պայմաններում: Վերականգնված գլուտատինը (թիմիական նյութը) հաջողությամբ օգտագործվել է թոքաբորբի, հղիության առթիվողի, հոգեկան խանգարումների, իշեմիկ, հիպերտոնիկ, ճառագայթային հիվանդությունների, նորածինների շնչահեղձության բուժման ժամանակ: Հաստատվում է ալդ արիպիպտիդից դեղամիջոց ստանալու անհրաժեշտությունը:

D. G. UZBEKOVA, Z. V. BELKINA, H. Kh. AVAKIAN

THE BIOLOGICAL ROLE OF GLUTATHIONE IN THE ORGANISM METABOLISM AND ITS APPLICATION IN MEDICAL PRACTICE

The pharmacokinetics of glutathione in the tissues and organs of animals was studied when introduced into the body in different ways. Reduced glutathione (chemical compound) was successfully applied in the treatment of pneumonia, late toxicosis in pregnancy, mental aberrations, ischemia, hypertensive and radial diseases, asphyxia of the newborns. The necessity of creating a medicine from glutathione is stressed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

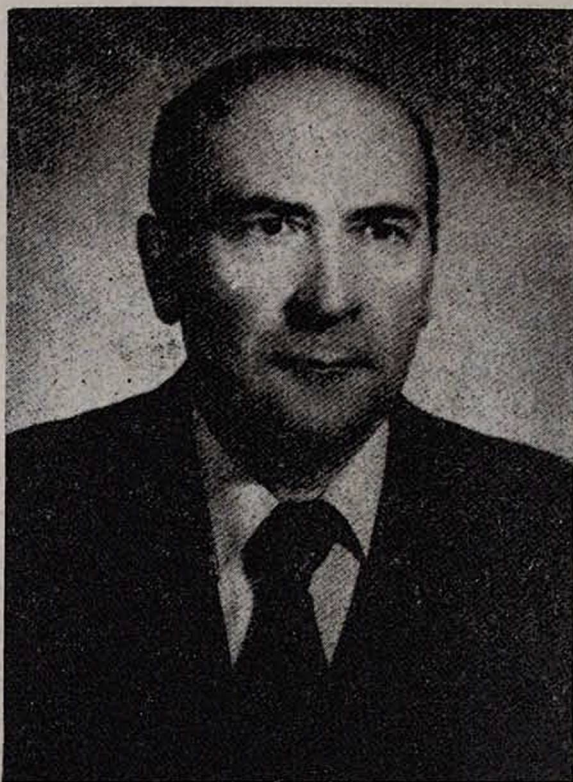
1. Бабушкин В. А., Архангельская А. В., Герасимов А. М. Бюлл. exper. биол., 1977, 34, 11, стр. 597.
2. Базанов Ю. И. Врач. дело, 1972, 2, стр. 44.
3. Баррон Г. В кн.: Радиобиология. М., 1955, стр. 249.
4. Белкина З. В., Кобзева Н. А., Узбекова Д. Г. Фармакол. и токсикол., 1981, 5, стр. 622.
5. Герасимов А. М., Королева Л. А., Бруссов О. С., Олферьев А. М. и др. Вопр. мед. хим., 1976, 1, стр. 89.
6. Герасимов А. М., Королева Л. А., Иванова Л. И., Панченко Л. Р. Вопр. мед. химии, 1979, 25, вып. 4, стр. 447.
7. Гирджюс П. И. В кн.: Матер. 2-й эндокринолог. конференции Белорусской, Латвийской, Литовской ССР. Вильнюс, 1966, стр. 21.
8. Глушман С. И., Чистякова В. И. В кн.: Труды научно-исследовательских институтов Московской области, 1974, 2, стр. 10.
9. Давыдов В. П., Куликов В. Н., Кулешова А. И. Педиатрия, 1975, 4, стр. 37.
10. Закутинский Д. И. В кн.: Вопросы токсикологии радиоактивных веществ. М., 1959.
11. Ибоян С. Р. Педиатрия, 1971, 3, стр. 32.
12. Михлина С. В. Автореф. дисс. канд. Кишинев, 1971.
13. Морозова З. Г. Автореф. дисс. канд. Томск, 1972.
14. Ольшанский Г. С., Ханин А. П., Саутин В. Д., Шункова Е. И. В кн.: Труды Центрального института усовершенствования врачей. М., 1974, стр. 181.
15. Пархон К. К., Понеску И., Бырза Е., Петку Д. Румынское мед. обозрение, 1961, 1, стр. 223.
16. Ликкат А. К. Вопр. мед. химии, 1956, т. 2, вып. 65, стр. 323.
17. Рзаева Э. А., Таги-заде С. Б. В кн.: Труды научно-исследовательского института рентгенологии и онкологии МЗ Азербайджанской ССР, 1972, т. 9, стр. 288.
18. Скворцов В. Т. Педиатрия, 1974, т. 7, 3, стр. 41.
19. Скворцов В. Т. Педиатрия, 1975, 5, стр. 38.
20. Суриков М. П. Автореф. дисс. канд. М., 1959.
21. Узбекова Д. Г., Белкина З. В., Кобзева Н. А. В кн.: Матер. IV Всероссийского съезда фармацевтов. Воронеж, 1981, стр. 481.

22. Узбекова Д. Г. Автореф. дисс. докт. Рязань, 1974.
23. Фищенко Л. Я. Бюлл. exper. биол. и мед., 1963, 56, 9, стр. 50.
24. Fogler G. Nature (London), 1952, 170, 624.
25. Gravela E., Gabriel L., Ugacio G. Biochem. Pharmacol., 1971, 20, 8, 2065.
26. Harrap K., Jackson R., Riches P. Biochem. Biophys. Acta, 1973, 310, 104.
27. Holmgren A. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1976, 73, 2275.
28. Hopkins F. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1922, 52, 368, 321.
29. Kaplowitz N., Nuchlenkamp L., Coldstein Z., Reeve J. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1980, 212, 2, 240.
30. Schwarz K. Vitamins and Hormones, 1962, 20, 563.
31. Smith M., Loveridge N., Wills E., Chayen T. Biochem. J., 1979, 182, 1, 103.

ЛЕВОН АРШАЛУЙСОВИЧ МАТИНЯН

(к 60-летию со дня рождения)

Научная общественность Армении отметила 60-летие со дня рождения и 35-летие творческой деятельности одного из первых сотрудников и организаторов Института физиологии им. Л. А. Орбели АН Арм. ССР, заведующего лабораторией нейроэндокринных взаимоотношений,



члена правления Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова и Армянского физиологического общества, Международной организации по изучению мозга, почетного научного консультанта аме-