

ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛУТАТИОНА (ОБЗОР)

Петушок Н.Э.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Внутриклеточный трипептид глутатион (GSH) принимает участие во многих биологических процессах: защищает клетки от активных форм кислорода, восстанавливает дисульфидные связи белков и пептидов, влияет на активность ряда ферментов, поддерживает функции мембран, выполняет коферментные функции, является резервом цистеина, влияет на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, клеточную пролиферацию, участвует в метаболизме ксенобиотиков, повышает устойчивость клеток к вредным воздействиям [2]. Глутатионовая редокс-система (GSH, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) является одним из важнейших инструментов поддержания нормального функционирования и выживания клетки [1, 5]. Данная система представляет собой тиольные группы, которые способны обратимо изменять свой редокс-статус, тем самым вызывая конформационные и каталитические перестройки белка. Ферменты-участники (глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза) сохраняют оптимальное соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, что позволяет ему выполнять свои основные функции: поддержку системы детоксикации, синтез эйкозаноидов, регуляция механизмов клеточной сигнализации (экспрессия генов, апоптоз), минимизация прооксидантного действия активных форм кислорода и азота.

Многочисленные данные показывают, что достаточные концентрации глутатиона защищают клетки от повреждений и предотвращают дегенерацию тканей при различных заболеваниях. Изменения гомеостаза GSH обнаружены при белково-энергетической недостаточности, канцерогенезе, болезнях Альцгеймера и Паркинсона, ВИЧ-инфекции, заболеваниях печени и сердца, старении, сахарном диабете, ожирении и других [10].

Поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия исключительно важно для мозга, так как высокий уровень потребления им кислорода приводит к генерации достаточно больших количеств активных форм этого вещества. В мозгу концентрация глутатиона наиболее высока в глиальных клетках коры. Существует ряд исследований, указывающих на взаимосвязь изменения концентрации восстановленного глутатиона с формированием патологий мозга. В качестве одной из таких патологий называется болезнь Альцгеймера. Данное заболевание представляет собой нейродегенеративное расстройство, которое имеет два патологических признака: нейрофибрилярные клубки и амилоидные бляшки [3]. В ряде исследований показано наличие окислительно-восстановительного дисбаланса как в начале, так и в ходе прогрессирования заболевания [6]. А уже достаточно давно известно, что β -амилоидный пептид образуется именно при высоких концентрациях активных форм кислорода. Также сообщалось о снижении

уровня восстановленного глутатиона в образцах крови и мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, в крови при этом снижалась активность глутатионпероксидазы, а в мозгу – активность глутатионтрансферазы. Была обнаружена статистическая зависимость между соотношением восстановленный/окисленный глутатион и когнитивными функциями, оцениваемыми по краткой шкале оценки психического статуса.

Кроме того, на трансгенных мышах, выведенных для моделирования болезни Альцгеймера, установлено, что соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в мозгу снижалось перед появлением амилоидных бляшек, после чего обнаруживался постоянный рост окисленного глутатиона. Было высказано предположение, что восстановленный глутатион косвенно связан с протеолизом белка-предшественника амилоида. Дело в том, что восстановленный глутатион может влиять на систему плазминоген/плазмин, которая участвует в расщеплении предшественника амилоидного пептида. Снижение уровня восстановленного глутатиона вызывает ингибирование плазминогена и накопление β -амилоида [11, 4].

Соответственно, на основании вышеизложенных фактов был сделан вывод о возможности использования показателей содержания глутатиона и соотношения форм глутатиона в крови в качестве маркера начала и прогрессирования болезни Альцгеймера.

Обнародованные в последнее время результаты исследований метаболизма опухолевых клеток продемонстрировали связь интенсивности редокс-процессов в них с этиологией, прогрессированием и лечением рака. Существует ряд причин, по которым при изучении неопластического роста особое внимание уделяется восстановленному глутатиону и связанным с ним ферментам. В первую очередь – это способность данного трипептида участвовать не только в поддержании баланса между про- и антиоксидантными процессами, но также и в процессах детоксикации и репарации [8]. Кроме этого, благодаря реакциям образования нитрозоглутатиона, и способности к взаимодействию с рядом белков, глутатион рассматривается как один из регуляторов развития опухолевых клеток и их ответа на терапию [14].

Даже этот небольшой перечень фактов объясняет существование огромного интереса к поиску средств, способных активизировать синтез глутатиона в организме. Исследователями были опробованы разные способы введения GSH: внутривенный, интраназальный, пероральный, сублингвальный, ингаляционный, транскутанный. Наиболее удобным и экономичным признан пероральный способ. Однако представленные в научных источниках данные показывают, что пероральный прием GSH не дает особых результатов из-за его активной утилизации в кишечнике в ходе γ -глутамилтрансферазной реакции. А вот прием входящих в его состав аминокислот (глицина и глутамата) усиливает синтез GSH в тканях [12]. Помимо этого, перспективными в этом плане могут оказаться аминокислоты, не являющиеся прямыми предшественниками глутатиона, а также витамины, способные влиять на развитие окислительного стресса.

Несмотря на то, что цистеин является лимитирующим компонентом в синтезе глутатиона, его прямое применение ограничивается возможностью спонтанного окисления до цистина и рисками мутагенности. Пул доступного цистеина возможно модулировать с помощью его предшественников N-ацетилцистеина (NAC) или S-аденозил-L-метионина (SAM) [7, 9]. N-ацетилцистеин при пероральном приеме легко всасывается в желудке и кишечнике, а затем в печени превращается в цистеин и используется локально для синтеза GSH или транспортируется по всему организму. Показано, что прием NAC может быть эффективным способом пополнения запасов увеличивает глутатиона у лиц с его дефицитом, вызванным инфекциями, генетическими дефектами или метаболическими нарушениями. Однако применение NAC дает побочные эффекты, такие как тошнота или расстройство желудка.

Угнетение метаболизма метионина является основным фактором, ведущим к нарушению гомеостаза глутатиона у пациентов с заболеваниями печени. SAM является метаболическим предшественником пути транссульфирования, обеспечивающего превращение гомоцистеина в цистеин. Введение SAM способствует восполнению уровня GSH, сниженного при алкогольной или неалкогольной болезни печени. При этом стоит отметить, что применение SAM не ведет к негативным последствиям в виде повышения содержания гомоцистеина.

L-серин также участвует в пути транссульфирования, где, конденсируясь с гомоцистеином, образует в итоге цистеин. В экспериментальных моделях окислительного стресса продемонстрировано, что серин сохраняет уровни GSH в тканях и ослабляет их окислительное повреждение. У мышей, содержащихся на высокожировой диете, добавление серина в питьевую воду способствовало увеличению концентрации GSH в печени и экспрессии глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатион S-трансферазы.

Цистеин является необходимым метаболическим предшественником для синтеза таурина, поэтому было высказано предположение, что прием таурина позволит сэкономить цистеин для возможного включения в GSH. Добавление таурина нормализовало уровни GSH у мышей с перегрузкой железом и повысило уровни GSH в почках и печени у крыс с гипотиреозом. Прием таурина восстанавливал активность глутатионредуктазы в печени у крыс с диабетом, тогда как активность глутатионпероксидазы оставалась неизменной.

Витамин E является жирорастворимым антиоксидантом, который защищает клеточную мембрану от окисления и поддерживает другие антиоксидантные реакции, в том числе с участием GSH. Исследования показывают, что добавки витамина E могут предотвратить окисление GSH и в конечном итоге повысить его уровень в тканях [13]. Введение витамина E способствовало повышению уровня GSH в коре головного мозга и мозжечке, сохраняло статус GSH у крыс, получавших этанол. Кроме того, добавление витамина E повышало уровень GSH в почках у здоровых и подвергшихся стрессу крыс, повышало активность глутатионпероксидазы в эритроцитах здоровых крыс, а при добавлении Se увеличивало экспрессию

глутатионпероксидазы в печени крыс. Благотворное влияние витамина Е на гомеостаз глутатиона также подтверждается клиническими исследованиями. Так, у детей с сахарным диабетом I типа, имевших пониженное содержание GSH в эритроцитах, прием витамина Е способствовал нормализации этого показателя.

С глутатионом биохимически связан и витамин С [7]. GSH активно участвует в конверсии окисленного дегидроаскорбата обратно в аскорбат, а дефицит GSH сопровождается низким уровнем аскорбата в тканях. Употребление витамина С способствует нормализации уровня GSH в печени у крыс с гомоцистеинемией. В ряде экспериментов получены и отрицательные результаты, которые исследователи объяснили окислительным стрессом, вызванным высокими дозами аскорбата. Аскорбат также комбинировали с витамином Е, поскольку эти два витамина обладают аддитивным действием против окислительного стресса. Когда аскорбат дополнялся витамином Е в течение 2 месяцев у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, активности глутатионпероксидазы были значительно выше, чем у тех, кто не принимал добавки. Более того, добавление этих двух витаминов повышало активность глутатионпероксидазы у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, у которых, как было обнаружено, снижен антиоксидантный статус. Основываясь на этих данных, аскорбат, если его использовать в безопасных и переносимых дозах, по-видимому, тормозит истощение пула GSH в условиях стресса и способствует повышению антиоксидантного статуса клеток.

Таким образом, очевидно, что GSH является интересной и многообещающей терапевтической мишенью в ситуации окислительного стресса. Учитывая низкую биодоступность перорального GSH, перспективными оказываются соединения, которые прямо или косвенно влияют на систему GSH. В список таких соединений входят аминокислоты, их предшественники, витамины, которые индивидуально либо в комбинации могут оказывать существенное влияние на гомеостаз GSH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулинский, В. И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 3. – С. 255–277.
2. Кулинский, В. И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 4. – С. 365–379.
3. Alzheimer disease / D. S. Knopman, H. Amieva, R. C. Petercen [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2021. – Vol. 7, № 1. – Art. 33.
4. Bezprozvanny, I. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease / I. Bezprozvanny, M. P. Mattson // Trends in Neurosciences. – 2018. – Vol. 31, № 9. – P. 454–463.
5. Brigelius-Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3289–3303.

6. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S. Y. Alomar [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2022. – Vol. 367. – Art. 110173.
7. Gould, R. L. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis / R. L. Gould, R. Pazdro // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1056.
8. Kennedy, L. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies / L. Kennedy [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1429.
9. Lu, S. C. Regulation of glutathione synthesis / S. C. Lu // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 42–59.
10. Lushchak, V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V. Lushchak // *Journal of Amino Acids*. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 736837.
11. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain / N. Abolhassani, J. Leon, Z. Sheng [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2017. – Vol. 161(Pt A). – P. 95–104.
12. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J. P. Richie, S. Nichenametla, W. Neidig [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 54. – P. 251–263.
13. Vitamin E: Facts Sheet for Health Professionals / National Institutes of Health. – URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/> (date of access: 29.01.2026).
14. Involvement of glutathione peroxidases in the occurrence and development of breast cancers / M. L. Zhang, H. T. Wu, W. J. Chen [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 247.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ BRCA1 И DOT1L В БОРЬБЕ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Рутковская Ж.А. Шмавгонек А.А., Дударевич А.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная группа заболеваний с различными молекулярными характеристиками, прогнозом и ответом на терапию [1]. Современная классификация РМЖ основана на экспрессии рецепторов в опухолевой ткани. Опухолевая клетка может иметь несколько типов рецепторов: рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецепторы эпидермального фактора роста (HER2) и рецепторы индекса пролиферации Ki-67. На основе этих маркеров выделяют четыре основных подтипа РМЖ:

- Люминальный А: гормонозависимый рак (HR+). Опухоль экспрессирует ER и/или PR, ее рост стимулируется женскими половыми гормонами.