

УДК: [616.98:578.834.1]-008.9:577.112.37  
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.2-70.24>

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА ПРИ COVID-19

<sup>1,2</sup>И.Е. МЕРЕУЦЭ, др. хаб. мед. наук, проф., <sup>1</sup>Ф.А. СТРУТИНСКИЙ, др. хаб. биол. наук, доцент,  
<sup>2</sup>Н.И. БОДРУГ, др. хаб. мед. наук, проф., <sup>1</sup>Л.Д. ПОЛЯКОВА, др. биол. наук,  
<sup>1</sup>В.Ф. КАРАУШ, др. биол. наук, <sup>1</sup>А.Я. ЧЕБОТАРЬ, науч. сотр.

<sup>1</sup>Институт Физиологии и санокреатологии,

<sup>2</sup>Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану  
*e-mail: ion.mereuta@usmf.md*

### Резюме.

В работе приведены результаты исследований по влиянию коронавирусной инфекции на метаболизм глутатиона и серосодержащих аминокислот у пациентов с COVID-19. Поражение легочной системы вирусом COVID-19 сопровождается гипоксией, которая провоцирует повышенное выведение цистина с мочой, что может служить причиной напряжения в метаболизме серосодержащих аминокислот и глутатиона. Расширены представления о механизмах влияния вируса COVID-19 на метаболические процессы в организме.

**Ключевые слова:** метаболизм, глутатион, аминокислоты, цистеин, цистин, метионин, коронавирус, COVID-19.

### Rezumat. Particularitățile metabolismului glutationului în infecția COVID-19.

În lucrare sunt prezentate rezultatele studiilor privind influența infecției cu coronavirus asupra metabolismului glutationului și aminoacizilor ce conțin sulf la pacienții cu COVID-19. Afectarea sistemului pulmonar de către virusul COVID-19 este însoțită de hipoxie, care provoacă excreție sporită de cistină prin urină, care poate fi cauza stresului în metabolismul aminoacizilor ce conțin sulf și al glutationului. Sunt extinse mecanismele influenței virusului COVID-19 asupra proceselor metabolice din organism.

**Cuvinte-cheie:** metabolism, glutation, aminoacizi, cisteină, cistină, metionină, coronavirus, COVID-19.

### Summary. Peculiarities of glutathione metabolism in COVID-19.

The article presents the results of studies on the effect of coronavirus infection on the metabolism of glutathione and sulfur-containing amino acids in patients with COVID-19. The defeat of the pulmonary system by the COVID-19 virus is accompanied by hypoxia, which provokes an increased excretion of cystine in the urine, which can cause tension in the metabolism of sulfur-containing amino acids and glutathione. The understanding of the mechanisms of influence of the COVID-19 virus on metabolic processes in the body has been expanded.

**Key-words:** metabolism, glutathione, amino acids, cysteine, cystine, methionine, coronavirus, COVID-19.

**Введение.** Известно, что глутатион представляет собой трипептид, природный антиоксидант, синтезирующийся в организме при условии поступления с пищей (как правило, растительного происхождения) его аминокислот – предшественников (цистеина, глицина и глутаминовой кислоты). Поддержание высоких концентраций восстановленного глутатиона в большинстве типов клеток подчеркивает его жизненно важную роль в организме. Глутатион защищает органы и ткани от повреждения окислительным стрессом, подавляет репликацию различных вирусов, вовлечен в регуляцию клеточного иммунитета, регулирует синтез и восстановление А, С и Д, участвует в контроле процессов клеточной пролиферации и апоптоза, а также многих других биологических процессах [4].

Многочисленные литературные источники [6, 7, 8] отмечают тот факт, что окислительный стресс и потенцируемое им воспаление состав-

ляют основу патогенеза различных хронических заболеваний, отягощающих течение коронавирусной инфекции COVID-19 (сахарный диабет, тяжелые формы ожирения, бронхолегочные болезни, сердечно-сосудистые заболевания, рак, болезни почек и печени). Причиной окислительного стресса является нарушение баланса в системе редокс-гомеостаза, характеризующегося избыточной продукцией реактивных форм кислорода и недостаточной активностью системы антиоксидантной защиты.

Среди всех потенциальных антиоксидантов в организме именно глутатион обеспечивает устойчивые условия для эффективного функционирования антиоксидантной системы и его дефицит может быть причиной нарушений различных органов и систем. В последнее время, многие специалисты высказывают мнение, что дефицит глутатиона является наиболее вероятным объяснением отягощающего влияния факторов риска

на клиническое течение инфекции COVID-19 [4, 6, 7]. Дефицит эндогенного глутатиона сопровождается многие хронические заболевания, ухудшающие прогноз COVID-19. Снижение уровня глутатиона у таких пациентов уже само по себе сопровождается окислительным стрессом, тем самым, потенцируя воспалительные изменения в легких, что в конечном итоге, приводит к развитию острого респираторного дистрессиндрома, полиорганной недостаточности и витальному исходу.

Полоников А. [4], на основании собственных наблюдений пациентов COVID-19, пришел к выводу, что причиной тяжелых проявлений и смерти больных является эндогенный дефицит глутатиона.

Следует отметить, что эндогенный дефицит глутатиона является характерной особенностью людей пожилого возраста. Исследования на людях и животных указывают на то, что уровень эндогенного глутатиона прогрессивно снижается с возрастом, что делает клетки пожилых людей более восприимчивыми, чем у молодых, к окислительному повреждению, вызванному различными факторами окружающей среды, включая вирусные инфекции [4].

Многочисленные зарубежные публикации указывают на то, что поддержание глутатиона на высоком уровне обеспечивает надежную неспецифическую противовирусную защиту вне зависимости от вида вируса и демонстрирует иммуномодулирующие свойства. Есть доказательства того, что глутатион ингибирует репликацию различных типов вирусов на разных этапах их жизненного цикла, тем самым, снижая вирусную нагрузку на организм и предотвращая массивный выброс воспалительных клеток в легких, в том числе и благодаря собственным противовоспалительным свойствам глутатиона.

Есть гипотеза, что вирус SARS-CoV-2 представляет опасность только для людей с эндогенным дефицитом глутатиона, независимо от того, что стало причиной дефицита – старение

организма, хронические болезни или другие факторы [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния коронавирусной инфекции на обмен глутатиона, цистеина, глицина, глутаминовой кислоты и метионина у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы.** Анализ содержания окисленного глутатиона, цистеина, глицина, глутаминовой кислоты и метионина в эритроцитах крови пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осуществляли на анализаторе аминокислот AAA-339M методом ионообменной хроматографии [2]. Полученные результаты обработаны статистически по методу Стьюдента.

**Результаты и их обсуждения.** В настоящее время в отношении более чем 60 заболеваний выявлена патогенетическая связь с окислительным стрессом. Болезни инфекционного характера и большинство патологий метаболического синдрома сопровождаются массивным образованием свободных радикалов [1].

Принимая во внимание значимость глутатиона в формировании антиоксидантного потенциала организма и поддержании функционального тонуса иммунной системы в активном состоянии, нами было изучено влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на метаболизм глутатиона. Чтобы раскрыть метаболизма глутатиона и его составных компонентов (цистеин, глицин и глутаминовая кислота), следует обратиться к их биохимическим особенностям и факторам, влияющим на обменные процессы. С биохимической точки зрения, особую актуальность представляет цистеин, поскольку он является носителем (-SH-) сульфгидрильной группы, которая играет разнообразную функцию в организме и в частности является мишенью для улавливания свободных радикалов и токсических метаболитов. Эти особенности молекулы цистеина делают её активным центром по защите клеточных структур от избытка свободных радикалов, формируют антиоксидант-

Таблица 1

**Показатели метаболизма глутатиона в эритроцитах крови у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (мкМ/100мг)**

| Аминокислоты         | Уровень окисленного глутатиона |            |             |
|----------------------|--------------------------------|------------|-------------|
|                      | 49,40±23,57                    | 50,95±2,19 | 52,50±19,00 |
| Цистеин              | 2,30±0,63                      | 2,34±0,05  | 2,38±0,44   |
| Глицин               | 38,82±8,94                     | 38,06±1,07 | 37,30±6,33  |
| Глутаминовая кислота | 20,76±5,49                     | 19,16±2,20 | 17,57±5,73  |
| Метионин             | 1,55±0,43                      | 1,52±0,04  | 1,49±0,29   |

ный потенциал организма и выполняют важную детоксификационную функцию.

Глутатион, благодаря своей способности борьбы со свободными радикалами, играет также важную роль в поддержании иммунной системы в активном состоянии. Активность иммунной системы зависит от состояния Т-лимфоцитов, которые первыми распознают чужеродных для организма токсических агентов по принципу «свой-чужой» и передают полный набор этой информации другим структурам иммунной системы для выработки соответствующих антител. Насколько быстро они выявят чужеродных агентов и насколько полно и объективно будет считана с них информация и передана последующим структурам иммунной системы для принятия мер, зависит от состояния рецепторов Т-лимфоцитов, насколько они чисты от свободных радикалов. И здесь ведущая роль отводится глутатиону. К тому же в синтезе Т-лимфоцитов принимает участие цистеин и является его незаменимым компонентом.

Глутатион участвует в многочисленных биохимических процессах организма, в частности борется с мутагенными явлениями. Отмеченная значимость глутатиона обязывает обратить внимание на его метаболизм с целью его поддержания в оптимальных лимитах. О влиянии коронавирусной инфекции COVID-19 на состояние метаболизма глутатиона и его составных компонентов, судили по показателям эритроцитов пациентов болеющих COVID-19. Результаты исследований представлены в *таблице 1*.

Приведенные в таблице результаты отражают особенности метаболизма глутатиона при коронавирусной инфекции. Прежде всего, следует отметить высокий уровень окисленного глутатиона, который колеблется от  $49,40 \pm 23,57$  до  $52,50 \pm 19,00$  мкМ/100мг, что свидетельствует об интенсивных антиоксидантных процессах в организме. Сложившаяся ситуация обусловлена высокой концентрацией свободных радикалов, которые являются следствием деятельности вируса COVID-19 и активное противостояние им имеющихся резервов глутатиона.

Глутатион существует в организме в двух формах: окисленной (неактивной) и восстановленной (активной). Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10/1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса. При избыточной продукции свободных радикалов наблюдается резкое истощение запасов восстановленного глутатиона. Наличие достаточной кон-

центрации восстановленного глутатиона является важным фактором выживания клеток в условиях оксидантного стресса [1].

Аминокислоты цистеин, глицин и глутаминовая кислота, которые составляют основу глутатиона, отвечают за его синтез и восстановление. Аминокислоты входящие в состав глутатиона относятся к заменимым, однако их реакция на метаболические процессы проявляется по-разному. С увеличением уровня окисленного глутатиона возрастает концентрация, а следовательно, и потребность в цистеине с  $2,30 \pm 0,63$  до  $2,38 \pm 0,44$  мкМ/100мг. Это демонстрирует тот факт, что с возрастанием окисленного глутатиона возрастает потребность в цистеине как единственному носителю (-SH-) сульфгидрильной группы. То есть между этими показателями наблюдаем положительную корреляцию – с возрастанием окисленного глутатиона возрастает концентрация цистеина. Сульфгидрильная группа является основным активным центром глутатиона в реализации антиоксидантного и детоксикационного действия – используется как донор электрона в антиоксидантных реакциях [3].

Интенсивная работа глутатиона по нейтрализации свободных радикалов и токсических продуктов метаболизма, нуждается в повышенных количествах цистеина, в первую очередь, для синтеза и репаративных процессов собственной молекулы. Клетки пораженные вирусом, для собственной безопасности вынуждены синтезировать повышенное количество глутатиона, что также увеличивает потребность в цистеине.

Как источник сульфгидрильной группы, в цистеине, нуждаются и целый ряд других метаболических реакций. В связи с этим, вопрос обеспечения организма в цистеине приобретает особую актуальность.

Обратная корреляция наблюдается между уровнем окисленного глутатиона и концентрацией глицина и глутаминовой кислоты. Так, с возрастанием окисленного глутатиона количество глицина снижается с  $38,82 \pm 8,94$  до  $37,30 \pm 6,33$  мкМ/100мг, а глутаминовой кислоты с  $20,76 \pm 5,49$  до  $17,57 \pm 5,73$  мкМ/100мг.

Неодинаковая роль аминокислот входящих в состав глутатиона, обязывает рассмотреть вопрос об источниках их покрытия и в первую очередь цистеина, потребность которого возрастает по мере роста окисленного глутатиона. Анализ полученных данных, дает основания заключить, что на обмен серосодержащих аминокислот и глутатио-

на оказывают влияние их уровень поступления с принимаемой диетой, а также особенностями метаболизма, обусловленными влиянием коронавирусной инфекцией COVID-19.

Результаты анализа, приведенные в таблице, демонстрируют, что с возрастанием уровня окисленного глутатиона и возрастания потребности в цистеине, снижается концентрация метионина с  $1,55 \pm 0,43$  до  $1,49 \pm 0,29$  мкМ/100 мг. Таким образом, становится очевидным, что повышенная потребность в цистеине компенсируется за счет метионина, которая является серосодержащей и незаменимой аминокислотой. Использование метионина в качестве источника (-SH-) сульфгидрильной группы, возможно, с биохимической точки зрения, однако является довольно затратным исключительно, к тому же это может создать дополнительный дефицит метионина. Получение цистеина из метионина требует долгого превращения при условии достаточного количества витаминов группы В и специализированных ферментов. На скорость этого процесса оказывает влияние состояние метаболизма, наличие сопутствующих заболеваний, в том числе болезни печени.

Сам цистеин относится к группе заменимых аминокислот и может быть синтезирован более эффективным путем через восстановление цистина. Следовательно, следующим более простым, путем получения цистеина в организме является восстановления молекулы цистина путем присоединения двух атомов водорода. При этом из одной молекулы цистина образуется две молекулы цистеина, однако как демонстрируют полученные данные этот вариант не является доминирующим, поскольку в метаболизм глутатиона вовлекается метионин [5]. Заменимые аминокислоты поэтому и называют заменимыми, потому что принято считать, что не существует дефицита с их поступлением с продуктами питания и синтеза в организме путем переаминирования. Недостаток цистина и цистеина в организме возникает очень редко ввиду его достаточной естественной выработки в организме и способности взаимозаменяемости. С возрастом (старше 60 лет), при интенсивных физических нагрузках и патологиях, концентрация глутатиона, цистина, цистеина и метионина снижается, а их дефицит приводит к снижению защитных свойств иммунной системы и повышенной восприимчивости к различным инфекциям, что требует дополнительного поступления. Бытующее мнение, что заменимые аминокислоты не могут создавать

проблемы в метаболических процессах, не совсем оправдано. Имеются доказательства [3] что образование глутатиона в печени тесно связано с питанием, особенно с содержанием в диете цистеина. Уровень глутатиона в печени уменьшается почти в 2 раза при голодании и восстанавливается после еды.

Этот факт обязывает обратить особое внимание на сбалансированность принимаемого рациона и обеспеченность его серосодержащими аминокислотами, и в первую очередь цистеином, цистином и метионином, особенно в период пандемии COVID-19. Лучшими источниками серосодержащими аминокислотами для синтеза глутатиона являются: рыба (особенно лосось), соя, овес и овсяные хлопья, пшеница, чеснок, лук, яйца, орех, мука, свинина, курица, кукурузная мука, сладкий перец, брокколи, брюссельская капуста.

С точки зрения опасности неконтролируемого развития свободнорадикальных процессов, нужно стремиться избегать истощения глутатиона и цистеина, их предшественников – метионина и цистина, и всего пула антиоксидантов, функционирующих в составе физиологической антиоксидантной системы организма.

Особенности метаболизма глутатиона обусловлены характером воздействия вируса COVID-19 на организм, когда быстро и оперативно возникает потребность в больших количествах глутатиона и его предшественников.

Как свидетельствуют полученные данные, окислительный стресс приводит к существенному накоплению окисленного глутатиона в организме и его выбросу в кровь.

Повышенное содержание окисленного глутатиона в плазме крови, в свою очередь, может вызвать окисление тиоловых групп белков плазмы и белков базолатеральных мембран клеток ткани и их активацию [8].

В связи с этим, особое биологическое значение приобретает процесс катаболизации и удаления из циркуляции крови окисленного глутатиона при его чрезмерной аккумуляции. Помимо участия почек и поджелудочной железы предполагается регуляция уровней окисленного и восстановленного глутатиона путем тиосульфидного обмена с цистеином [3]. Не исключено, что напряжение в метаболизме глутатиона, возможно, кроется в специфике и агрессивности воздействию коронавируса в первую очередь, на легочную систему. Поражение легочной системы вирусом COVID-19 вызывает явление гипоксии или аноксемии в организме, которое сопровождается недостатком

кислорода в крови пациентов. Гипоксия в свою очередь является причиной аминокислотурии, которая сопровождается повышенным выделением цистина с мочой, что может служить источником его дефицита в организме для образования цистеина. При тяжелых случаях с мочой может выделяться до 2 граммов цистина в сутки [5]. Источником цистина в моче при цистинурии является не пищевой цистин (поступающей с пищей), а цистин, образующийся из других серосодержащих аминокислот – цистеина и метионина, что может служить еще одним очагом напряжения в обменных процессах глутатиона.

Интенсивное участие (-SH-) сульфгидрильной группы в антиоксидантных и детоксикационных процессах приводит к повышенной экскреции из организма продуктов распада цистеина, что также может провоцировать его дефицит в организме.

Выявленные особенности влияния коронавируса COVID-19 на метаболизм глутатиона и цистеина могут служить причиной осложнений в почках и печени, как во время болезни, так и проявиться в последующий период в виде побочных эффектов.

Активное участие глутатиона в нейтрализации оксидативного стресса вызванного коронавирусной инфекцией, увеличивает его объем в катаболических процессах. В условиях низкой физической нагрузки, 80-90% глутатиона захватывается и расщепляется почками вследствие высокой активности в них гамма-глутамилтранспептидазы, что служит источником повышенного накопления в них цистина [3].

Избыточное выделение цистина с мочой сопровождается еще одним негативным явлением. Имеется в виду, тот факт, что цистин плохо растворяется в воде и при несвоевременном удалении выпадает в осадок и служит источником образования цистиновых камней в почках, мочевом пузыре и мочеточниках [5].

Образование осадков и цистиновых образований может служить причиной воспалительных и других патологических процессах в почках и мочевом пузыре.

Избыточное использование незаменимой аминокислоты метионина для образования цистеина может обострить её дефицит, что негативно проявится в целом ряде биохимических процессах, в том числе и на работе печени, где она играет важную роль. Поскольку печень является метаболически активным органом, детоксикационной «лабораторией» организма и основным местом синтеза белков, в том числе глутатиона, липопротеинов и других важных

веществ, где протекает множество окислительно-восстановительных реакций, оксидативный стресс сопровождает практически любую патологию, становясь одним из основных факторов нарушения ее функции. Печень обеспечивает около 90% всего циркулирующего глутатиона в плазме крови.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили изучить особенности влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на метаболизм глутатиона – главного компонента антиоксидантной системы организма. Полученные сведения дают основание более обоснованно, подойти к организации профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий при коронавирусной инфекции COVID-19.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие заключения.

1. Высокий уровень окисленного глутатиона ( $49,40 \pm 23,57 - 52,50 \pm 19,00$  мкМ/100мг), у пациентов с вирусом COVID-19, демонстрирует, что коронавирусная инфекция является источником чрезмерного оксидативного стресса, который порождает нарушение баланса окислительных и восстановительных реакций в организме, в сторону избыточного образования свободных радикалов, которые являются сильными окислителями способные повреждать жизненно важные органы и физиологические системы человека.

2. С увеличением окисленного глутатиона с  $49,40 \pm 23,57$  до  $52,50 \pm 19,00$  мкМ/100мг, концентрация цистеина возрастает с  $2,30 \pm 0,63$  до  $2,38 \pm 0,44$  мкМ/100 мг, количество глицина снижается с  $38,82 \pm 8,94$  до  $37,30 \pm 6,33$  мкМ/100мг, глутаминовой кислоты с  $20,76 \pm 5,49$  до  $17,57 \pm 5,73$  мкМ/100мг, а метионина с  $1,55 \pm 0,43$  до  $1,49 \pm 0,29$  мкМ/100мг.

3. Выявлена взаимозависимость между цистеином и метионином в метаболизме глутатиона, в период коронавирусной инфекции. С увеличением цистеина в эритроцитах с  $2,30 \pm 0,63$  до  $2,38 \pm 0,44$  мкМ/100мг, концентрация метионина снижается с  $1,55 \pm 0,43$  до  $1,49 \pm 0,29$  мкМ/100 мг, что указывает на то, что потребность организма в цистеине частично покрывается за счет метионина.

4. Установлена взаимосвязь между обменом глутатиона и серусодержащих аминокислот цистеином и метионином при COVID-19, что обязывает обеспечить их оптимальный уровень в принимаемой диете, в период пандемии.

5. Для снижения нагрузки на глутатион и активацию иммунной системы, особое внимание

следует уделить обеспеченности рациона питания витаминами в том числе С и Е которые проявляют иммуномодулирующие свойства и активируют Т-лимфоциты.

6. Активно использовать нутрицевтики и биологически активные добавки с антивирусной и иммуностимулирующей активностью, обладающие повышенной антиоксидантной способностью и обеспечивающие адекватный уровень глутатиона.

7. Из особенностей влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на метаболические процессы следует выделить следующие:

а) поражение легочной системы вызывает гипоксию, которая провоцирует повышенное выделение цистина с мочой;

б) цистин плохо растворяется в воде и при несвоевременном удалении выпадает в осадок,-

может служить источником образования цистинových камней в почках, а также в мочевом пузыре и стать причиной воспалительных процессов и других патологий в этих органах;

в) нейтрализация и катаболизация из циркуляции крови окисленного глутатиона, на 80-90% осуществляется почками, что является еще одним источником чрезмерной аккумуляции в них цистина;

г) чрезмерное удаление цистина из циркуляции организма создает напряжение в процессах синтеза цистеина и вовлечение в его образование незаменимой аминокислоты метионина;

8. Дефицит цистеина при SARS-CoV-2 может стать лимитирующим фактором в формировании антиоксидантного потенциала организма и поддержании иммунной системы в активном состоянии, что негативно отразится на здоровье пациентов.

#### Литература.

1. Бабак О.Я. *Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения.* //Здоровье Украины. №1, 2015, с. 32-37.

2. Гараева С.Н., Редкозубова Г.В., Постолати Г.В. *Аминокислоты в живом организме.* Кишинев, 2009. 550 с.

3. Мазо В.К. *Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта.* URL: <http://gastroportal.ru>

4. Полоников А. *Эндогенная недостаточность глутатиона как наиболее вероятная причина серьезных манифестаций и смерти пациентов с COVID-19.* URL: <https://stopcovid19.com.ru>.

5. Фердман Д.Л. *Биохимия.* Высшая школа. М., 1962, с. 615.

6. Ghezzi P. *Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung.* //Int J Gen Med. 2011 Jan 25, 4.105-13.

7. Pficht E.R., Timerman A.P., Lykens M.G., Merola A.J. *Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome.* //Chest. 1991 Nov, 100 (5): 1397-403.

8. Ziegler D.M. *Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation.* //Annu. Rev. Biochem. Vol. 54, 1985. p. 305-329.