

Роль глутатіону в антиоксидантному захисті печінки

Печінка – це орган, на який найбільше впливає сучасний спосіб життя людини. Неправильне харчування, надмірне вживання шкідливої їжі з підвищеним вмістом трансжирів, консервантів, алкоголю, тютюнопаління, порушення режиму роботи та відпочинку, дефіцит або повна відсутність фізичного навантаження, значне погіршення екологічної ситуації, стрес, надмірне та/або нерациональне застосування медикаментів – усі ці фактори негативно впливають на роботу печінки. Безперервне токсичне навантаження на печінку призводить до порушення її функції, що викликає незворотні морфологічні зміни. Крім того, результати нещодавніх досліджень підтверджують складний патогенетичний зв'язок метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), від якої страждає близько 1/4 населення світу. Крім того, високий ризик розвитку патології печінки мають люди з обтяженим сімейним анамнезом. Тому у сучасних умовах проблема ефективної протекції печінки є надзвичайно актуальною, що зумовлює високий інтерес науковців до лікарських речовин гепатотропної дії.

Оксидативний стрес при ураженнях печінки

Негативний вплив ксенобіотиків та ендогенних токсинів на печінку провокує виникнення оксидативного стресу – універсального процесу пошкодження клітинних мембран та мембран органел. Оксидативний стрес також регулює гомеостаз у різних фізіологічних умовах з метою збереження балансу між процесами регенерації та апоптозу (Н.В. Харченко, 2014). Тому для коректної інтерпретації оксидативного стресу як фізіологічного механізму адаптації чи патологічного стану слід враховувати інтенсивність цього процесу.

Вперше термін «оксидативний стрес» був запропонований Гельмутом Зісом у 1991 р. При хронічних захворюваннях печінки (НАЖХП, алкоголь-індукованому стеатогепатиті, вірусному чи токсичному ураженні печінки) цей процес призводить до накопичення активних форм кисню, які є потужними окисниками та здатні пошкоджувати фосfolіпідні мембрани гепатоцитів, нуклеїнові кислоти, ферменти тощо. Активізація каскаду вільнорадикального та перекисного окиснення ліпідів та білків призводить до утворення агресивних продуктів окиснення, виснаження антиоксидантного резерву печінки, порушення її дезінтоксикаційної функції та значного пошкодження тканини печінки з подальшим запуском запальних реакцій, що призводить до морфологічного видозмінення органа.

Таким чином, оксидативний стрес – це зсув співвідношення прооксиданти/антиоксиданти вліво.

Прооксиданти

Супероксидний аніон-радикал (O_2^-) – це одна з активних форм кисню, виділяється при різних умовах: при гіпоксії на тлі фізичного навантаження у дихальному ланцюгу мітохондрій як проміжний продукт при окисненні катехоламінів; у детоксикаційній системі печінки, де O_2^- генерується на цитохромі P₄₅₀; при розкладанні аденілових нуклеотидів у реакції гіпоксантиноксидази; у неферментативних реакціях розкладу пероксидів металами змінної валентності; при метаболізмі арахідонової кислоти тощо (А.П. Бурлака, 2014). Тривала і надмірна генерація O_2^- призводить до порушення окисного метаболізму та запуску каскаду вільнорадикальних реакцій. Слід зазначити, що O_2^- має короткий період напівжиття, тому ця молекула швидко перетворюється на H_2O_2 (S.I. Liochev, 2007). Надалі каскад утворення активних форм кисню супроводжується виділенням найбільш активного ОН-радикала, який і призводить до деградації ДНК, білків, ініціює реакції перекисного окиснення ліпідів. Взаємодія O_2^- та NO призводить до утворення пероксинітриду, який є не менш потужним окисником.

Збільшення кількості O_2^- слід розглядати як предиктор розвитку вільнорадикальних порушень через його властивість активувати синтез інших активних форм кисню.

До прооксидантів, окрім активних форм кисню, також належать метали змінної валентності, субстрати для окиснення, пероксили ліпідів та інші чинники (фізичні, хімічні, вербальні), які можуть індукувати стрес.

Першою мішенню оксидативного стресу є фосfolіпідні мембрани гепатоцитів. Порушення цілості захисної оболонки призводить до підвищення її проникності для вірусів, ксенобіотиків та інших токсинів, видозмінення рецепторного апарату, розладу процесів трансмембранного транспорту. Наслідком проникнення вільних радикалів всередину клітини стає пошкодження ДНК, мітохондрій, що супроводжується зниженням трансмембранного потенціалу та прискоренням вивільнення факторів апоптозу. Масова загибель гепатоцитів сприяє запуску каскаду запальної реакції, що є пусковим фактором фіброгенезу. Слід зазначити, що пошкодження ДНК гепатоцитів вільними радикалами є одним з можливих механізмів канцерогенезу у печінці. Таким чином, оксидативний

стрес є однією зі складових патогенезу таких патоморфологічних станів печінки, як стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз і навіть гепатоцелюлярна карцинома.

Антиоксиданти

Виділяють ферментативні та неферментативні антиоксиданти. До першої групи антиоксидантів належать ферменти супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, які забезпечують поступове знешкодження активних форм кисню за рахунок двоступеневої реакції. Ці механізми є генетично запрограмованими, проте для їх адекватного перебігу необхідними є неферментативні антиоксиданти: токофероли, каротиноїди, флавоноїди, антоціани, меланіни, тіоли, аскорбінова кислота тощо.

Глутатіон – молекула з антиоксидантними властивостями

Важливу роль у забезпеченні внутрішньоклітинного гомеостазу відіграє тіол-сульфідний (SH) обмін. В основі тіол-опосередкованого окисно-відновного редокс-контролю лежить здатність тіольних груп змінювати свій редокс-потенціал. Таку властивість має глутатіон.

Глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-глїцин) – це біологічно активний трипептид, який виявляють в усіх клітинах організму, він є головним внутрішньоклітинним антиоксидантом. Складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та глїцину. Молекула існує у двох формах: відновленій (GSH) та окисненій (GSSG). Завдяки тому, що GSH менше піддається окисненню, ніж цистеїн, трипептид є найбільш підходящою молекулою для підтримки внутрішньоклітинного редокс-потенціалу (балансу між реакціями окиснення та відновлення).

У нормі в людському організмі більша частина глутатіону перебуває у відновленій формі, а частка GSSG не перевищує 1%. Близько 85-90% GSH міститься в цитозолі клітини. Саме співвідношення GSH/GSSG є визначальним фактором для нормального функціонування клітини. Від внутрішньоклітинної концентрації GSH залежить активність глутатіонпероксидази – основного ферменту, який захищає клітину від оксидативного стресу та впливає на швидкість утилізації активних форм кисню. Зниження кількості GSH є індикатором порушення редокс-статусу та зменшує стійкість клітини до оксидативного пошкодження.

Функції GSH:

- GSH є коферментом низки ферментів, необхідних для підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу та детоксикації пероксидів (відбувається за участю глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази);
- регулює редокс-залежний сигналінг клітини та активність транскрипційних факторів;
- виконує протекторну функцію у механізмах апоптозу (високий рівень GSH перешкоджає Fas-індукованому апоптозу і, навпаки, зниження рівня GSH асоційоване з появою сигналів розвитку апоптозу);
- бере участь у підтримці редокс-гомеостазу мітохондріального матриксу, тим самим захищаючи ДНК та білки мітохондрій від пошкоджувальної дії активних форм кисню;
- виступає як агент, за рахунок якого відбувається відновлення окисненого глутаредоксину;
- бере участь у підтримці аскорбат-глутатіонового циклу, пов'язаного з нейтралізацією перекису водню (за рахунок відновлення аскорбінової кислоти за допомогою ферменту дегідроаскорбатредуктази).

GSH є «пасткою» для вільних радикалів, за рахунок чого реалізується антиоксидантний потенціал глутатіону. Антиоксидантні властивості GSH зумовлені його здатністю до хімічної взаємодії з синглетними формами кисню, супероксидом, радикалами гідроксилу чи безпосереднього

руйнування вільних радикалів, а також завдяки стабілізації структури мембран.

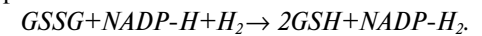
Багато білків у своєму складі містять залишки цистеїну, які при певних умовах можуть піддаватися посттрансляційному окисненню та пошкодженню структури. GSH має здатність до зв'язування цих залишків за рахунок утворення дисульфідних зв'язків (білок-SSG) та дозволяє захистити білок від оксидативного стресу. Цей процес отримав назву S-глутатіонування. У нормальних умовах зв'язок білок-SSG є короткотривалим і зворотним. Зворотність процесів окиснення залишків цистеїну має велике значення у нормальному функціонуванні білків та їх здатності брати участь у каскадах передачі сигналів. Відновлення залишків цистеїну відбувається за допомогою GSH. Накопичення залишків цистеїну у клітині та зниження рівня GSH асоційовані з порушенням функціонування внутрішньоклітинних білків.

Деструктивному впливу оксидативного стресу також перешкоджає фермент глутатіонтрансфераза, який виявляє високу активність у відношенні продуктів перекисного окиснення ДНК та ліпідів. Глутатіонтрансфераза також каталізує реакції зв'язування GSH з різними токсичними речовинами екзогенного та ендогенного походження.

GSH є донором атомів водню у багатьох життєво важливих реакціях:



Зворотна реакція каталізується ферментом глутатіонтрансферазою:



Таким чином, до глутатіонової антиоксидантної системи входять власне GSH, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та NADP-H.

Роль глутатіону й адеметіоніну у захисті печінки

Таким чином, основний захист печінки від оксидативного стресу відбувається за допомогою GSH. Медикаментозна підтримка високого рівня глутатіону є важливим аспектом лікування пацієнтів із захворюваннями печінки різного генезу. Для досягнення цієї мети використовуються як попередники глутатіону (наприклад, адеметіонін), так і засоби, які містять вже готовий глутатіон (Гепавал®).

Адеметіонін, як попередник однієї з трьох амінокислот, що входять до складу глутатіону, бере участь у багатьох біохімічних реакціях організму, у тому числі трансметилування, у результаті якого утворюється S-аденозилгомоцистеїн, а потім – гомоцистеїн. Подальше перетворення гомоцистеїну відбувається декількома шляхами: відновлення гомоцистеїну до метіоніну за допомогою ферменту метіонінсинтази (при наявності вітаміну B₁₂); утворення цистатіоніну та цистеїну – попередника глутатіону – за допомогою ферментів цистатіонін-β-синтази і піридоксальфосфату. В умовах дефіциту вітамінів чи ферментів порушується перетворення гомоцистеїну, що призводить до накопичення амінокислоти у крові та міжклітинній рідині, а це має негативний вплив на організм людини. Гомоцистеїн здатний індукувати каскад запальних реакцій, має негативний вплив на судинний тонус, ліпідний обмін та функцію коагуляційної системи. Гіпергомоцистеїнемія призводить до зниження синтезу мукополісахаридів, які активують плазмову ліпопротеїніліпазу, внаслідок чого підвищується концентрація ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності і розвивається НАЖХП. Цей аспект обміну адеметіоніну слід враховувати при лікуванні пацієнтів.

До складу засобу Гепавал® входить готовий глутатіон, який не потребує подальшого біохімічного перетворення. Застосування капсул Гепавал® рекомендоване при порушенні функції печінки різного генезу, що супроводжується накопиченням вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення, при інтенсивних фізичних навантаженнях, порушенні функціональної активності антиоксидантної системи на тлі старіння організму, при недостатньому надходженні природних антиоксидантів з їжею, надмірному вживанні вуглеводів та жирів при зменшенні їхнього використання, негативній дії фізичних факторів. Розчин для ін'єкцій Гепавал® застосовується для профілактики нейропатій, індукованих хіміотерапією цисплатином або іншими подібними речовинами. Також глутатіон призначають в разі реакцій гепатотоксичності, механізмами розвитку яких можуть бути етиловий, медикаментозний чи патогенетично зумовлений гепатотоксикоз, пов'язаний з порушеннями механізмів детоксикації.

Підготувала Ілона Цюпа



ГЕПАВАЛ®

L-глутатіон

**АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ
І ПОТУЖНА
ДЕТОКСИКАЦІЙНА ДІЯ**

NEW



ГЕПАВАЛ® капсули. Склад: 1 капсула містить основна речовина: L-глутатіон редукований – 250 мг. **Рекомендації щодо застосування:** • при порушеннях функції печінки різного походження внаслідок накопичення вільних радикалів і перекисних сполук, проявів токсичної дії і неконтрольованого вживання лікарських засобів, отруєннях токсичними елементами, пестицидами, алкоголем, фотохімічними продуктами смогу; • при підвищених фізичних навантаженнях, зниженні функціональної активності антиоксидантної системи внаслідок старіння організму; • в зимово-весняний період при збідненні раціону харчування антиоксидантами (токоферолами, біофлавоноїдами, убіхіноном), а також при надмірному споживанні жирів і вуглеводів з одночасним зменшенням їх витрат; • внаслідок дії несприятливих фізичних факторів (радіаційне, електромагнітне та ультрафіолетове випромінювання). **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим незалежно від прийому їжі профілактично по 1-2 капсули. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації, Висновок № 05.03.02-04. **Виробник:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Не є лікарським засобом.

ГЕПАВАЛ® флакони для ін'єкцій. Склад: 1 флакон містить глутатіону натрію 643 мг, що еквівалентно 600 мг глутатіону. **Лікарська форма:** порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** антидоти. Код АТХ V03A B32. **Показання:** профілактика невропатії, індукованої хіміотерапією цисплатином або іншими подібними речовинами. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози:** при найтяжчому ступені ураження: 600–1200 мг (1–2 флакони) на добу шляхом внутрішньом'язового або повільного внутрішньовенного введення. При середньому ступені ураження: застосовують половину зазначеної вище дози. **Побічні реакції:** у рідкісних випадках можливий розвиток нудоти, блювання, головного болю, а також висипань на шкірі. Дані реакції зазвичай зникають після припинення терапії. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/15587/01/01 **Виробник:** ЛАБОРАТОРІО ІТАЛЬЯНО БІОХІМІКО ФАРМАЦЕУТИКО ЛІСАФАРМА С.П.А.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Валартін Фарма», м. Київ, вул. Котельникова, 1, оф.96, тел.(044) 454-72-92. Інформація призначена для медичних установ і лікарів для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.