



О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, кафедра внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Глутатион в нормі і при патології: біологічна роль і можливості клінічного застосування

Глутатион – природний антиоксидант організму людини з найменшою молекулярною масою, але потужним відновлювальним і детоксикаційним потенціалом.

Синтез глутатиону неперервно відбувається практично в усіх клітинах для підтримки окислювально-відновлювального балансу. Для такого метаболічно активного і багатфункціонального органу, як печінка, забезпечення адекватного рівня глутатиону є життєво важливим, тому активно вивчається роль системи глутатиону при захворюваннях печінки різної етіології. В даному огляді обґрунтовано призначення замінювальної терапії глутатионом при його дефіциті в організмі і розглянуто доказову базу практичного застосування цієї молекули.



Окислювальний стрес і його значення при захворюваннях печінки

В останні роки в наукових медичних публікаціях все частіше зустрічається термін «окислювальний стрес», який широко застосовується при описанні патогенезу багатьох захворювань і цільової дії лікарських засобів. Під окислювальним стресом розуміється порушення балансу окислювальних і відновлювальних реакцій в організмі (ткани, клітині, окремих органелах) в бік надмірного утворення вільних радикалів, які є сильними окислювачами і здатні пошкоджувати життєво важливі молекули – ферменти, білки, фосfolіпиди мембран, нуклеїнових кислот. В даний час в відношенні більш ніж 60 захворювань виявлена патогенетична зв'язь з окислювальним стресом. Будь-які захворювання, пов'язані з інфекцією, запаленням, синдромом ішемії-реперфузії, ендотеліальною дисфункцією, а також онкологічна патологія і цукровий діабет супроводжуються масивним утворенням вільних радикалів. Проксидантними факторами є алкоголь, куріння, іонізуюче випромінювання, токсини, деякі лікарські засоби, а також фактори організму і способу життя: вік, надмірна вага, нерациональне харчування, стреси, гіпоксія (J. Cai et al., 2007).

Оскільки печінка є метаболічно активним органом, детоксикаційною «лабораторією» організму і основним місцем синтезу білків, ліпопротеїнів і інших важливих молекул, де відбувається багато окислювально-відновлювальних реакцій, окислювальний стрес супроводжує практично будь-яку патологію печінки, стаючи одним з основних факторів порушення її функцій і структури (Hue-Lin Ha et al., 2010). При посиленні перекисного окислення ліпідів пошкоджуються мембрани гепатоцитів, їх прогресуюча гибель запускає запальну реакцію, створює передумови для активації фіброгенезу. Пошкодження ДНК вільними радикалами можуть викликати мутації, запускаючи процеси канцерогенезу.

Глутатион як найважливіший компонент антиоксидантної захисти організму

В нормі утворення вільних радикалів і недоокислених продуктів метаболізму відбувається в час біохімічних реакцій організму неперервно. Баланс підтримується антиоксидантними ферментами, здатними нейтралізувати молекули з високим окислювальним потенціалом. В організмі існують чотири лінії антиоксидантної захисти, які послідовно відновлюють активні форми кисню (вільні радикали), продукти перекисного окислення жирів і білків. Основним внутрішньоклітинним антиоксидантом з потужним детоксикаційним дією є глутатион.

Система глутатиону, що включає сам глутатион і ще три ферменти (глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу і глутатионредуктазу), – єдина в організмі, яка бере участь в трьох лініях захисти з чотирьох. По структурі глутатион – це трипептид, що складається з амінокислот глутаміну, цистеїну і гліцину (рис. 1). Біологічно активним є L-ізомер.

Сульфгідридна група (SH) є основним інструментом глутатиону в реалізації антиоксидантної і детоксикаційної дії – використовується як донор електрона в антиоксидантних реакціях нейтралізації більш ніж 3 тис. токсичних окислених субстратів в організмі. γ -Глутамилпептидна зв'язь забезпечує стійкість глутатиону до пептидаз при його пероральному застосуванні.

Важливу роль глутатиону як антиоксиданта пояснює високий відновлювальний потенціал молекули і висока внутрішньоклітинна концентрація (милімолярний рівень). Система глутатиону зв'язує вільні радикали, відновлює перекиси, а також продукти перекисного окислення ліпідів, фосfolіпідів мембран, білків, нуклеїнових кислот і виводить їх з організму в вигляді нетоксичних кон'югатів. Крім того, глутатион відновлює інші антиоксиданти (вітаміни С і Е), а також діє як імунomodulatory, беручи участь в активації природних кіллерів (NK-кліток) і Т-лімфоцитів (В.М. Lomaestro, М. Malone, 1995; В.І. Кулінський, Л.С. Колесніченко, 2009).

Глутатион – один з найбільш вивчених антиоксидантів. База даних PubMed Національної медичної бібліотеки США видає більш ніж 116 тис. посилань за запитом «glutathione». Для порівняння, по вітаміну Е – 37 тис. наукових статей, по коензиму Q – 3 тис. публікацій. Вивчається роль глутатиону при патології печінки, респіраторних захворюваннях, в токсикології, при лікуванні СПИДу, онкологічній патології, в процесах нормального старіння.

Глутатион існує в організмі в двох формах: окисленої (GSSG, неактивної) і відновленої (GSH, активної). Відношення концентрацій відновленого і окисленого глутатиону в нормі становить 10/1, а зменшення цього співвідношення є маркером окислювального стресу. При надмірній продукції вільних радикалів спостерігається різке вичерпання запасів відновленого глутатиону. Наявність достатньої концентрації відновленого глутатиону є критичним фактором виживання кліток в умовах окислювального стресу. Наочно обґрунтовано застосування відновленого глутатиону як замінювальної терапії (В.М. Lomaestro, М. Malone, 1995).

Глутатион как лекарство: биодоступность, распределение и эффекты при пероральном приеме

Химический синтез глутатиона осуществлен в Японии в начале 1970-х гг. Восстановленный глутатион (GSH) используется в медицинской практике более 30 лет, включен в европейскую, японскую, американскую фармакопеи. Китай и Япония одними из первых начали внедрять глутатион в протоколы лечения заболеваний печени, а сегодня в Китае глутатион является самым назначаемым гепатопротектором. С 2009 года глутатион вошел в список реимбурсации Национальной программы базового медицинского страхования в Китае как препарат адъювантной терапии заболеваний печени, в том числе вирусных гепатитов (K. Hill, 2011).

Признанию терапевтического потенциала глутатиона предшествовал ряд экспериментальных исследований, в которых изучались фармакокинетические параметры синтетического GSH и его эффекты *in vivo*. Существовало мнение, основанное на результатах некоторых фармакологических экспериментов, свидетельствующих о том, что перорально введенный глутатион имеет низкую биодоступность и быстро элиминируется из крови (M.K. Hunjan, D.F. Evered, 1985; J. Amano, A. Suzuki, 1994). Кроме того, не было известно, могут ли клетки организма использовать поступающий к ним глутатион в готовом виде, ведь в норме этот фермент является продуктом внутриклеточного синтеза из циркулирующих прекурсоров – L-глутамата, L-цистеина и глицина. Однако были проведены новые исследования, которые подтвердили, что глутатион может в интактном виде всасываться в желудочно-кишечном тракте млекопитающих, в том числе у человека, без расщепления в кишечнике через щеточную кайму мембраны энтероцитов и бокаловидных клеток с помощью натрийзависимого механизма. Оставшаяся небольшая его часть подвергается расщеплению и ресинтезу в печени (T.M. Hagen, 1990; T.Y. Aw, 1991; Д.В. Висленецкая и соавт., 2013).

Глутатион – естественный компонент пищи, им богаты фрукты, овощи и мясо. Человек потребляет с пищей около 150 мг GSH в день (T.M. Hagen, 1990). Как показали исследования с участием здоровых добровольцев, после перорального приема синтетического GSH в дозе 15 мг/кг массы тела уровень глутатиона в плазме крови повышается в 1,5-10 раз относительно исходного; пик концентрации наблюдается через 1 ч после приема (D.P. Jones, 1992). В то же время эквивалентные дозы аминокислот – прекурсоров глутатиона – не повышали уровень этого антиоксиданта в плазме. Таким образом, усвоение принятого глутатиона является доказанным фактом, как и то, что экзогенный глутатион может возмещать дефицит внутреннего при интоксикациях и других патологических состояниях, которые сопровождаются оксидативным стрессом (T.Y. Aw, 1991).

Хотя эндогенный GSH синтезируется во всех клетках организма, основным источником глутатиона, циркулирующего в плазме, является печень (N. Kaplowitz, T.Y. Aw, 1985). В печеночной ткани наблюдается самая высокая концентрация этого антиоксиданта. Содержание глутатиона в крови в определенный момент зависит от состояния синтетической функции печени, соотношения окислительно-восстановительных реакций, интенсивности захвата глутатиона другими клетками организма, а также его деградации. Глутатион выводится из плазмы крови и утилизируется преимущественно почками и легкими (A. Meister, 1998; L.D. DeLeve, 1991). Наиболее интенсивно захватывают и используют циркулирующий глутатион (в том числе принятый

перорально) различные эпителиальные клетки – энтероциты, эндотелиоциты, альвеолярные клетки легких, эпителий проксимальных почечных канальцев (G. Bellomo, 1985; T.Y. Aw, 1991; M. Toborek, 1994).

Эти данные создают предпосылки для применения глутатиона при заболеваниях соответствующих органов, которые принимают активное участие в процессах детоксикации и выведения вредных веществ из организма: почек, печени, легких, а также при системных заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия и оксидативным стрессом, – сахарном диабете, атеросклерозе и др.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании американские авторы (John P. Richie et al.) оценивали влияние перорального глутатиона на уровень собственного глутатиона организма и биомаркеры функциональной активности иммунной системы у здоровых добровольцев. Три группы участников в течение 6 мес получали глутатион (препарат Setria® производства Kyowa Hakko) в дозах 250 мг, 1000 мг/сут или плацебо. На фоне приема обеих дозировок глутатиона наблюдалось достоверное увеличение концентрации глутатиона как в плазме крови, так и в клеточных элементах и некоторых эпителиальных тканях уже через 1 мес от начала терапии. Максимальный прирост уровня глутатиона отмечался в плазме, лимфоцитах (30-35%), а также в буккальном эпителии (260%) при приеме 1000 мг/сут. Уровень глутатиона в эритроцитах повышался в наибольшей степени у тех участников исследования, у которых содержание этого антиоксиданта было исходно низким (<0,89 ммоль/мл).

Исследователи пришли к заключению, что повышение концентрации глутатиона имеет дозозависимый характер, а также зависит от длительности применения. Через 1 мес после прекращения приема препарата уровень глутатиона возвращался к исходному. Иммунологические тесты показали, что пероральный прием глутатиона в обеих дозировках достоверно повышал активность клеток врожденного иммунитета (естественных киллеров – NK-клеток), а также стимулировал пролиферацию Т-лимфоцитов. При применении глутатиона развитие побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, длительный прием глутатиона способствует восполнению эндогенных запасов этого антиоксиданта в организме человека, а также поддерживает естественные функции иммунной системы.

Глутатион при заболеваниях печени

Как уже отмечалось, печень является основным местом синтеза глутатиона, поэтому при нарушении функции печени всегда наблюдается его дефицит, что подтверждается рядом исследований.

E. Altomare и соавт. (1988) определяли уровни восстановленного и окисленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с алкогольным (n=35) и неалкогольным (n=20) поражением. Отмечалось значительное снижение внутрипеченочной концентрации глутатиона в обеих группах: $2,55 \pm 0,1$ моль в 1 г ткани печени у пациентов с алкогольным гепатитом и $2,77 \pm 0,1$ моль у пациентов с другими причинами заболеваний печени по сравнению с $4,14 \pm 0,1$ моль в контрольной группе (p<0,001 для обоих сравнений). На фоне снижения уровня восстановленного глутатиона повышалась концентрация окисленной формы, что, по мнению авторов, отражает дисбаланс окислительно-восстановительных реакций в печени и приводит к нарушению многочисленных функций гепатоцитов.

S. Loguercio и соавт. (1992) изучали концентрацию GSH и цистеина в плазме крови и эритроцитах у 48 пациентов с циррозом печени алкогольной и неалкогольной этиологии. Результаты показали четырех-восьмикратное снижение уровня восстановленного глутатиона по сравнению с контрольной группой. Дефицит глутатиона не зависел от этиологии цирроза и нутритивного статуса больных, а также от концентрации его предшественника – цистеина, что указывает на снижение синтеза глутатиона гепатоцитами как основную причину наблюдаемых нарушений.

Исследование уровня восстановленного глутатиона в биоптатах печени 52 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) разных генотипов продемонстрировало его снижение при всех генотипах вируса, но наибольший дефицит отмечался при генотипе 1b (рис. 2). Это может объяснять устойчивость вируса к терапии

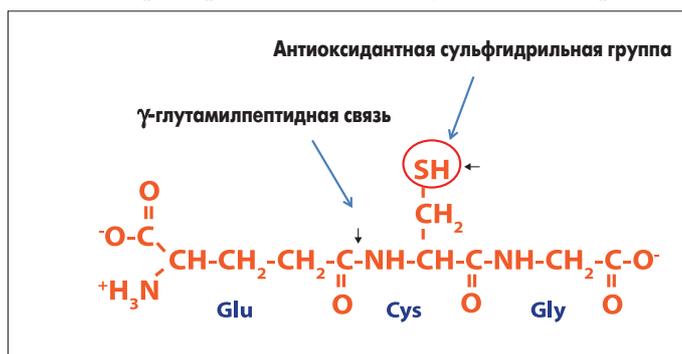


Рис. 1. Химическая структура глутатиона

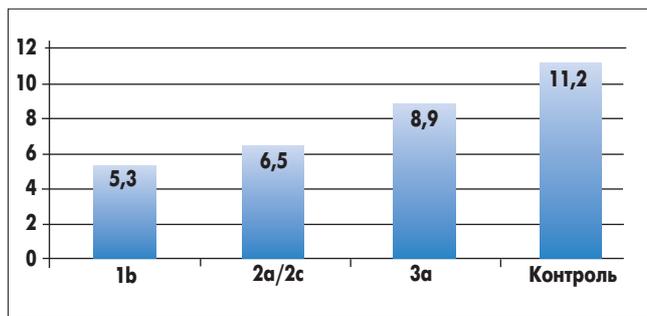


Рис. 2. Зависимость концентрации восстановленного глутатиона в биоптатах печени у 52 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С от генотипа вируса (Lorenzo et al., 2009)

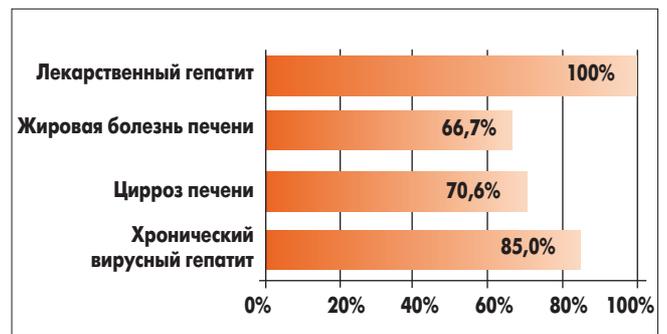


Рис. 3. Процент пациентов с «отличным» и «хорошим» терапевтическим эффектом от применения глутатиона в течение 3 нед при разных заболеваниях печени (M. Yimin et al., 2000)

интерферонами, что и наблюдается на практике: ХГС генотипа 1 хуже всего поддается лечению (Lorenzo et al., 2009).

В результате обследования 128 пациентов с ХГС в возрасте от 19 до 45 лет и 20 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов было установлено, что по мере нарастания интоксикации наблюдается достоверное снижение уровней общего глутатиона и его восстановленной формы. Из глутатион-зависимых ферментов с интоксикационным синдромом наиболее связана глутатионпероксидаза: чем ниже уровень активности фермента, тем более выражена интоксикация у больного. Полученные данные свидетельствуют о возможности патогенетической коррекции прогрессирования ХГС путем восстановления антиоксидантной защиты клеток, прежде всего системы глутатиона (Г.З. Арипходжаева, 2014).

Итальянские исследователи установили, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени или стеатозом печени, ассоциированным с воздействием алкоголя или вирусными гепатитами, наблюдается снижение уровня глутатиона и связанной с ним детоксикационной функции печени. Доказано, что прием глутатиона улучшает показатели печеночных тестов (в частности, АЛТ, АСТ, ЩФ) даже через несколько месяцев после окончания лечения. Эффективность лечения глутатионом подтверждается также уменьшением концентрации малонового диальдегида – маркера повреждения гепатоцитов (P. Dentico et al., 1995).

В многоцентровом исследовании, проведенном в Китае (M. Yimin et al., 2000), изучали эффективность и безопасность восстановленного глутатиона у пациентов с хроническими заболеваниями печени и повышением активности печеночных трансаминаз. Спектр патологии включал лекарственные гепатиты (14 случаев), алкогольную болезнь печени (7), стеатоз (33), хронические вирусные гепатиты (156), цирроз (34) и патологию печени, обусловленную заболеванием щитовидной железы (1 случай). Всего в исследовании приняли участие 245 пациентов, которые в течение трех недель получали глутатион 1200 мг/сут. В процессе лечения исключались любые противовирусные, иммуномодулирующие препараты и другие лекарства, которые могли бы снизить уровень печеночных ферментов. Эффект от терапии расценивали как «отличный» (исчезновение субъективных симптомов, уменьшение гепатоспленомегалии, нормализация печеночных ферментов), «хороший» (уменьшение субъективных симптомов, отсутствие прогрессирования гепатоспленомегалии, уменьшение не менее чем на 50% показателей уровня печеночных ферментов) или без динамики.

В результате исследователи отметили высокую эффективность глутатиона при хронических диффузных заболеваниях печени: в общей выборке у 38,4% пациентов наблюдался «отличный» эффект, у 43,3% – «хороший». У 85% из 156 больных с хроническим вирусным гепатитом С определялся отличный или хороший терапевтический эффект. Такие же обнадеживающие результаты были получены у пациентов с токсическими (лекарственными) гепатитами (100%), жировой болезнью печени (66,7%), циррозом печени (70,6%) (рис. 3).

При повторной оценке клинических проявлений, а также биохимических анализов крови отмечена достоверная положительная динамика по сравнению с исходными данными. Значительно и достоверно ($p=0,001$) уменьшились маркеры цитолитического синдрома – АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП.

В 2,45% случаев терапия глутатионом сопровождалась умеренно выраженными побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, которые не потребовали отмены препарата. Авторы исследования заключили, что восстановленный глутатион может быть безопасной и эффективной адъювантной терапией при хронических заболеваниях печени.

Целью еще одного китайского исследования (J. Nuyun et al., 2005) было оценить эффективность 3-4 недельного курса терапии глутатионом (1200 мг/сут) в сравнении с приемом витамина С (2 г/сут) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. На фоне терапии глутатионом у пациентов через 4 недели наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП в сравнении с исходными значениями. В группе витамина С зарегистрировано некоторое снижение уровня АЛТ, однако остальные маркеры оставались без изменений. Общая эффективность лечения в группе глутатиона и витамина С была оценена в 87,5 и 30,0% соответственно ($p=0,01$).

Выводы и перспективы

- Важность поддержки эндогенных антиоксидантных систем организма при различных заболеваниях сегодня уже не вызывает сомнения, так как окислительный стресс является универсальным патофизиологическим фактором.

- Роль глутатиона в норме и при патологии остается предметом активного изучения. Пероральный глутатион является перспективным инструментом нормализации окислительно-восстановительного баланса при заболеваниях печени различной этиологии.

- По данным многочисленных исследований восполнение дефицита эндогенного глутатиона при его введении извне сопровождается улучшением печеночных биомаркеров и положительной клинической динамикой у пациентов с алкогольными, вирусными и другими поражениями печени.

Гепавал — гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным потенциалом

Гепавал («Валартин Фарма») – новый продукт на рынке Украины, содержащий восстановленный L-глутатион. Сырье для производства Гепавала поставляет японская компания Куова – крупнейший мировой производитель субстанций для фармацевтической промышленности, который уже более 60 лет занимается внедрением инновационных технологий ферментации и синтеза. Производство сырья отвечает всем требованиям японской, европейской и американской фармакопеи.

Гепавал выпускается в капсулах по 250 мг, рекомендованная доза – 250-500 мг/сут (1-2 капсулы), длительность потребления – 1 мес, при необходимости курс можно повторять. В клинических исследованиях прием глутатиона до 6 мес не сопровождался развитием побочных эффектов.

Гепавал может применяться в качестве дополнительного источника глутатиона, особенно в зимне-весенний период при обеднении рациона антиоксидантами, при повышенных физических нагрузках, а также при нарушениях функции печени различного происхождения, которые сопровождаются окислительным стрессом.

ГЕПАВАЛ

L-глутатион



**Гепатопротектор
с мощным антиоксидантным
и детоксикационным
действием**

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

Valartin
pharma

Краткая информация о применении Гепавала.

Состав: 1 капсула содержит:
основное вещество: L-глутатион - 250 мг;
вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (E 470), двуокись кремния (E 551);
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), оксиды железа - черного, красного и желтого (E 172). В упаковке 30 капсул.
Рекомендации по применению: по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациону питания для восстановления уровня содержания L-глутатиона - важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма;
- при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлениях токсич-

ными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога;
- при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;
- в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов;
- вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).

Способ применения и рекомендованная суточная доза: взрослым независимо от приема пищи по 1-2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с вра-

чом.

Противопоказания: индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.

Питательная (пищевая) и энергетическая ценность (калорийность) на 100 г добавки диетической: белки - 70,47 г, углеводы - 26,51 г, жиры - 0,07 г; 388,5 ккал/1625, 5 кДж.

Название, адрес и телефон производителя:

ООО «ВАЛАРТИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киево - Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97, E-mail: info@valartin.com

ТУ У 10.8-38466809-001:2013.

Не является лекарственным средством.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», г.Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф.96.