

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.017>
УДК 577.161.2+612.015.6+591.133



Мойсеёнок А.Г., Хованская Г.Н., Гуринович В.А., Катковская И.Н., Максимчик Ю.З.
Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии
наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Системный дефицит глутатиона в развитии COVID-19 и постковидного синдрома

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – А.Г. Мойсеёнок; концепция и дизайн исследования – Г.Н. Хованская; сбор материала – В.А. Гуринович, И.Н. Катковская; обработка, написание текста – А.Г. Мойсеёнок, Ю.З. Максимчик.

Подана: 12.06.2022

Принята: 12.07.2022

Контакты: andrey.moiseenok@tut.by

Резюме

Обзор публикаций 2020–2022 гг. по механизмам и проявлениям постковидного синдрома хронической усталости вследствие недостаточности и дефицита глутатиона – важнейшего компонента антиоксидантной и детоксикационной функций организма, фактора регуляции иммунной и противовоспалительной (антивирусной) защиты. Обращается внимание на роль системы глутатиона в развитии осложнений COVID-19, хронизации вирусного поражения, воздействие на все стадии его протекания. Рассматривается возможность применения бронхолитического средства N-ацетилцистеина (АЦЦ) в качестве таргетной терапии постковидного синдрома, указывается на целесообразность применения АЦЦ-содержащих БАД для стабилизации и восполнения фонда глутатиона в организме.

Ключевые слова: постковидный синдром, система глутатиона, течение COVID-19, N-ацетилцистеин, таргетное средство

Moiseenok A., Khovanskaya G., Gurinovich V., Katkovskaya I., Maksimchik Yu.
Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds NAS of Belarus,
Grodno, Belarus

Systemic Glutathione Deficiency in the Development of COVID-19 and Post-COVID-19 Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – A. Moiseenok; concept and design of the study – G. Khovanskaya; collection of materials – V. Gurinovich, I. Katkovskaya; data processing and writing of the text – A. Moiseenok, Yu. Maksimchik.

Submitted: 12.06.2022

Accepted: 12.07.2022

Contacts: andrey.moiseenok@tut.by

Abstract

The article represents a review of 2020–22 publications on the mechanisms and manifestations of long COVID-19 as the chronic fatigue syndrome due to post-COVID-19 insufficiency and deficiency of glutathione, a pivotal component in the antioxidant and detoxification functions of the body and a factor in the regulation of immune and anti-inflammatory (anti-virus) defense. Attention is paid to the role of the glutathione system in the development of COVID-19 complications, chronification of virus damage and the effect on all the stages in the course of the disease. The feasibility of application of the broncholytic medication N-acetylcysteine (NAC) as targeted therapy of the post-COVID-19 syndrome is considered and the appropriateness of the use of NAC-containing biologically active additives for stabilization and replenishment of the glutathione pool in the body is indicated.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, glutathione system, COVID-19 progression, N-acetylcysteine, targeted therapeutic agent

Постковидный синдром (ПКС) – симптомокомплекс, возникающий после острой инфекции SARS-CoV-2, отличающийся полиморфизмом проявлений (слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах и суставах, бессонница, недомогание, головокружение, тревога, раздражительность, головная боль, снижение концентрации внимания, расстройство функции дыхания), необъяснимых альтернативным диагнозом. ПКС внесен в Международную классификацию болезней как PASC (post-acute sequelae of COVID-19). Частота ПКС чрезвычайно высока, и, по указаниям Минздрава РФ, требует длительного восстановительного лечения у 100% пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, у 40–70% пациентов при заболевании средней тяжести. Основная цель реабилитации во время ПКС – предупреждение хронизации возникших осложнений и длительных расстройств здоровья.

Ведущие специалисты по проблеме ПКС рассматривают симптомокомплекс как преимущественно хронически протекающий тромбovasкулит аутоиммунного происхождения с преимущественным поражением нервной системы (П.А. Воробьев [1])

или как следствие полиорганного вирусного поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыводящей, скелетно-мышечной и др. систем с развитием системного воспалительного ответа (Е.Л. Трисветова [2]). Развитие ПКС происходит на фоне иммунодефицита и характерно для всех известных вариантов коронавируса.

В предыдущих публикациях [3] мы обращали внимание медицинского сообщества на сочетание пандемии COVID-19 с распространенным явлением D-витаминного дефицита, что является причиной низкого иммунного статуса, отягощает течение COVID-19 и его осложнения. Плейотропные функции витамина D, конкретно его гормональной формы кальцитриола, в т. ч. обеспечивающие противовирусные свойства кальциферолов, носят универсальный и системный характер и по гипотезе витаминологов предполагают воздействие на важнейшую антиоксидантную и антитоксическую систему организма – систему глутатиона [4, 5].

Глутатион, или глутамил-цистеинил-глицин, – это трипептид с множеством клеточных функций, ключевой антиоксидант и кофактор систем обезвреживания антибиотиков и токсикантов. Его основная биохимическая функция – поддержание оптимального для метаболизма окислительно-восстановительного состояния, регулирующего синтез противовоспалительных цитокинов, создание внутри клеток противовоспалительной среды и подавление репликации многих вирусов. Помимо многих иных биологических функций, особенно важна его роль в ЦНС как антиоксиданта, нейромодулятора и промотора выживания нейронов. Истощение пула глутатиона приводит к дисфункциональным расстройствам многих органов и систем и проявляется в виде нейроиммунных расстройств, включая энцефаломиелит, синдром хронической усталости [6, 7].

Синдром недостаточности антиоксидантной системы при развитии COVID-19 и его осложнений является важнейшим патогенетическим фактором заболевания. При этом дефицит глутатиона оценивается как системный, и его низкий уровень был выявлен в бронхоальвеолярной жидкости, сыворотке и эритроцитах крови [8]. Взаимосвязь нарушения системы глутатиона и характера течения COVID-19 оказалась настолько очевидной, что уровень глутатиона и его метаболита цистеинилглицина был предложен как маркер тяжелой формы COVID-19 [9]. Применение антиоксидантной терапии в комплексном лечении COVID-19, включающей глутатион (2 г), α -липоевую кислоту (600 мг) и N-ацетилцистеин (АЦЦ, 1200 мг), оказалось успешным в ликвидации дисфункции дыхания. Необходимость коррекции системы глутатиона и дружественного иммунного ответа аргументируется как цель антиоксидантной терапии при инфекции COVID-19 [10]. Является общепризнанным, что избыточное возникновение активных форм кислорода и недостаток системы антиоксидантной защиты приводят к окислительному стрессу (ОС), на фоне которого возникает, прогрессирует и приобретает тяжелые формы COVID-19, что является следствием патогенетической связи между окислительным повреждением и воспалением по причине дисбаланса активности антиоксидантных ферментов и продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, при этом ключевой компонент противодействия ОС – восстановленный глутатион (G-SH) – истощается. Прогнозируется, что предшественник глутатиона АЦЦ потенциально может быть эффективным средством на различных стадиях и формах COVID-19, поскольку и G-SH, и АЦЦ препятствуют связыванию субъединицы S1 спайковых белков SARS-CoV-2 с рецептором ACE 2 [11], а также

обладают иными механизмами антиоксидантного и противовоспалительного действия [12].

Какой механизм защиты от COVID-19 доминирует при глутатион-опосредованной таргетной терапии? Как оказалось, баланс прооксидантных и антиоксидантных факторов у пациентов с COVID-19 был сдвинут в неблагоприятную сторону при интенсивной терапии, а показатели ОС были взаимосвязаны с уровнем насыщения крови кислородом, лихорадкой, длительностью госпитализации и прогнозом (включая прогнозирование смерти) [13]. Как антиоксидантный, так и противовоспалительный фактор проявляют иммуномодулирующий эффект, что особенно наглядно проявилось в оценке антиковидного действия витаминов С и D, микроэлементов Zn и Se [3, 14], а также неоднократно подтвержденных ингибирующих эффектов АЦЦ (как предшественника глутатиона) при вирусных инфекциях [14].

Потенциал системы глутатиона как ключевого фактора сдерживания цитокинового шторма рассматривается с позиции редокс-фармакологии в качестве объекта применения тиолов при защите от развития ОС и сопутствующих осложнений COVID-19 [15]. АЦЦ, как и другие тиоловые препараты, обладает не только муколитическими, но и антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и может быть отнесен к перспективной редокс-фармакологической технологии борьбы с вирусной инфекцией. Поэтому рекомендации применения субстанции глутатиона (внутрь, внутривенно), АЦЦ или тиоловых носителей (эрдостеин) для предупреждения и устранения синдрома цитокинового шторма и респираторного дистресса представляются убедительными [15].

Это особенно важно в свете понимания формирования прооксидантной среды в клетках хозяина при поддержании цикла репликации вирусной инфекции. Гомеостатическая функция G-SH и ее ослабление тесно связаны с прооксидантными и цитопатическими эффектами SARS-CoV-2. Помимо прямого расходования G-SH играет роль его экстраклеточный транспорт, накопление формы G-SS-G и S-глутатионилирование белков, при этом известные противовирусные препараты (ремдесивир) предотвращают истощение G-SH и S-глутатионилирование клеточных белков в тканях организма-хозяина [16]. В целом место АЦЦ в адъювантной терапии COVID-19, безусловно, оправдано, тем более что спектр его фармакотерапевтической активности детально изучен, биодоступность и биобезопасность известны. Тем не менее таргетный эффект препарата на систему глутатиона требует оптимизации, возможно, в форме наночастиц [17].

Исследования самого последнего времени обращают внимание на волнообразное течение COVID-19 и необходимость разработки новых защитных стратегий. Роль первичной профилактики ОС и связанной с ним стабилизации системы глутатиона, его «организменного» пула актуализируются в свете доказательств тяжелого дефицита глутатиона у пациентов с инфекцией COVID-19, в особенности у пожилых людей. С лечебно-профилактической точки зрения глутатион-опосредованная технология должна включать АЦЦ (носитель цистеина) наряду с другим предшественником глутатиона – глицином. Обсуждается перспективность применения композиции глицин + N-ацетилцистеин для достижения таргетного эффекта [18].

Чрезвычайная нагрузка на систему глутатиона, которая характеризуется высокой интенсивностью метаболизма и объемом пула (период полужизни трипептида 48 ч с потерей до 3 г/сут) [6], несомненно, приводит к тотальному дефициту глутатиона.

Последствия перенесенных среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 обедняют систему биосинтеза глутатиона, нарушают компенсационное поступление аминокислотных предшественников на фоне повышенного выведения аддуктов вследствие возросших детоксикационных процессов. Недостаточность (дефицит) глутатиона является ключевым патогенетическим фактором при синдроме хронической усталости и, как правило, присутствует при данном наиболее частом проявлении постковидных осложнений [6]. Синдром «глутатионового голода» достаточно хорошо известен [7] и, как указано выше, может быть эффективно предупрежден назначением прямого предшественника – АЦЦ. Диетический фактор также имеет значение, однако эффективное поступление предшественников имеет высокий порог (1,5 г глутаминовой кислоты, 0,75 г глицина и 1,2 г цистеина в сут. в нормальном статусе половозрелого организма) [4]. Поскольку АЦЦ относится к фармакологической группе муколитических средств, назначаемых при кашле, простудных заболеваниях (часто наблюдаемых в постковидный период), его целевое применение при синдроме хронической усталости в эффективной дозировке требует соответствующего решения Минздрава и восприятия медицинским сообществом. Вместе с тем доступны АЦЦ-содержащие БАД, например, «Витус с ацетил-цистеином и рутином» (композиция АЦЦ – 200 мг и витаминов В2, В6, В12, В3, Р и селена), которая может быть позиционирована как потенцирующая функциональное питание при синдроме хронической усталости. В арсенале БАД глутатион-корректирующим действием обладают куркумин-, селен- и аскорбат-содержащие композиции, а среди продуктов с высоким содержанием аминокислотных предшественников – фруктовые и овощные соки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Post-COVID-19 syndrome. *Meditsinskij zhurnal MedDon* 2021. Available at: <https://shopdon.ru/blog/postkovidnyy-sindrom-vorobyov>.
2. Post-COVID-19 syndrome: from exhaustion to cardiac arrhythmia. *BelTA* 2022. Available at: <https://www.belta.by/interview/view/postkovidnyj-sindrom-ot-ustalosti-do-aritmii-serdtsa-8108>.
3. Mojseyonok A.G., Gurinovich V.A., Khves'ko I.S., Maksimchuk Yu.Z., Lukienko Ye.P. Micronutrient status in the prevention of covid infection. *Science, nutrition and health*. 2021, pp. 169–179. (In Russian)
4. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G.P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*. 2020;7. doi: 10.3390/antiox9070624.
5. Alvarez J.A., Chowdhury R., Jones D.P. et al. Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulfide redox status in adults. *Clinical Endocrinology*. 2014;81(3). doi: 10.1111/cen.12449.
6. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis*. 2020;6(7):1558–1562.
7. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovec A.Y. Glutathione deficiency: consequence and correction. *Medical news*. 2019;11:10–15. (In Russian)
8. Horowitz R.I., Freeman P.R. Three Novel Prevention, Diagnostic and Treatment Options for COVID-19 Urgently Necessitating Controlled Randomized Trials. *Medical Hypotheses*. 2020;143(109851). doi: 10.1016/j.mehy.2020.109851.
9. Kryukov E.V., Ivanov A.V., Karpov V.O. et al. Association of Low Molecular Weight Plasma Aminoacids with the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. DOI.org/10.1155/2021/9221693.
10. Soto M.E., Guamer-Lans V., Soria-Castro E. et al. Is Antioxidant Therapy a Useful Complementary Measure for COVID-19 Treatment? *An Algorithm for Its Application. Medicina*. 2020;56(386). doi: 10.3390/medicina56080386.
11. Murae M., Shimizu Y., Yamamoto Y. et al. The function of SARS-CoV-2 spike protein is impaired by disulfide-bond disruption with mutation at cysteine-488 and by thiol-reactive N-acetyl-cysteine and glutathione. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2022;597:30–36. doi: org/10.1016/j.bbrc.2022.01.106.
12. De Flora S., Balansky R., Maestra S. et al. Antioxidants and COVID-19. *J. Prev. Med. Hyg.* 2021;62(3):E34–E45.
13. Karkhaneh B., Ghane E., Mehri F. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbe and New Infect.* 2021;42:100897. doi: org/10.1016/j.nmni.2021.100897.
14. 14 Saeed H., Osama H., Mona A. et al. Vitamins and other immune-supportive elements as cofactors for passing the COVID-19 pandemic. *Beni-Suef. Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2021;10(71). doi: org/10.1186/s43088-021-00163-2.
15. Cazzola M., Rogliani P., Salvi S. et al. Use of thiols in the treatment of COVID 19: Current Evidence. *Lung*. 2021;199:335–343. doi: org/10.1007/s00408-021-00465-3.
16. Bartolini D., Stabile A.M., Bastianelli S. et al. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biology*. 2021;45. doi: org/10.1016/j.redox.2021.102041.
17. Wong K.K., Lee S.W. H., Kua K.P. N-Acetylcysteine as adjuvant therapy for COVID-19 – A perspective on the current state of the evidence. *J. of Inflamm. Res.* 2021;14:2993–3013.
18. Kumar P., Osahon O., Vides D. et al. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative stress and oxidant damage in adults hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants*. 2022;11(50). doi: org/10.3390/antiox11010050.