

Глутатион

фармакодинамическое обоснование применения при COVID-19.

Глутатион представляет собой линейный трипептид с сульфгидрильной группой, в состав которого входят L-глутамин, L-цистеин и глицин. Он играет важную функцию в защите клеток организма, являясь сильным антиоксидантом. В организме человека нехватка глутатиона ведет к возникновению многих болезней, таких как болезнь Паркинсона, тирозинемия I типа, отравление алкоголем и другие. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что нехватка глутатиона может привести к повреждению митохондрий и гибели клеток, вызванных увеличением числа токсичных форм кислорода, приводящих к повышению количества свободных радикалов.(1)

Глутатион способен предотвращать повреждения клеток посредством соединения с токсическими веществами и/или их метаболитами. Обезвреживание ксенобиотиков глутатионом может осуществляться тремя различными способами: путем конъюгации субстрата с глутатионом, в результате нуклеофильного замещения и в результате восстановления органических пероксидов до спиртов.(1)

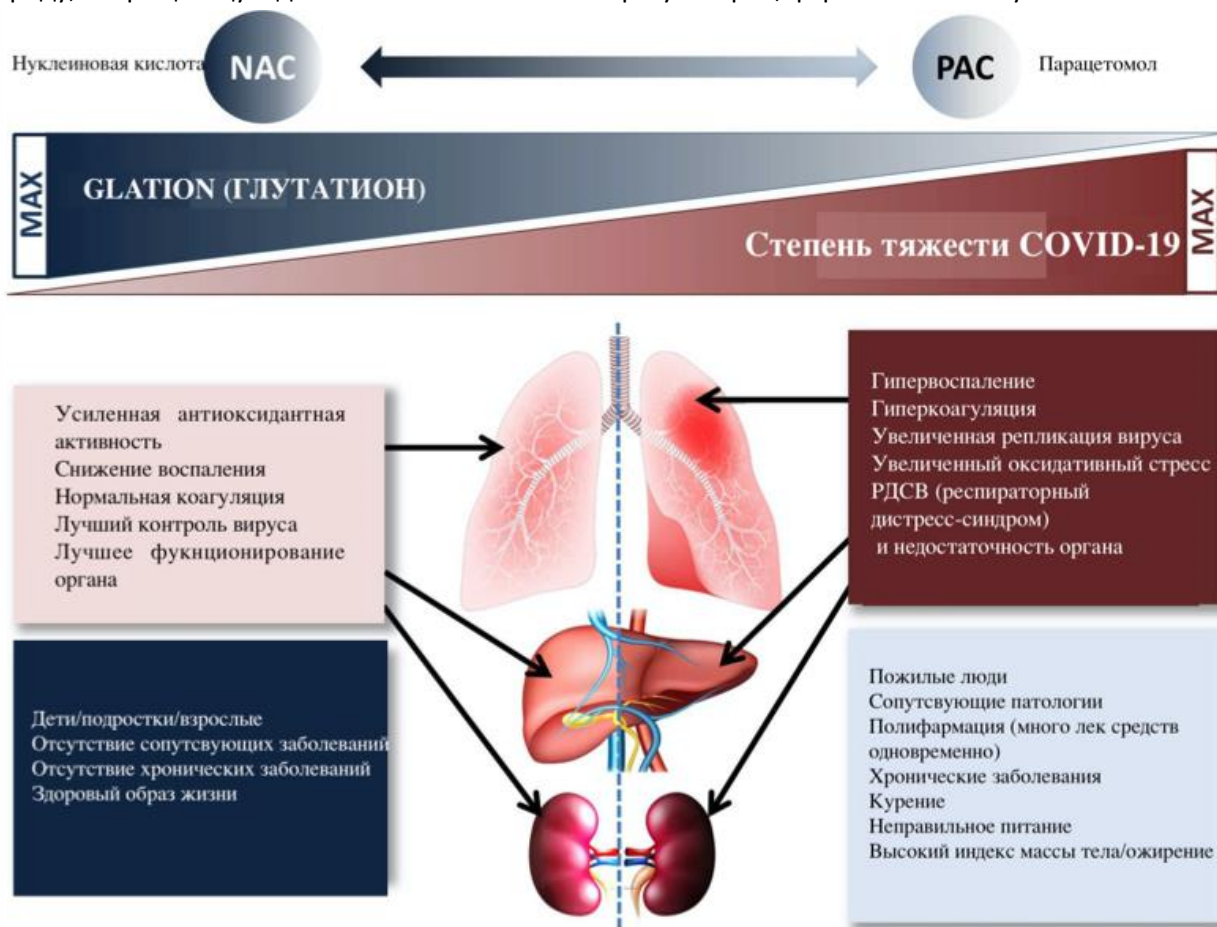
Система обезвреживания с участием глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. В ходе биотрансформации некоторых ксенобиотиков при участии глутатиона образуются тиоэфиры, которые затем превращаются в меркаптаны, среди которых обнаружены токсичные продукты. Но конъюгаты глутатиона с большинством ксенобиотиков менее реакционноспособны и более гидрофильны, чем исходные вещества, а поэтому менее токсичны и легче выводятся из организма.(1)

Глутатион связывает огромное количество липофильных соединений (физическое обезвреживание), предотвращая их внедрение в липидный слой мембран и нарушение функций клетки. Таким образом, глутатион улучшает стабильность клеточной мембраны, защищает мембрану клеток печени, увеличивает активность ферментов и печени и способствует детоксикации и восстановительной активности печени путем уничтожения свободных радикалов.(1)

Как показывает имеющийся опыт - введение препарата Глутатион в комплексную терапию тяжелых форм COVID-19 позволяет минимизировать риск развития угрожающих жизни осложнений, восстанавливая эффективную работу внутренних систем защиты организма (иммунной, детоксицирующей, выделительной и других систем сохранения и устранения нарушений гомеостаза), полноценная работа которых предопределяет быстрее выздоровление и относительно легкое течение COVID-19. (19)

Более высокий уровень серьезных заболеваний и смертей от коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19) среди пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями свидетельствует о том, что биологические процессы, связанные с возрастом и заболеванием, делают таких людей более чувствительными к факторам стресса окружающей среды, включая инфекционные агенты как коронавирус SARS-CoV-2.(3) В частности, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза и связанный с ним окислительный стресс(4,6,8), по-видимому, являются важными биологическими процессами, которые могут объяснить повышенную индивидуальную восприимчивость к различным воздействиям окружающей среды. Неспособность внутренних систем защиты реализовать свой потенциал приводит к развитию тяжелой формы COVID-19 и является следствием сочетания целого ряда негативных составляющих, взаимно усиливающих друг друга.(7) Так, вызванная вирусом высокая токсическая нагрузка суммируется и усиливает негативные изменения внутренних систем защиты, обусловленных заболеванием (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, онкология и др.) и побочными эффектами средств фармакотерапии пациента. (10) Следствием такого сочетания становятся органичные и системные функциональные нарушения, иммуноэндокринные

дизрегуляторные расстройства, клеточные дисфункции, приводящие к изменениям метаболизма, сопряженными с негативным влиянием на регулируемость клеточных, органных и системных процессов, что в итоге предопределяет формирование множества порочных кругов, создающих среду, извращающую действие естественных биорегуляторов, фармакологическую активность ЛС.(2)



(22)

Несколько исследований показывают, что более высокие уровни глутатиона могут улучшить индивидуальную реакцию на вирусные инфекции.(19) В частности, известно, что глутатион защищает иммунные клетки хозяина благодаря своему антиоксидантному механизму, а также отвечает за оптимальное функционирование множества клеток, которые являются частью иммунной системы.(9) Важно отметить, что существуют доказательства того, что глутатион подавляет репликацию различных вирусов на разных этапах жизненного цикла вируса и это противовирусное свойство GSH, по-видимому, предотвращает увеличение вирусной нагрузки и последующее массовое высвобождение воспалительных клеток. в легкое («цитокиновый шторм»).(2)

Противовирусная активность глутатиона была продемонстрирована в исследовании De Flora et al.(18), которые показали, что профилактическое введение N-ацетилцистеина (NAC, предшественник глутатиона) в течение 6 месяцев значительно снижает частоту клинически очевидных гриппа и гриппоподобных эпизодов, особенно у пожилых людей из группы высокого риска. Кроме того, патофизиологические состояния, такие как повреждение клеток легких и воспаление у пациентов с тяжелым ОРДС, были определены как цели лечения N-ацетилцистеина. В частности, было обнаружено, что дефицит восстановленного глутатиона в альвеолярной жидкости у пациентов с ОРДС усиливает повреждение клеток легких из-за ROS / окислительного стресса и воспаления, и это повреждение можно эффективно предотвратить и лечить с помощью введения N-ацетилцистеина.(19) Дефицит глутатиона также может способствовать повышенной активации фактора фон Виллебранда, вызывающего коагулопатию у пациентов с COVID-19.(3,9,13)

Эндогенный дефицит глутатиона, по-видимому, является решающим фактором, усиливающим окислительное повреждение легких, вызванное SARS-CoV-2, и, как следствие, приводит к серьезным проявлениям, таким как острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность и смерть пациентов с COVID-19. Когда принимается во внимание противовирусная активность GSH, люди с дефицитом глутатиона, имеют более высокую восприимчивость к неконтролируемой репликации вируса SARS-CoV-2 и, таким образом, страдают от возрастающей вирусной нагрузки.⁽¹⁰⁾ Выраженность клинических проявлений у пациентов с COVID-19, по-видимому, определяется степенью нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза, связанного с дефицитом восстановленного глутатиона и повышением продукции АФК. В частности, пациенты с COVID-19 с умеренным и тяжелым заболеванием имели более низкий уровень глутатиона, более высокие уровни ROS и более высокий окислительно-восстановительный статус (соотношение ROS / GSH), чем пациенты с COVID-19 с легким заболеванием.⁽²²⁾ Длительные и тяжелые проявления инфекции COVID-19 у одного из наших пациентов с выраженным дефицитом глутатиона предполагают, что степень снижения глутатиона отрицательно коррелирует со скоростью репликации вируса и что увеличение вирусной нагрузки усугубляет окислительное повреждение легких. Это открытие предполагает, что вирус не может активно реплицироваться при более высоких уровнях клеточного глутатиона, и, следовательно, более легкие клинические симптомы наблюдаются при более низких вирусных нагрузках.⁽²⁾

Дефицит глутатиона - это приобретенное состояние, связанное со снижением биосинтеза и / или повышенным истощением эндогенного пула GSH под влиянием таких факторов риска, как старение, мужской пол, коморбидность и курение отдельно или в сочетании.^(10,12,15) Дефицит глутатиона у пациентов с COVID-19 с серьезными заболеваниями также может быть результатом снижения потребления свежих овощей и фруктов (особенно в зимний и весенний сезоны), что составляет более 50% потребления глутатиона с пищей. Гипотеза предполагает, что SARS-CoV-2 представляет опасность только для людей с эндогенным дефицитом глутатиона, независимо от того, какие из факторов старения, сопутствующие хронические заболевания, курение или некоторые другие были причиной этого дефицита.⁽¹⁰⁾ Гипотеза дает новое понимание этиологии и механизмов, ответственных за серьезные проявления инфекции COVID-19, и оправдывает многообещающие возможности для эффективного лечения и профилактики болезни за счет восстановления глутатиона с помощью N-ацетилцистеина и восстановленного глутатиона.

Поскольку противовирусный эффект глутатиона неспецифический, есть основания полагать, что глутатион также активен против SARS-CoV-2.^(3,11,18) Таким образом, восстановление уровня глутатиона у пациентов с COVID-19 было бы многообещающим подходом к лечению нового коронавируса SARS-CoV-2. Примечательно, что длительное пероральное введение N-ацетилцистеина уже было протестировано как эффективная профилактическая мера против респираторных вирусных инфекций.⁽¹⁸⁾ N-ацетилцистеин широко доступен, безопасен и дешев и может использоваться «не по назначению». Более того, парентеральная инъекция восстановленного глутатиона (GSH более биодоступен, чем NAC) может быть эффективной терапией для пациентов с COVID-19 с серьезным заболеванием. ⁽¹⁹⁾

Вот список клинических исследований, которые были организованы в различных странах мира для лечения COVID-19 путем увеличения синтеза глутатиона:

Study title	Country	Link
Antioxidant therapy for COVID-19	Nigeria	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466657?term=acetylcysteine&cond=%22Coronavirus+Infections%22&draw=2&rank=4
Efficacy of NAC in Preventing COVID-19 From Progressing to Severe Disease	US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419025?term=acetylcysteine&cond=%22Coronavirus+Infections%22&draw=2&rank=1
COVID-19 Algae Treatment Trial (CATT) Spirulina and N-acetylcysteine in COVID-19 Infection	Iran	https://ethics.research.ac.ir
NAC in treatment and recovery of patients with COVID-19 admitted in Hospital	Iran	https://www.irct.ir/trial/49277
High dose IV NAC in Covid-19 Patients	US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374461?term=acetylcysteine&recrs=abd&map_cntry=US&draw=2&rank=4
Effect of N-acetylcysteine on COVID-19 treatment	Saudi Arabia	https://doi.org/10.1186/ISRCTN60069084
IV NAC/Methylene Blue for Treatment of Covid-19 Patients	Iran	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370288?term=acetylcysteine&cond=%22Coronavirus+Infections%22&draw=2&rank=3
Comparison of the administration of Vit D3 and NAC tablets in COVID-19 patients and their effect on recovery	Iran	https://www.irct.ir/trial/46732
IV NAC for Treatment of Severe COVID	Brazil	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8969zg/
nebulized Heparin-N-acetylcysteine in COVID-19 Patients by Evaluation of pulmonary function (HOPE)	US	https://atossatherapeutics.com/atossa-therapeutics-announces-availability-of-manuscript-on-results-from-in-vitro-testing-of-covid-19-drug-at-h201/
Treatment of Pulmonary Fibrosis Due to 2019-nCoV Pneumonia	China	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04279197
Study to demonstrate evaluation of dendrimer NAC in COVID-19 patients	US	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458298?term=acetylcysteine&recrs=abd&map_cntry=US&draw=3&rank=40
Trial of Famotidine & N-Acetyl Cysteine for Outpatients With COVID-19	US	https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04545008
Efficacy of Inhaled NAC in COVID-19	Iran	https://www.irct.ir/trial/48061

Список литературы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ГЛАТИОН (ПУ №ЛП-001337 от 08.12.2011)
2. Alexey Polonikov. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients PMID: 32463221 PMCID: [PMC7263077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463221/) DOI: [10.1021/acsinfecdis.0c00288](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00288)
3. Wu Z.; McGoogan J. M. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 323, 1239.10.1001/jama.2020.2648. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Betteridge D. J. (2000) What is oxidative stress?. Metab., Clin. Exp. 49 (2 Suppl 1), 3–8. 10.1016/S0026-0495(00)80077-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Hekimi S.; Lapointe J.; Wen Y. (2011) Taking a “good” look at free radicals in the aging process. Trends Cell Biol. 21, 569–576. 10.1016/j.tcb.2011.06.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Pisoschi A. M.; Pop A. (2015) The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur. J. Med. Chem. 97, 55–74. 10.1016/j.ejmech.2015.04.040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Yang J.; Zheng Y.; Gou X.; Pu K.; Chen Z.; Guo Q.; Ji R.; Wang H.; Wang Y.; Zhou Y. (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis. 94, 91–95. 10.1016/j.ijid.2020.03.017. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Lee C. (2018) Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. Oxid. Med. Cell. Longevity 2018, 6208067.10.1155/2018/6208067. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Forman H. J.; Zhang H.; Rinna A. (2009) Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol. Aspects Med. 30, 1–12. 10.1016/j.mam.2008.08.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

10. Zhou F.; Yu T.; Du R.; Fan G.; Liu Y.; Liu Z.; Xiang J.; Wang Y.; Song B.; Gu X.; Guan L.; Wei Y.; Li H.; Wu X.; Xu J.; Tu S.; Zhang Y.; Chen H.; Cao B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Borges do Nascimento I. J.; Cacic N.; Abdulazeem H. M.; von Groote T. C.; Jayarajah U.; Weerasekara I.; Esfahani M. A.; Civile V. T.; Marusic A.; Jeroncic A.; Carvas Junior N.; Pericic T. P.; Zakarija-Grkovic I.; Meirelles Guimarães S. M.; Luigi Bragazzi N.; Bjorklund M.; Sofi-Mahmudi A.; Altujjar M.; Tian M.; Arcani D. M. C.; O’Mathúna D. P.; Marcolino M. S. (2020) Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 9, 941.10.3390/jcm9040941. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Vardavas C. I.; Nikitara K. (2020) COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob. Induced Dis.* 18, 20.10.18332/tid/119324. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Alvarez J. A.; Chowdhury R.; Jones D. P.; Martin G. S.; Brigham K. L.; Binongo J. N.; Ziegler T. R.; Tangpricha V. (2014) Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. *Clin. Endocrinol. (Oxford, U. K.)* 81, 458–466. 10.1111/cen.12449. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Jain S. K.; Micinski D.; Huning L.; Kahlon G.; Bass P. F.; Levine S. N. (2014) Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 1148–1153. 10.1038/ejcn.2014.114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Jain S. K.; Kahlon G.; Bass P.; Levine S. N.; Warden C. (2015) Can L-Cysteine and Vitamin D Rescue Vitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels in Blood Plasma of African American Type 2 Diabetic Patients?. *Antioxid. Redox Signaling* 23, 688–693. 10.1089/ars.2015.6320. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Jain S. K.; Kanikarla-Marie P.; Warden C.; Micinski D. (2016) L-cysteine supplementation upregulates glutathione (GSH) and vitamin D binding protein (VDBP) in hepatocytes cultured in high glucose and in vivo in liver, and increases blood levels of GSH, VDBP, and 25-hydroxy-vitamin D in Zucker diabetic fatty rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 1090–1098. 10.1002/mnfr.201500667. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Parsanathan R.; Jain S. K. (2019) Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Sci. Rep.* 9, 14784.10.1038/s41598-019-51377-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. De Flora S.; Grassi C.; Carati L. (1997) Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 10, 1535–1541. 10.1183/09031936.97.10071535. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Horowitz R. I.; Freeman P. R.; Bruzzese J. (2020) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med. Case Rep* 30, 101063.10.1016/j.rmcr.2020.101063. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. 2002. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem. Pharmacol.* 64: 1057-1064.
21. Filomeni G., Aquilano K., Civitareale P., Rotilio G., Ciriolo M.R. Activation of c-jun-N-terminal kinase is required for apoptosis triggered by glutathione disulfide in neuroblastoma cells//*Free Rad. Biol. Med.* 2005.39: 345-354.
22. Piero Seetili and Carmela Fimognari. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front. Pharmacol.*, 07 October 2020 <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579944>