

Колеватова Л.А.¹, Овчинников Ю.В.², Гуляев Н.И.^{2,3,4}, Прохорчик А.А.^{2,3}, Эуро Л.Л.⁵

СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СВОБОДНОГО ГЛЮТАТИОНА КРОВИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ООО «НТЦ «Курс», Московская обл., г.о. Истра, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, Минобороны России, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Минобрнауки РФ, Москва, Россия

⁵Исследовательская программа по изучению стволовых клеток и метаболизма, медицинский факультет, Университет Хельсинки, Хельсинки, Финляндия

Цель работы: изучение динамики концентрации метаболитов глутатиона в крови больных в остром периоде коронавирусной инфекции, а также их зависимости: между собой, с НАД⁺-метаболитами, выраженностью воспалительного ответа, преморбидного состояния. **Материал и методы.** Проанализированы изменения концентрации окисленных и восстановленных форм глутатиона и их соотношение, а также клинические и биохимические параметры, в том числе метаболиты НАД⁺ и НАДФ⁺, у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде. **Результаты.** Показано значительное снижение концентрации как восстановленной, так и окисленной форм глутатиона и повышение соотношения восстановленной к окисленной формам в сравнении с контролем. Отмечена положительная корреляционная связь выраженности дыхательной недостаточности к окисленной форме глутатиона и НАДФ⁺. Восстановленная форма глутатиона имела положительную корреляционную связь с концентрацией НАД⁺ и НАДФ⁺ и отрицательную корреляцию с наличием ожирения и концентрацией ферритина. **Заключение.** Впервые показано снижение концентрации компонентов ключевого фактора антиоксидантной защиты клеток — системы глутатиона у больных COVID-19, что открывает перспективы разработки методов лечения больных в активной фазе донорами сульфгидрильных групп.

Ключевые слова: COVID-19; глутатион; НАД⁺; НАД⁺(H); НАДФ⁺; анализ метаболитов глутатиона в крови; биохимические изменения крови при COVID-19.

Для цитирования: Колеватова Л.А., Овчинников Ю.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л. Снижение концентрации свободного глутатиона крови в острой фазе коронавирусной инфекции. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):331–337.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-331-337>

Для корреспонденции: Гуляев Николай Иванович — nig27@mail.ru

Lyubov A. Kolevatova¹, Yuri V. Ovchinnikov², Nikolay I. Gulyaev^{2,3,4}, Alexandr A. Prokhorchik^{2,3}, Lilia L. Euro⁵
A DECREASE IN THE CONCENTRATION OF FREE BLOOD GLUTATHIONE IN THE ACUTE PHASE OF CORONAVIRUS INFECTION

¹ООО "STC "Course", Moscow reg., Istra, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia Moscow, Russia

³National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁵Wartiovaara Lab & Stem Cells and Metabolism Research Program, Faculty of Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland

Aim of the study: to investigate the dynamics of glutathione metabolite concentrations in the blood of patients during the acute phase of coronavirus infection, as well as their dependencies on each other, on NAD⁺ metabolites, the severity of the inflammatory response, and pre-existing conditions. **Materials and methods.** Changes in the concentration of oxidized and reduced forms of glutathione and their ratio, as well as clinical and biochemical parameters, including NAD⁺ and NADPH⁺ metabolites, were analyzed in patients with new coronavirus infection COVID-19 during the acute phase. **Results.** A significant decrease in the concentration of both reduced and oxidized forms of glutathione and an increase in the ratio of reduced to oxidized forms compared to the control were demonstrated. A positive correlation was noted between the severity of respiratory failure and the oxidized form of glutathione and NADPH⁺. The reduced form of glutathione had a positive correlation with the concentration of NAD⁺ and NADPH⁺ and a negative correlation with the presence of obesity and ferritin concentration. **Conclusion.** For the first time, a decrease in the concentration of key components of the cell's antioxidant defense system — glutathione system — has been shown in patients with COVID-19, opening up prospects for the development of treatment methods for patients in the active phase using sulphydryl group donors.

Key words: COVID-19; glutathione; NAD⁺; NAD⁺(H); NADPH⁺; analysis of glutathione metabolites in blood; biochemical changes in blood with COVID-19.

For citation: Kolevatova L.A., Ovchinnikov Yu.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L. A decrease in the concentration of free blood glutathione in the acute phase of coronavirus infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):331–337.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-331-337>

For correspondence: Nikolai I. Gulyaev — e-mail: nig27@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Коронавирусная инфекция явилась серьезной медицинской и общественной проблемой, обуславливающей важность изучения ее клинических особенностей, механизмов патогенеза и поиска новых средств лечения.

Известно, что важным звеном любого патологического процесса является оксидативный стресс, и от адекватности работы внутриклеточных систем антиоксидантной защиты может зависеть исход заболевания.

Основой антиоксидантной защиты клеток, а также регулятором внутриклеточного метаболизма и окислительно-восстановительного состояния является система глутатиона. Уникальная роль глутатиона обусловлена наличием в его молекуле тиоловой группы. В клетке глутатион представлен тремя различными вариантами: восстановленный 98% (активный), окисленный (неактивный) и в виде ковалентных конъюгатов с различными экзо- и эндогенными соединениями, например белками (содержащими в своем составе остатки цистеина) [1].

В настоящее время изучены следующие функции системы глутатиона:

1) антиоксидантная защита — нейтрализация свободных радикалов кислорода, удаление перекиси водорода и липидов, восстановление активности других антиоксидантов (витаминов А и С);

2) регуляция внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала;

3) образование малотоксичных, легко экскретируемых конъюгатов с различными молекулами, в т.ч. лекарственными веществами;

4) глутатионизация белков с целью регуляции их активности, а также защиты от окисления [2];

5) участие в метаболизме и иммунном ответе клетки, так как он является кофактором многих ферментов, необходимых для синтеза лейкотриенов и простагландинов, продукции цитокинов, регуляции синтеза оксида азота [2] и др.;

6) передача сигналов генной экспрессии, участие в синтезе ДНК и белка, процессах размножения и апоптоза клеток;

7) участие в синтезе и транспортировке железосерных центров [3];

8) поддержание функциональной активности митохондрий [4, 5].

Важным показателем нормальной жизнедеятельности клетки, наряду с рН, температурой, напряжением кислорода и др., является соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона, называемое окислительно-восстановительным (редокс) потенциалом. Нормальное значение редокс-потенциала составляет 100/1.

В норме в различных компонентах клетки, и больше всего в митохондриях, происходит постоянная генерация активных форм кислорода (АФК), выполняющих роль сигнальных молекул и обладающих способностью менять активность определенных транскрипционных факторов, в том числе различных факторов противоинфекционной защиты клетки [6, 7].

В зависимости от исходного состояния редокс-статуса клетки одни и те же сигнальные молекулы могут оказывать активирующее, подавляющее или нейтральное действие на ДНК. Сигнальная функция АФК тесно связана с системой глутатиона. Нарушение регуляции редокс-статуса клетки является одним из патогенетических механизмов практически всех заболеваний.

В условиях любого патологического процесса возникает дисбаланс между генерацией и инактивацией АФК, нарушается баланс сигналинга и контроля [8], то есть развивается оксидативный стресс, что запускает процесс свободнорадикального окисления. В условиях же инфекционного процесса в ответ на внедрение инфекционного агента НАДФ(Н)-зависимая оксидаза клеточных мембран активирует продукцию перекиси водорода, инициируя как процессы сигналинга, так и процессы перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и др. [5, 9]. Процессы свободнорадикального и перекисного окисления внутриклеточных компонентов могут привести к гибели клетки, в частности, за счет нарушения процессов синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях вследствие окисления белков цепи переноса электронов (ЦПЭ), содержащих в своем составе железосерные центры, которые наиболее подвержены процессу окисления за счет переменной валентности атома железа. На процессы репарации этих ферментов и защиты диссоциированных железосерных центров и расходуется в основном восстановленная форма глутатиона [3]. Снижение ее концентрации опосредованно приводит к торможению экспрессии генов, обеспечивающих процесс энергообеспечения, и в дальнейшем может инициировать запуск апоптоза клетки [10].

Восстановление окисленной формы глутатиона осуществляется ферментом глутатионредуктазой с участием НАДФ(Н) (никотинамидадениндинуклеотид-фосфат).

Таким образом, процессы активации иммунного ответа, продукции энергии и восстановления и поддержания нормального окислительно-восстановительного потенциала клетки в условиях нормы и патологии тесно взаимосвязаны между собой на разных уровнях (сигналинг, экспрессия генов, модификация активности ферментов и др.).

То есть для выживания клетки в условиях оксидативного стресса, сопровождающего любой патологический, в том числе инфекционный процесс, необходима достаточная концентрация восстановленной формы глутатиона и НАДФ(Н).

Однако данные о роли системы глутатиона в условиях различных патологических процессов ограничены. Мы также не встретили информации об изменениях системы глутатиона при коронавирусной инфекции.

Цель нашего исследования — изучение динамики концентрации окисленной и восстановленной форм глутатиона у больных в остром периоде коронавирусной инфекции, а также их зависимости между собой, НАД⁺-метаболитами, выраженностью воспалительного ответа, преморбидного состояния.

Материал и методы

Изучены образцы крови 14 больных различной степени тяжести новой коронавирусной инфекции (НКВИ), госпитализированных во временно созданное функциональное подразделение ФГБУ «Национальный медицинский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России по борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Группу составили 8 (57,2%) мужчин и 6 (42,8%) женщин, средний возраст $54,8 \pm 13,7$ года. Диагноз COVID-19 был установлен на основании клинических рекомендаций Минздрава России: сбор данных анамнеза, физикального осмотра, и далее в динамике — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК); мониторинг лабораторных и инструментальных показателей.

Длительность заболевания до момента забора крови на анализ составила 10 ± 5 дней.

По степени дыхательной недостаточности (ДН) отмечено следующее распределение: у 9 (64%) пациентов — ДН 0, у 2 (14%) — ДН 1 и у 3 (21%) — ДН 2.

Среднетяжелое течение отмечено у 9 (64%), тяжелое — у 2 (14%) и крайне тяжелое — у 3 (21%) больных. Тяжесть поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии: КТ1 — у 6 (42%), КТ2 — у 4 (28%), КТ3 — у 1 (7%) и КТ4 — у 3 (21%).

Отмечены следующие сопутствующие заболевания: у 4 (28%) больных патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь), у 7 (50%) имелась гипертоническая болезнь, у 2 (14%) — ИБС в форме стенокардии напряжения ФК2 и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, у 3 — (21%) сахарный диабет 2-го типа, ожирение — у 4 (28%), у 1 — ревматоидный артрит, у 3 — хроническая анемия.

Средний уровень креатинина 90 ± 26 (159–54) мкм/л, медиана 83 мкм/л, межквартильный интервал (МКИ) [78Q1; 05Q3]

Хроническая болезнь почек 1-й стадии отмечена у 6 (42%), 2-й стадии — у 7 (50%), 4-й стадии — у одного (7%) пациента.

Медиана лихорадочного периода 7,5 дня [МКИ]: [5–10] дней.

Температура тела $37,9 \pm 0,69$ °C, медиана 37,9 °C [МКИ]: [37,5–38,2] °C.

Уровень гемоглобина при поступлении 138 ± 18 г/л, у одного больного — 92 г/л.

Количество лейкоцитов при поступлении $5,26 \pm 1,6 \times 10^3$, медиана — 5×10^3 [МКИ]: $[4,4–6,0] \times 10^3$ в 1 мкл, в динамике наблюдалось нарастание числа лейкоцитов, максимально до 26 000 в 1 мкл у одного больного.

Значения ферритина при поступлении — $279,3 \pm 148$ мкм/л, в динамике — 363 ± 232 мкм/л. Снижение уровня ферритина у троих больных, у остальных — нарастание.

Данные ЭКГ: без патологии у 7 (50%), у 3 (21%) — синусовая тахикардия, у одного — синусовая брадикардия,

у двоих — изменение процессов реполяризации, у одного — фибрилляция предсердий.

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в той или иной степени в процессе заболевания отмечено практически у всех больных.

Кровь на анализ метаболитов глутатиона забирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), она экспонировалась до момента экстракции 24 ч при температуре 8 °C. После этого образцы были заморожены и экстракция проводилась из замороженных образцов.

Анализ проводился с использованием патентованного метода НАД⁺мед (www.nadmed.fi) в университете Хельсинки. Метод представляет собой вариант циклического энзиматического анализа с калориметрической детекцией.

Контрольная группа состояла из 48 доноров Красного Креста службы переливания крови Финской Республики, соответствующих по возрасту (50–60 лет). Образцы крови доноров забирались в момент донации крови.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.0 и GraphPad Prism Version 8. Категориальные переменные выражались в виде частот и процентов, а непрерывные переменные с нормальным распределением данных в виде среднего (М) и стандартного отклонения (m).

Для сравнений количественных показателей применяли медианы значений (Me) и межквартильные интервалы (Q25; Q75). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$. С целью выявления силы и направления связи между анализируемыми признаками был применен корреляционный анализ. Корреляция оценивалась на основе трех признаков: силы, направления и статистической значимости связи. При этом в качестве показателей оценки были взяты коэффициенты корреляции r Пирсона и R Спирмена, а также уровень их значимости p .

По критерию силы связь считалась слабой тогда, когда коэффициент корреляции имел значение менее 0,3, умеренной — при значении в пределах от 0,3 до 0,7, сильной — при значении, равном 0,7 и больше.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом госпиталя.

Результаты

Данные о концентрации и соотношении метаболитов глутатиона, полученные на пациентах с НКВИ, представлены в табл. 1.

Показатели уровня окисленной и восстановленной форм глутатиона оказались значимо снижены в сравнении с контролем (рис. 1). В то время как соотношения восстановленной к окисленной формам глутатиона оказалось достоверно повышенным относительно здоровых людей (рис. 2).

Выраженность дыхательной недостаточности зависела от наличия ожирения ($p = 0,034$; $R = 0,75$), сахарного

диабета ($p = 0,006$; $R = 0,181$), гипертонической болезни ($p = 0,025$; $R = 0,585$), а также коррелировала с уровнем окисленного глутатиона ($p = 0,035$; $R = 0,534$), и НАДФ⁺ ($p = 0,042$; $R = 0,51$) (рис. 4).

Показана положительная связь ожирения с наличием сердечно-сосудистого заболевания ($p = 0,036$; $R = 0,620$), а также отрицательная связь с показателями глутатиона восстановленного ($p = 0,017$; $R = -0,322$).

В прямой зависимости находились уровни глутатиона восстановленного к НАД⁺ ($r = 0,792$; $p < 0,0001$) и НАДФ⁺ ($r = 0,53$; $p = 0,042$) (рис. 5)

Выявлена тенденция снижения ($r = -0,479$; $p = 0,083$) концентрации глутатиона при увеличении ферритина (рис. 6).

Кроме того, имелась тенденция, не достигающая статистической значимости, тяжести заболевания с уровнем креатинина ($p = 0,055$; $R = 0,54$), а также гипертонической болезнью ($p = 0,093$; $R = 0,51$), наличием сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,077$; $R = 0,44$) и суммарным уровнем НАДФ⁺ ($p = 0,071$; $R = 0,41$). При этом не получено достоверной зависимости тяжести заболевания и возраста, вероятно ввиду малой численности опытной группы ($R = 0,2$; $p > 0,05$).

Не выявлено связи уровня глутатиона с выраженностью и продолжительностью лихорадочной реакции, уровнем лейкоцитов и другими клинико-лабораторными параметрами.

Таблица 1. Показатели окисленной и восстановленной форм глутатиона, а также их соотношений у больных НКВИ

Table 1. Indicators of oxidized and reduced forms of glutathione, as well as their ratios, in patients with NCVI

Глутатион восстановленный, мМ Reduced glutathione, mM	Глутатион окисленный, мМ Oxidized glutathione, mM	Глутатион восстановленный/ глутатион окисленный Reduced glutathione/ Oxidized glutathione
0,36	0,00	85,19
0,33	0,01	56,21
0,76	0,02	39,86
0,50	0,04	11,91
0,40	0,03	11,68
0,40	0,01	50,17
0,59	0,01	85,06
0,68	0,02	34,42
0,65	0,02	34,07
0,71	0,03	27,70
0,53	0,02	25,62
0,62	0,03	21,29
0,74	0,02	44,61
0,46	0,04	12,14
0,49	0,05	8,93
0,42	0,05	7,92

Обсуждение

Несмотря на всем очевидную важную роль глутатиона, мы знаем о нем мало. Представленное обсуждение является нашим пониманием проблемы.

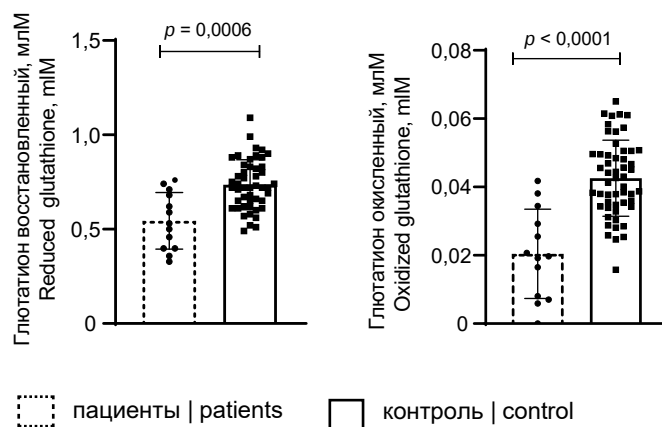


Рис. 1. Характеристика изменений восстановленной и окисленной форм глутатиона в сравнении с контролем в острый период НКВИ

Fig. 1. Characteristics of changes in the reduced and oxidized forms of glutathione compared to the control group in the acute period of NCVI

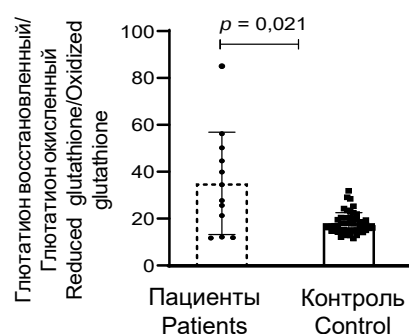


Рис. 2. Характеристика изменения соотношения восстановленной к окисленной форме глутатиона в острый период НКВИ

Fig. 2. Characteristics of the change in the ratio of the reduced to oxidized form of glutathione in the acute period of NCVI

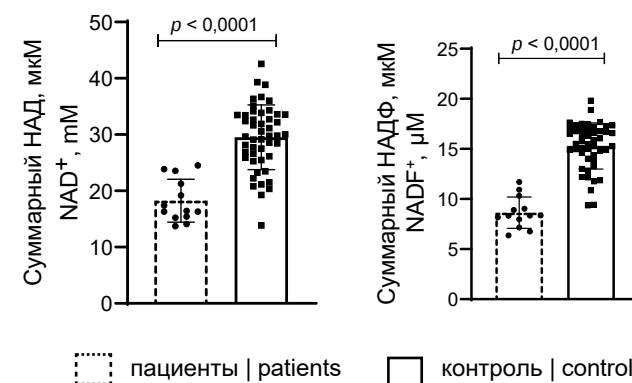


Рис. 3. Снижение концентрации метаболитов НАД⁺ и НАДФ⁺ в сравнении с контролем

Fig. 3. Decrease in the concentration of NAD⁺ and NADP⁺ metabolites compared to the control group

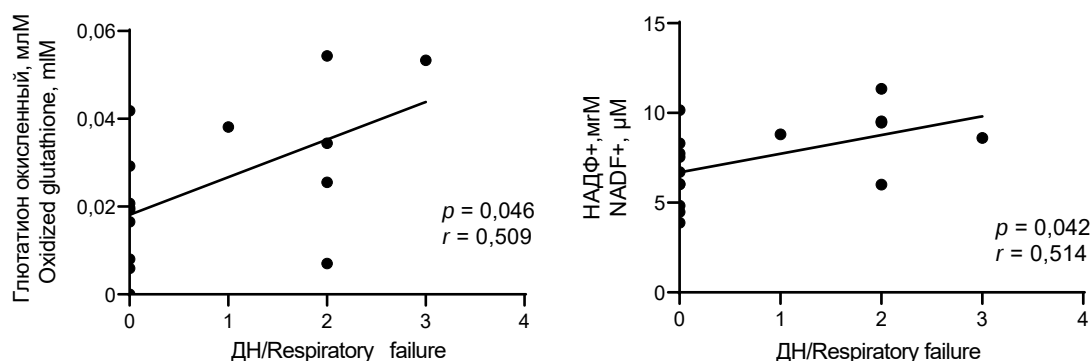


Рис. 4. Повышение уровня окисленной формы глутатиона и НАДФ⁺ при прогрессировании дыхательной недостаточности
Fig. 4. An increase in the level of oxidized forms of glutathione and NADP⁺ with the progression of respiratory failure

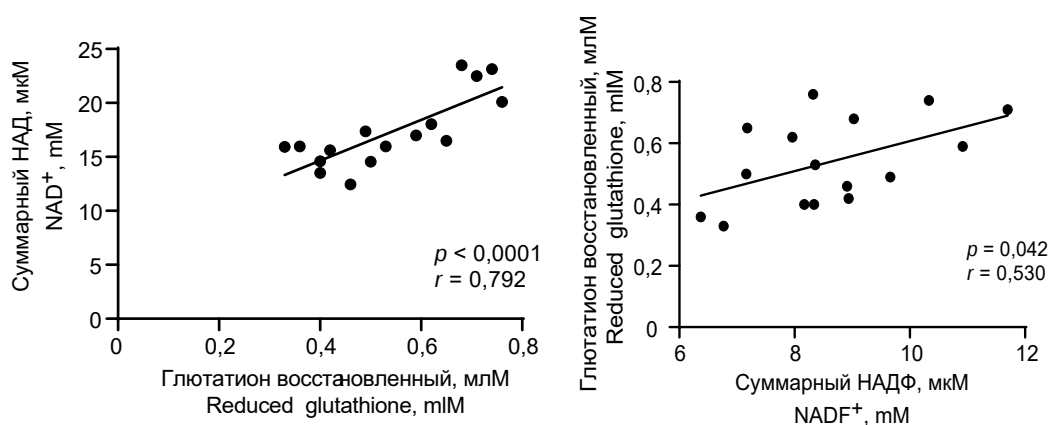


Рис. 5. Зависимость концентрации восстановленного глутатиона к НАД⁺ и НАДФ⁺ в опытной группе
Fig. 5. Dependence of the concentration of reduced glutathione on NAD⁺ and NADP⁺ in the experimental group

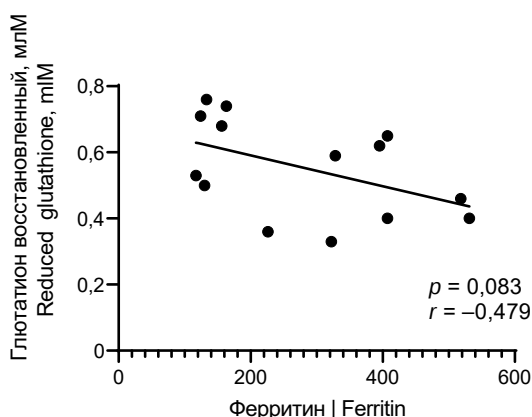


Рис. 6. Снижение содержания восстановленной формы глутатиона при повышении концентрации ферритина
Fig. 6. Decrease in the content of the reduced form of glutathione with an increase in the concentration of ferritin

На нашей небольшой выборке мы видим однотипное снижение восстановленной и окисленной форм глутатиона на 29 и 25% соответственно, НАД⁺ — на 27% и НАДФ⁺ — на 40% в сравнении с контролем. Повышение соотношения восстановленной формы глутатиона к окисленной обусловлено, вероятнее всего, методикой измерения: мы измеряем пул свободного окис-

ленного глутатиона, в то время как его значительная часть в условиях активации генерации АФК и ПОЛ ковалентно связывается с сульфгидрильными группами белков с целью протекции, и связанная форма не определяется [11–13], однако не исключено, что данное изменение отражает изменение (нарушение?) регуляции редокс-потенциала в клетках с целью увеличения антиоксидантной защиты.

НАД⁺ является источником всех форм НАД⁺-метаболитов, поэтому логично, что мы наблюдаем снижение суммарной концентрации и НАД⁺, и НАДФ⁺. Доступность НАД⁺ определяет функциональную активность НАДФ⁺ и, через пентозофосфатный путь, глутатиона. Нами показано прямое взаимоотношение концентрации НАД⁺, НАДФ⁺ и восстановленной формы глутатиона у наших пациентов.

Глутатион считается одним из важнейших факторов обеспечения нормального функционирования окислительных ферментов, поддержания необходимого ионного градиента мембран, биосинтеза белков и всех энергозависимых процессов в клетке и, в частности, для работы механизмов регуляции процесса активации генов системы врожденного иммунитета (то есть неспецифической противовоспалительной реакции). Однако наиболее изучена его роль как антиоксиданта в каче-

стве «ловушки» свободных радикалов, так и в качестве кофактора глутатионпероксидазы. Именно от этой функции зависит поддержание окислительно-восстановительного внутриклеточного потенциала и, соответственно, адекватность процессов, протекающих на мембранах митохондрий [14].

Выявленная в нашем исследовании положительная корреляционная связь уровня НАД⁺ и глутатиона подтверждает гипотезу, что следом за снижением уровня НАД⁺ снизится как антиоксидантная, так и противомикробная защита клетки. Подробно изменения НАД⁺ метаболитов у данной категории больных мы анализируем в статье [15].

Интересно наблюдение положительной корреляции выраженности дыхательной недостаточности с уровнем окисленного глутатиона и НАДФ⁺. Мы считаем, что это обусловлено окислением глутатиона в условиях нарастания окислительного стресса. По мере нарастания гипоксии восстановленная форма глутатиона окисляется в процессе нейтрализации активных форм кислорода, что и приводит к повышению концентрации окисленной формы. Для ее восстановления требуется НАДФ(Н). Соответственно, НАДФ(Н) окисляется, и концентрация НАДФ⁺ повышается.

Снижение показателей восстановленной и окисленной форм глутатиона у наших пациентов свидетельствует об активации процессов окислительного стресса как защитной реакции пораженных клеток. Нами выявлена тенденция (вероятно, за счет малого числа группы) снижения уровня восстановленной формы глутатиона при нарастании выраженности воспалительной реакции, которую отражает концентрация ферритина. Кроме того, показано достоверное снижение уровня восстановленного глутатиона у больных с ожирением, чего не отмечается у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. Вероятно, патологические процессы у людей с ожирением приводят к более выраженной уязвимости системы антиоксидантной защиты клетки, и это одно из объяснений более тяжелого течения коронавирусной инфекции у этих больных.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют участие системы глутатиона в развитии патологического процесса НКВИ. Уникальность использованного метода позволяет выделить и исследовать все метаболиты в крови пациентов.

С учетом этих данных открывается возможность добавления N-ацетилцистеина в качестве предшественника синтеза глутатиона и улучшения процессов антиоксидантной и противовирусной защиты клетки в лечении наших больных. Применение N-ацетилцистеина в лечении пациентов с НКВИ было изучено в нескольких исследованиях [16, 17]. Однако в доступной литературе мы не встретили подтверждения факта снижения глутатиона в крови этих больных, а также возможности коррекции развивающихся изменений на фоне приема препаратов N-ацетилцистеина.

Необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов с использованием ме-

тода оценки уровня глутатиона и его динамики на фоне добавления N-ацетилцистеина.

Выводы

1. Снижение концентрации метаболитов глутатиона, НАД⁺ и НАДФ⁺ является одним из факторов патогенеза НКВИ.

2. Концентрация восстановленной формы глутатиона снижается по мере прогрессирования дыхательной недостаточности.

3. Среди пациентов с различными сопутствующими заболеваниями наиболее низкий уровень восстановленного глутатиона выявлен у больных ожирением.

4. Снижение показателей восстановленной и окисленной форм глутатиона указывает на активацию процессов окислительного стресса как защитной реакции пораженных клеток и потенциальную пользу назначения субстрата глутатиона — ацетилцистеина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akerboom T.P., Bilzer M., Sies H. The relationship of biliary glutathione disulfide efflux and intracellular glutathione disulfide content in perfused rat liver. *J. Biol. Chem.* 1982;257(8):4248–4252.
2. Fang Y.Z., Yang S., Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872–9. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00916-4. PMID: 12361782
3. Wang Y., Yen F.S., Zhu X.G. et al. SLC25A39 is necessary for mitochondrial glutathione import in mammalian cells. *Nature*. 2021;599(7883):136–140. DOI: 10.1038/s41586-021-04025-w
4. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;27(9–10):916–921. DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00177-x
5. Zhang H., Forman H.J. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012;23(7):722–728. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.03.017
6. Tiku V., Tan M., Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol.* 2020;30(9):748. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.07.001
7. Guzzi P., Mercatelli D., Ceraolo C., Giorgi F. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):982. DOI: 10.3390/jcm9040982
8. Jones D.P. Redefining oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2006;8(9–10):1865–1879. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1865
9. Gloire G., Piette J. Redox regulation of nuclear post-translational modifications during NF-kappaB activation. *Antioxid. Redox Signal.* 2009;11(9):2209–2222. DOI: 10.1089/ars.2009.2463
10. Родионов Г.Г., Хурцилава О.Г., Плужников Н.Н. и др. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. Санкт-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2012;340:40. [Rodionov G.G., Xurcilava O.G., Pluzhnikov N.N. et al. Oxidative stress and inflammation: a pathogenetic partnership. Sankt-Peterburg, Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.I. Mechnikova, 2012;340:40. (In Russian)]. ISBN 978-5-89588-048-7. EDN RXYBH
11. Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I. et al. Blood glutathione disulfide: in vivo factor or in vitro artifact? *Clin. Chem.* 2002;48(5):742–753.
12. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal. Biochem.* 1969;27(3):502–522. DOI:10.1016/0003-2697(69)90064-5
13. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: application to the rat liver and bile

- samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006;385(1):105–113. DOI:10.1007/s00216-006-0375-8
14. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патофизиология и экспериментальная терапия.* 2011;1:3–19. [Luk'yanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Patofiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011;1:3–19. (In Russian)].
15. Колеватова Л.А., Алехнович А.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л. Снижение НАД⁺-метаболитов в крови пациентов острой фазы новой коронавирусной инфекции как показатель системного нарушения энергетического обмена и индикатор возможного терапевтического воздействия. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2023;6(2):48–57. [Kolevatova L.A., Alekhovich A.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L. A decrease in NAD⁺ metabolites in the blood of patients in the acute phase of a new coronavirus infection as an indicator of a systemic disorder of energy metabolism and an indicator of possible therapeutic effects. *Gospital'naya medicina: nauka i praktika.* 2023;6(2):48–57. (In Russian)]. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.95.75.017. EDN SKENTW
16. Shi Z., Puyo C.A. N-acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:1047–1055. Published 2020 Nov 2. DOI:10.2147/TCRM.S273700
17. Faverio P., Rebora P., Rossi E. et al. Impact of N-acetyl-L-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study. *ERJ Open Res.* 2021;8(1):00542–2021. Published 2021 Feb 7. DOI: 10.1183/23120541.00542-2021

Поступила 07.12.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Колеватова Любовь Анатольевна — канд. мед. наук, врач-кардиолог НТЦ «Доктор Курс», <https://orcid.org/0000-0002-0559-8588>

Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий терапевтическим отделением медицинского частного учреждения «Отраслевой клинко-диагностический центр ПАО «Газпром», профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Гуляев Николай Иванович — д-р мед. наук, доцент, главный специалист по функциональной диагностике Минобороны России, началь-

ник кардиологического центра — главный кардиолог НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Прохорчик Александр Александрович — канд. мед. наук, главный терапевт НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-5542-3527>

Эуро Лилия Леонидовна — старший научный сотрудник, доцент, Исследовательская программа по изучению стволовых клеток и метаболизма, медицинский факультет, Университет Хельсинки, <https://orcid.org/0000-0001-9705-3886>

Information about the authors

Lyubov A. Kolevatova — Cand. of Sci. (Med.), cardiologist at the Scientific and Technical Center “Doctor Course”, <https://orcid.org/0000-0002-0559-8588>

Yury V. Ovchinnikov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Therapeutic Department of the Private Medical Institution “Departmental Clinical Diagnostic Center of PJSC Gazprom”, Professor of the Department of Emergency Treatment of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch), <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Nikolay I. Gulyaev — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Specialist in Functional Diagnostics of the Ministry of Defense of Russia, Head of the Cardiology Center — Chief Cardiologist of the National Medical Research Center of High Medical Technologies, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Emergency Treatment at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of RUDN University, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Alexander A. Prokhorchik — Cand. of Sci. (Med.), chief therapist of the National Medical Research Center of High Medical Technologies, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5542-3527>

Lilia L. Euro — Senior Researcher, Associate Professor, Stem Cells and Metabolism Research Program, Faculty of Medicine, University of Helsinki, <https://orcid.org/0000-0001-9705-3886>