

РЕГУЛЯЦИЯ РЕДОКС-СТАТУСА – БИОХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА СОЗДАНИЯ НИЗКОДОЗОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Антонов В.Г.¹, Кашуро В.А.^{1,2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

Резюме. Значимая фармакологическая активность действующего начала лекарства не всегда согласуется с безопасностью его лечебного применения. Неблагоприятные лекарственные реакции распространены и дорого обходятся системе здравоохранения. В этой связи возможность обеспечения основного действия лекарственного средства без нежелательных побочных эффектов не менее актуальна, чем создание самого действующего начала.

В работе дано обоснование использования в фармакологических решениях потенциатора фармакологической активности (ПФА) действующего через систему редокс контроля физиологических реакций. Потенциатор фармакологической активности, обеспечивающий физиологически адекватное редокс влияние, в составе средств специфической терапии способен обеспечить восстановление работы рецепторов, устранить типовые нарушения взаимодействий клеток, позволить собственным системам нормализации гомеостаза устранить нарушения и использовать минимальные терапевтически достаточные дозы препаратов и оптимальные курсы лечения.

Фармакологическое действие ПФА, его фармацевтическая совместимость позволяют создавать безопасные патентнозащищенные комбинированные лекарственные средства нового поколения как на основе известных фармпрепаратов, так и вновь создаваемых лекарственных средств, широко востребованных в клинической практике. ПФА способствуют проявлению

фармакологической активности биологически активных химических молекул в физиологически оптимальных дозах.

Ключевые слова: редокс-статус, потенциатор фармакологической активности, глутатион, информационно-транспортная система

REDOX STATUS REGULATION IS THE BIOCHEMICAL BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF LOW-DOSAGE MEDICINES

Antonov V.G.¹, Kashuro V.A.^{1,2,3}

¹*St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

²*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

³*Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

Abstract

The significant pharmacological activity of a drug's active ingredient is not always consistent with its safety for medical use. Adverse drug reactions are common and costly for the healthcare system. In this regard, the ability to ensure the main effect of a drug without undesirable side effects is no less important than the creation of the active ingredient itself.

The paper provides a rationale for using a pharmacological activity potentializer (PAP) in pharmacological solutions that acts through the redox control system of physiological reactions. The pharmacological activity potentiator that provides physiologically adequate redox effects as part of specific therapy can restore the functioning of receptors, eliminate typical disorders of cell interactions, allow the body's own homeostasis normalization systems to eliminate disorders, and use minimal therapeutically sufficient doses of medications and optimal treatment courses.

The pharmacological effect of PAP and its pharmaceutical compatibility make it possible to create safe, patent-protected, next-generation combined drugs based on both well-known pharmaceuticals and newly developed drugs that are widely used in clinical practice. PAP promotes the pharmacological activity of biologically active chemical molecules in physiologically optimal doses.

Keywords: redox status, pharmacological activity potentializer, glutathione, information and transport system

Введение.

Несмотря на прогресс в понимании механизмов действия фармакологических препаратов остается множество открытых вопросов связанных с системным взаимодействием действующих компонентов лекарственных средств. Для большинства лекарственных средств известны их молекулярные мишени, интегрированные в систему гомеостаза. Универсальные системы поддержания гомеостаза организма проявляются на всех уровнях его организации: клеточном, тканевом органном и организменном. Эти системы непрерывно находятся в динамическом равновесии. Раздражитель, будь это изменение окружающей среды, проникновение патогенов или развитие ответа на стресс, приводит к сдвигу от состояния равновесия. К таким ключевым системам можно отнести систему регуляции окислительно-восстановительного равновесия (редокс-систему), которая является одной из наиболее древних и участвующих в поддержании гомеостаза как в бактериях, так и в клетках человека [1].

Даже терапевтические концентрации лекарственного средства сдвигают равновесие и вызывают дисбаланс, который в результате входит в резонанс с уже существующим состоянием патологического процесса. Практически неосуществимое мониторирование таких состояний долгое время не позволяло использовать лекарственные средства в эффективных и малотоксичных низких концентрациях.

Сдвиг равновесия, вызванный действием препарата, зачастую еще более выражено уводит систему от оптимума, что при длительном лечении такими дозами не только не достигает конечного эффекта, но и фактически приводит организм в качественно новое состояние. Все это увеличивает нелинейность и непредсказуемость поведения системы и те скромные результаты, которые

достигла фармакология для лечения хронических заболеваний прямо свидетельствуют об этом.

Использование веществ – потенциаторов лекарственных средств позволяет избежать этих эффектов.

Воздействие на редокс-систему через мимикрию эффектов ключевых регуляторов, таких как окисленный глутатион может произвести тонкую настройку в организме, измененном состоянием болезни на системном, организменном уровне, воздействуя на центральные гомеостатические системы организма: нейроэндокринную и иммунную системы [2].

Воздействуя на рецепторы и ферменты через редокс-зависимую модификацию ключевых цистеинов, входящих в состав активных центров белков-регуляторов, возможно, создать предпосылки для более выраженной восприимчивости живой системы к действию низких доз лекарственных препаратов [3].

Целью настоящей работы является обоснование концепции безопасного потенциатора фармакологической активности (ПФА) подходящего для широкого спектра фармакологических решений по созданию безопасных и эффективных средств терапии на основе действующего начала новых или используемых лекарственных средств, востребованных в клинической практике.

1.0 Редокс-статус – биохимическая основа создания ПФА

Клетки многоклеточных организмов способны жить в водных средах (естественных или искусственных) только в границах определенного диапазона концентраций химических элементов и соединений, значений температуры, pH и величин окислительно-восстановительного потенциала (ОВП, редокс-потенциала). Окислительно-восстановительные (редокс) реакции являются неотъемлемой составляющей сбалансированного метаболизма и физиологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и гибель клетки. В своей основе редокс-реакции связаны с переносом электронов. Соединение способное отдавать электроны определяют как восстановитель.

Напротив, соединение способное принимать электроны называют окислителем [1].

Устойчивое отклонение редокс-потенциала от физиологически оптимальных значений связано с острыми и хроническими патологическими процессами. В этой связи вопрос о биологических последствиях изменения редокс-статуса биосред не лишен практического смысла и важен для понимания фундаментальных биологических процессов, определяющих функциональное состояние и метаболический статус клетки, ткани и живой системы в целом.

Применительно к цели настоящей работы – обоснование концепции безопасного потенциатора фармакологической активности, будут рассмотрены закономерности редокс-регуляции белково-белковых взаимодействий поверхностно-клеточных и внеклеточных белков, значимые для фармакологических решений.

1.1 Редокс воздействие: мишени и сенсоры.

Белки и пептиды, в своей совокупности определяющие физиологические возможности отдельного организма, представляют собой фармакологические мишени и используются в подавляющем большинстве фармакологических решений. У каждого человека молекулы пептидной природы, выполняющие одну и ту же функцию, имеют определенные структурные различия, которые определяют индивидуальные количественные характеристики при выполнении функции. Несмотря на структурное разнообразие биологических молекул пептидной природы, механизмы, контролирующие функционально активную конформацию их структуры, идентичны и эволюционно консервативны, т.е. они однотипны не только у человека, но и аналогичны таковым во всей эволюционной цепочке с момента их возникновения. Важнейшими из них являются фосфатная и окислительная модификации, поли-АДФ-рибозилирование, метилирование, тиоляция и глутатионилирование. Первичная и последующая значимости эволюционно-консервативных механизмов контроля конформации молекул пептидной природы, определяются теми

физиологическими задачами, для решения которых они возникли в ходе эволюции. В этой связи первичную функцию выполняют те механизмы контроля структуры молекул пептидной природы, которые создают равнозначные условия для реализации последующего уровня задач широкому спектру других молекул пептидной природы.

Окислительно-восстановительное (редокс) воздействие является одним из таких первичных и фундаментальных регуляторных механизмов широкого спектра молекул пептидной природы. Сенсором и первичным эффекторным звеном редокс-воздействия являются молекулы цистеина рецепторных, ферментативных, структурных, транспортных и других белков, определяемые как «горячие цистеины», которые расположены в эволюционно-консервативных доменах молекул [4, 5].

Наличие эволюционно-консервативных доменов, обогащенных серосодержащей аминокислотой цистеином, обнаружено в молекулах пептидной природы различного функционального назначения – внеклеточных, поверхностно-клеточных и внутриклеточных рецепторах и ферментах, ионных каналах и белках-транспортерах цитоплазматической и внутриклеточных мембран, внеклеточных регуляторных и транспортных молекулах пептидной природы, белках внеклеточного матрикса, цитоскелета, другой физиологической специализации [6, 7, 8].

Одним из свойств атома серы в составе цистеина эволюционно-консервативных доменов является способность к обратимой окислительно-восстановительной (редокс) модификации. Сера в составе цистеина эволюционно-консервативных доменов после редокс-модификации может находиться в двух состояниях, значимых для физиологической активности молекулы пептидной природы. Одно из состояний атома серы в составе цистеина молекулы пептидной природы – восстановленное, в котором она связана с протоном водорода и представляет собой тиольную (сульфгидрильную) группу R-SH (R – любая структура пептидной природы). Другое состояние атома серы в составе цистеина – окисленное. В зависимости

от природы окислителя и глубины окисления остатка серы, она может подвергаться различным химическим окислительным модификациям. Однако, физиологическое значение имеет вариант окисления, при котором атом сера в составе цистеина одной полипептидной последовательности ковалентно связывается с атомом серы в составе цистеина другой полипептидной последовательности, образуя дисульфидную связь — R-S-S-R [4, 9, 10]. Таким образом, сера в составе цистеинов эволюционно-консервативных доменов молекул пептидной природы участвует в структурно-функциональной организации этих молекул, предопределяя возможность регуляторного воздействия на них по единым механизмам, едиными факторами.

Наличие эволюционно консервативной структуры молекул пептидной природы требует эволюционно консервативного механизма контроля. Применительно к обратимому окислительно-восстановительному переходу трансформации $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$, таковым выступает эволюционно консервативный глутатионовый цикл, функционирование которого в клетках прокариот и эукариот направлено на обеспечение редокс регуляции активности внеклеточных, поверхностно-клеточных и внутриклеточных рецепторов и ферментов, ионных каналов и белков транспортеров цитоплазматической и внутриклеточных мембран, внеклеточных регуляторных и транспортных молекул пептидной природы, белков внеклеточного матрикса, цитоскелета и другой физиологической специализации [4, 5, 8, 10].

1.2. Восстановленный и окисленный глутатионы – биохимические эффекторы редокс регуляции.

Принцип редокс-регуляции клеточных функций с участием восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатионов дан на примере рецепторов и биорегуляторов иллюстрирует рисунок 1.

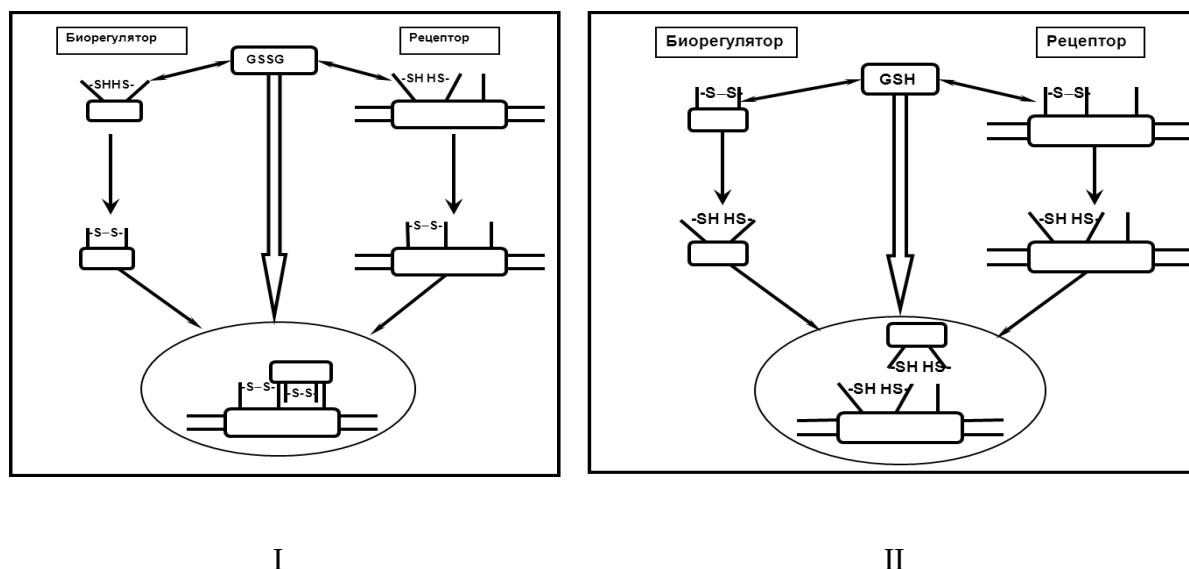


Рис. 1. Принцип редокс-регуляции с участием восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатионов на примере рецепторов и биорегуляторов.

На левой части рисунка 1 (I) показано воздействие окисленного глутатиона (GSSG) на сульфгидрильные группы в структуре функционально неактивных внеклеточных биорегуляторов пептидной природы и/или их поверхностно-клеточных рецепторов, что приводит к окислению сульфгидрильных групп (-SH) в составе молекул рецепторов и биорегуляторов и образованию функционально активной конформации.

На правой части рисунка 1 (II) – воздействие восстановленного глутатиона (GSH) на дисульфидные сшивки в структуре функционально активных внеклеточных биорегуляторов пептидной природы и/или их поверхностно-клеточных рецепторов приводит к восстановлению дисульфидных сшивок (-GS-SG-) в составе молекул рецепторов и биорегуляторов и образованию функционально неактивной конформации, ограничивающей физиологически адекватные взаимодействия.

Восстановленный глутатион преобладает как внутриклеточно, так и внеклеточно, но величина отношения GSH/GSSG в микроокружении клеток и в ряде внутриклеточных органелл кратно ниже внутриклеточного значения в цитозоле. Вследствие этого окружающая клетку среда и среда ряда

внутриклеточных органелл характеризуется большей окисляющей способностью в сравнении с цитозолем [2, 6, 7, 11].

Значительное преобладание GSH в сравнении с GSSG делает последний основной эффекторной молекулой редокс воздействия, так как для трансформации $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$ важно соотношение GSH/GSSG, в котором изменения значения меньшей величины приведут к более значимому результату. Дисульфиду глутатиона присущи свойства, характерные для молекул, осуществляющих регуляцию клеточных функций. В частности, повышение концентрации молекул, осуществляющих физиологически необходимую регуляцию клеточных функций, включая редокс механизмы воздействия, не лимитируется наличием исходного модифицируемого субстрата; характеризуется быстротой прироста их количества вследствие отсутствия многостадийности процесса образования; множеством молекулярных мишеней, находящихся, как правило, в «точке пересечения» различных сигналов передающих потоков, регулирующих клеточные функции; обратимостью процесса химической модификации молекулярной мишени.

Важной особенностью внеклеточных концентраций GSH и GSSG является зависимость от метаболической активности клетки, определяющей внутриклеточное содержание глутатионов и возможности их транспорта во внеклеточное пространство (АТФ-зависимые процессы). Обратно в клетку может транспортироваться только восстановленный глутатион и/или составляющие его аминокислоты. Таким образом, внеклеточное содержание GSSG определяется интенсивностью внутриклеточного синтеза GSH, образованием из него фракции дисульфида глутатиона, выходом их (GSH и GSSG) во внеклеточную среду и последующее возвращение в клетки в виде целой молекулы GSH или ее фрагментов. Внеклеточный распад GSH осуществляется мембраносвязанным ферментом – гамма-глутамилтрансферазой (GGT – КФ2.3.2.2). Весь процесс требует затраты энергии и, в целом, с точки зрения выполнения какой-либо работы напоминает бесполезный (футильный) цикл. Однако весь цикл или его отдельные элементы обнаружены у всех живых

организмов, содержащих GSH и GSSG. Его структура эволюционно консервативна [2, 11, 12, 13]. Зависимость величины внеклеточного редокс окружения от метаболической активности клетки, позволяет клетке контролировать уровень своего участия в работе органа, ткани, системы органов и организма в целом. При патологических процессах формируемый в клетке дефицит АТФ нарушает ситуационно обусловленный характер участия клетки в работе органа, системы органов, организма в целом. Учитывая особенности метаболизма при патологических процессах, определяющих повышенную восстанавливающую способность среды, клетки утрачивают способность полноценного выполнения функции (механизм см. рис.1.–II). Для полноценного ситуационно обусловленного участия клетки в функции той или иной ткани или органа необходимо восстановить окисляющую способность среды и, соответственно, функциональную активность поверхностно клеточных структур – рецепторов, ионных каналов, транспортных белков.

Терапевтическое воздействие, направленное на нормализацию окисляющей способности микроклеточного окружения, предопределяет не только включение клетки в работу органа или ткани, но и дает возможность привлечения внеклеточных ресурсов, для адаптации клеток к негативным воздействиям [14]. При патологическом процессе в той или иной степени имеют место сочетанные нарушения, обусловленные как восстановительным стрессом, связанным с органическими кислотами – лактат, пируват, цитрат, сукцинат и пр., так и окислительным стрессом – активные формы кислорода, азота, липидов и пр. [3].

Учитывая особенности биохимического преобразования GSSG в биологических средах организма, он является более предпочтительным для использования в фармакологическом решении, так как его первичное действие будет направлено на нейтрализацию избыточных отклонений редокс потенциала в область восстановительных значений [15, 16].

Продукт первичной трансформации GSSG – GSH, напротив, участвует в реакциях нейтрализации свободных радикалов (рисунок 2).

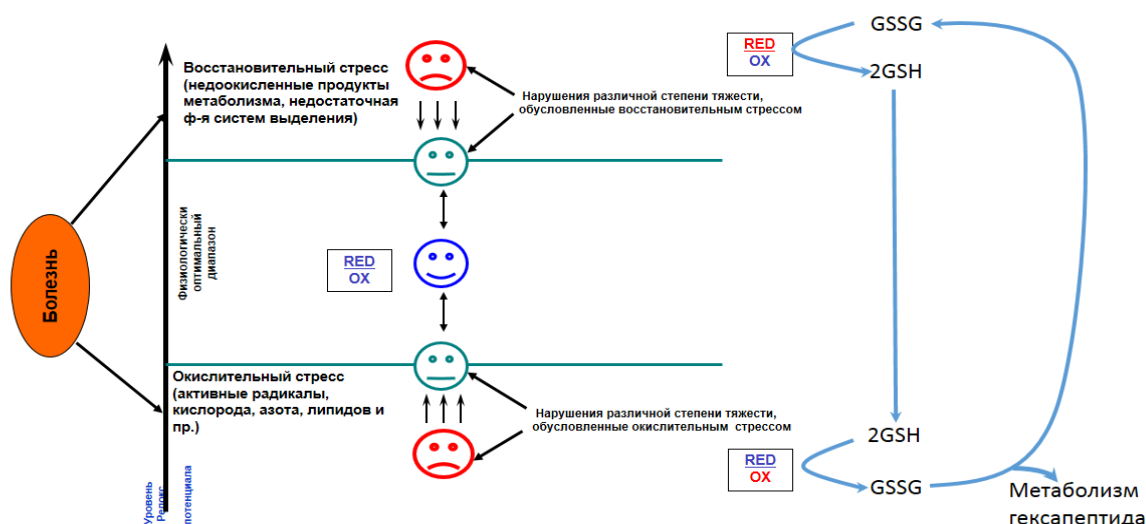


Рис.2. Механизм участия GSSG в нормализации редокс потенциала.

GSSG соответствии со своим стандартным потенциалом участвует в процессе приема электронов с различных восстановителей, в частности, органических кислот, трансформируясь в восстановленный глутатион (GSH), который в свою очередь способен нейтрализовать органические и неорганические радикалы. В дополнение к окислительно-восстановительному воздействию на поверхностно-клеточные и внеклеточные молекулы, GSSG (совместно с GSH) участвует в межорганном перераспределении образующих его аминокислот – цистеина, глутаминовой аминокислоты (глутамата), глицина. Как отмечено выше GSSG и GSH распадаются вне клетки до глутамата, цистеина и глицина, которые поступают в клетку, включаются в ресинтез восстановленного и окисленного глутатионов, другие метаболические процессы. Установлено, что основное количество обеих форм глутатиона поступает в клетки таких органов, как почки, миокард, головной мозг, особенно при различных критических воздействиях выполняя защитную функцию или обеспечивая комплекс защитных реакций [7, 11]. В этой связи для обозначенного выше вектора фармакологических решений представляет интерес собственная фармакологическая активность GSSG ее связь с комплексом реакций внутренней защиты организма.

1.3. Редокс-регуляция и внутренняя защита организма.

Эволюционно сложившаяся особенность нашего организма заключается в том, что в нем заложена способность не только выполнения функции, но и нейтрализации и устранения повреждений, обеспечивая тем самым структурно-функциональную целостность. Иными словами, в организме, в случае необходимости, функционирует система внутренней защиты, позволяющая противостоять деструктивным воздействиям. Если, по каким-либо причинам система внутренней защиты не может противостоять повреждающему воздействию (инфекционного или неинфекционного характера), развивается болезнь.

Организм человека состоит из десятков триллионов клеток. Клетки имеют единую общую организационную основу – ядро, цитоплазма, цитоплазматическая мембрана. Общая организационная основа построения десятков триллионов клеток предполагает единый принцип их взаимодействия друг с другом, для обеспечения согласованной работы в целостном организме. Клетки обособлены от внешней среды, в рамках целостного организма они обеспечиваются информацией и субстратами не только для выполнения функции, но для воспроизводства новых клеток или своих отдельных структур. Синхронность функциональной активности триллионов клеток делает возможной информационно-транспортная система (ИТС) – система, которая включает нервные волокна, кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточное вещество. Рецепторные молекулы, в данном контексте понимаемые как молекулярные образования клетки, обеспечивающие прием и передачу биологической информации, определяют ее локальную связь с ИТС организма (рисунок 3.).

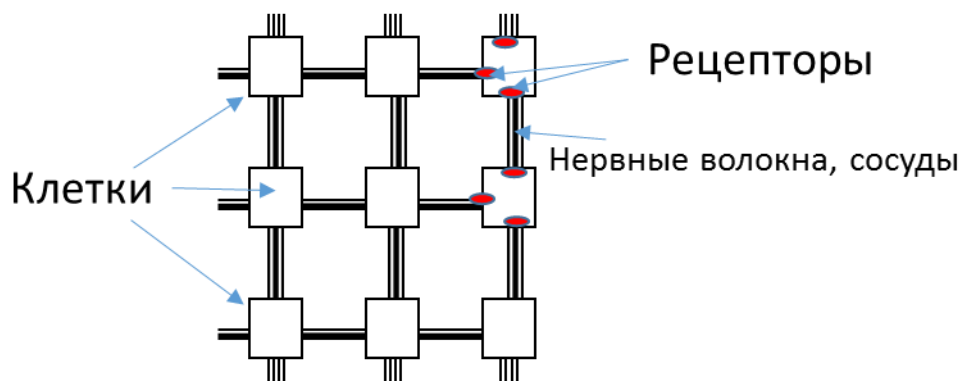


Рис.1. Схематичное изображение многоклеточной структуры: отдельные клетки (прямоугольники) объединены посредством информационно транспортной структуры (параллельные линии) и рецепторов в единую морфологическую единицу.

Используемое в контексте описания понятие «внутренняя защита» требует пояснения. Как правило, внутреннюю защиту организма связывают с фазами детоксикации ксенобиоников [17], функционированием составляющими иммунной системы врожденным и приобретенным иммунитетом [18]. Клеточные и гуморальные факторы иммунной системы осуществляют постоянный надзор внутри организма. Обнаружив чужеродное – бактерия, вирус, погибшая клетка или клетки, эффекторы иммунной системы осуществляют первичную нейтрализацию расходуя свои ресурсы и формируя неактивный балласт из чужеродного. Если чужеродного много, то иммунная система, специализированная на защите, нуждается в поддержке со стороны клеток других органов, иной биологической специализации (печень, почки, эндокринные образования и др.). В период физиологического комфорта (здоровья) функция по совместительству – функция защиты клетками других органов не осуществляется и соответствующий клеточный аппарат либо отсутствует, либо ориентирован на другие клеточные процессы.

При наличии чужеродного агента, тем более в случае его избытка иммунная система отправляет к клеткам других органов гуморальные сигналы – относительно небольшое разнообразие белковых молекул, которые действуя через специализированный рецептор запускают присущую клеткам соответствующего органа иной специализации защитную функцию по

совместительству. Так, клетки печени начинают синтез белков острой фазы – белков защиты от чужеродного (предантитела), клетки нервной системы через нервные волокна и эндокринные пути перестраивают терморегуляцию и метаболизм в организме в целом, стимулируется выделительная функция почек и печени для удаления чужеродного балласта, меняется интенсивность оксигенации крови и тканей [19]. В случае успешного противостояния, осуществлена нейтрализация и разрушение чужеродного до балласта, который либо в растворенной форме из любой точки организма будет транспортирован в почки и удален из организма, либо нерастворимые фракции балласта с помощью белков острой фазы доставлены в печень, рецептор опосредованно поступают в гепатоциты и далее с желчью удаляются через кишечник из организма. Удаление чужеродного раздражителя прерывает реакцию иммунных клеток и соответственно организуемый ими процесс внутренней защиты организма. Клетки иммунной системы продолжают выполнять надзорные функции, клетки других органов настраиваются на специализированную функцию, оставляя специализированный рецептор инициации защитной функции в режиме ожидания [20].

В приведенном кратком анализе эффективная работа внутренней защиты организма обеспечивалась согласованностью и функциональностью ИТС и рецепторного аппарата. В этом случае не развивается болезнь. В истории есть немало примеров устойчивости групп людей к бактериальным и вирусным инфекциям в период эпидемий. В категории заболевших первичный ответ иммунной системы на патоген не привел к полноценной мобилизации в целом системы внутренней защиты. Однако и здесь были категории – легкие, средние, тяжелые больные. В каждой категории мобилизация, согласованность и функциональность ИТС, рецепторного аппарата предопределили свою тяжесть течения.

Создание фармакологических средств повышения эффективности внутренней защиты организма опирается на эволюционно сложившиеся закономерности ее построения и функционирования и неотделимо от

закономерностей функционирования рецепторного аппарата отдельной клетки многоклеточного организма (см. рис.1). Ключевая роль GSSG в механизмах контроля функциональной активности рецепторов и биорегуляторов определяет направления фармакологических решений, в которых должны быть использованы не соединения с сульфгидрильными группами, а соединения с дисульфидными, а возможно большими количеством связанных между собой атомов серы [21]. Схема на рисунке 4 иллюстрирует состояние информационно-транспортной системы клеток в организме при поражении, низкую эффективность работы систем внутренней защиты, преимущественное действие лекарственных препаратов вне зоны поражения и, соответственно, необходимость устранения подобных негативных изменений ИТС (схема на рис.4 справа).

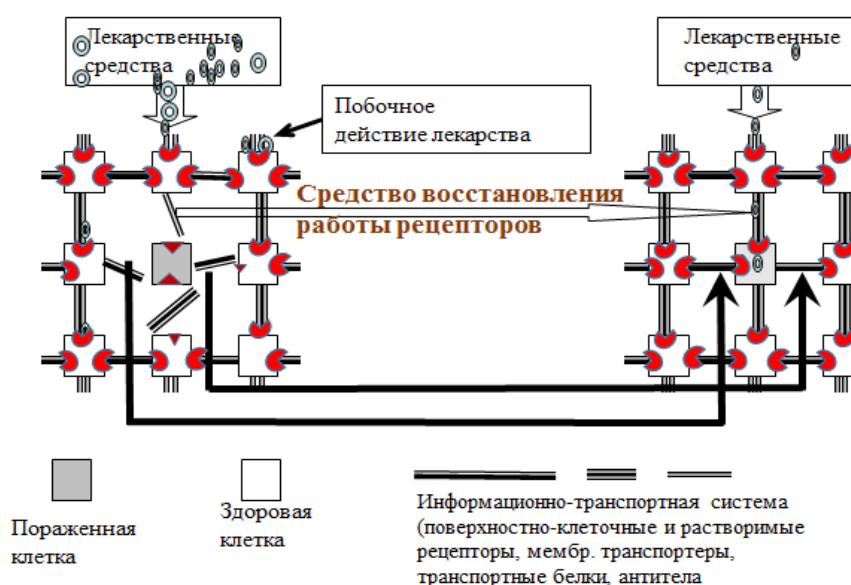


Рис.4. Восстановление гуморально-клеточных, межклеточных, матрикс клеточных взаимодействий под действием ПФА обеспечивает поступление необходимых и достаточных количеств лекарственного средства в пораженную область.

Таким образом, проведение специфической терапии заболевания, без устранения типовых расстройств в информационно-транспортной системе организма, не имеет успеха. Напротив, сочетание специфической терапии со средством восстановления работы рецепторов, устраняющим типовые

нарушения взаимодействий клеток и ИТС, позволяет собственным системам защиты организма устранить нарушения и использовать минимальные терапевтически достаточные дозы препаратов и оптимальные курсы лечения.

Заключение

Непосредственные измерения ОВП в физиологических выделениях, биосредах, тканях организма не получили особого распространения ни в практической деятельности врачей, ни при проведении медикобиологических исследований. Считается, что редоксметрия не дает принципиально новой информации по сравнению с рН-метрией и измерениями PO_2 , определением значений параметров кислотно-основного состояния, интенсивности свободнорадикальных реакций и т.д. Однако при физиологически адекватном ответе организма на какое-либо воздействие должны быть сопряжены реакции различных типов клеток, тканей и отдельных внеклеточных белков. Разнонаправленные, физиологически детерминированные взаимодействия GSSG и GSH с поверхностно-клеточными рецепторами, биорегуляторами, другими молекулами пептидной природы обеспечивают возможность ситуационно обусловленного сопряжения метаболической и функциональной активности различных клеток для осуществления физиологически адекватного ответа. Потенциатор фармакологической активности, обеспечивающий физиологически адекватное редокс влияние, в составе средств специфической терапии способен обеспечить восстановление работы рецепторов, устранить типовые нарушения взаимодействий клеток и ИТС, позволить собственным системам нормализации гомеостаза устранить нарушения и использовать минимальные терапевтически достаточные дозы препаратов и оптимальные курсы лечения.

Литература:

1. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. *Окислительно-восстановительные процессы в клетках*. Мн.: БГУ, 2008.
2. Смирнова Г.В., Октябрьский О.Н. Глутатион у бактерий. *Биохимия*. 2005; 70 (11):1459-1473.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014; 16 (5-4): 1376-1379.
4. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 1057-1064.
5. Jordan P.A., Gibbins J.M. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of cellular Function. *Antioxidants and Redox signaling*. 2006; 8 (3-4): 312-324.
6. Gilbert H.E. *Glutathione Centennial Molecular Perspectives and Clinical Implications*. San Diego: Acad. Press, 1989.
7. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J.Biol.Chem.* 1988; 263: 17205-17208.
8. Meyer A.J., Hell R. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups. *Photosynth Res*. 2005; 86 (3):435-457.
9. Jeffery C.J. Moonlighting proteins. *Trends.Biochem. Sci.* 1999; 24: 8-11.
10. Paolicchi A., Dominici S., et al. Glutathione catabolism as a signaling mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 1027-1035.
11. Meister A., Anderson M.E. Glutathione. *Annu.Rev.Biochem.* 1983; 52: 711-760.
12. Droge W., Schulze-Osthoff K. et al. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J*. 1994; 8: 1131-1138.
13. Dubina M.V., Gomonova V.V., et al. Pathogenesis-based preexposure prophylaxis associated with a low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated COVID-19 hospital: a pilot study. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:536.
14. Антушевич А.Е., Бузанов Д.В., Антонов В.Г. и др. Оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых

тяжелых отравлениях этанолом. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 58(2): 7-12.

15. Кветной И.М., Миронова Е.С., Крылова Ю.С., и др. Белки митохондрий кардиомиоцитов как молекулярные мишени таргетного действия препарата V007. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (6): 31-36.

16. Музуров К.В., Антушевич А.Е., Антонов В.Г. и др. Эффективность применения моликсана при острых тяжелых отравлениях корвалолом. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 18(2): 73-77.

17. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.

18. Droge W., Hack V., Breitkreutz R., et al. Role of cysteine and glutathione in signal transduction, immunopathology and cachexia. *Bio Factors*. 1998; 8: 97-102.

19. Орлов Ю.В., Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г. и др. Оценка эффективности дисульфида глутатиона в профилактике развития фиброза печени при токсическом гепатите. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022; 23(1): 191-118.

20. Mironova E.S., Morozkina S., Snetkov P., et al. Glutathione Medicines as Geroprotectors: Molecular Effects in Inflammaging Model. *American Journal of biomedical science and research*. 2024; 23(3):577-579.

21. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Антонов В.Г, и др. Результаты многоцентрового исследования: эффективность и безопасность препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в терапии острых отравлений этанолом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022;11(3):444-456.

References

1. Martinovich G.G., Cherenkevich S.N. *Oxidationreduction processes in cells*. Minsk: BGU; 2008 (In Russian).

2. Smirnova G.V., Oktyabrsky O.N. Glutathione in bacteria. *Biochem. (Mosc)*. 2005; 70 (11):1459-1473. (In Russian).
3. Golovko A.I., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Khalchitsky S.E., Kashuro V.A. Review of drugs for the correction of CNS disorders developed as a result of the action of neurotoxicants. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2022; 23(1):385–419. (In Russian)
4. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem. Pharmacol*. 2002; 64: 1057-1064.
5. Jordan P.A., Gibbins J.M. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of cellular Function// *Antioxidants & Redox signaling*. 2006; 8 (3-4): 312-324.
6. Gilbert H.E. *Glutathione Centennial Molecular Perspectives and Clinical Implications*. San Diego: Acad. Press, 1989.
7. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J.Biol.Chem*. 1988; 263: 17205-17208.
8. Meyer A.J., Hell R. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups. *Photosynth Res*. 2005; 86 (3):435-457.
9. Jeffery C.J. Moonlighting proteins. *Trends.Biochem. Sci*. 1999; 24: 8-11.
10. Paolicchi A., Dominici S. et al. Glutathione catabolism as a signaling mechanism. *Biochem. Pharmacol*. 2002; 64: 1027-1035.
11. Meister A., Anderson M.E. Glutathione. *Annu.Rev.Biochem*.1983; 52: 711-760.
12. Droge W., Schulze-Osthoff K. et al. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J*. 1994; 8: 1131-1138.
13. Dubina M.V., Gomonova V.V. et al. Pathogenesis-based preexposure prophylaxis associated with a low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated COVID-19 hospital: a pilot study. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:536.
14. Antushevich A.E., Buzanov D.V., Antonov V.G. et al. Evaluation of the effectiveness of the use of inosine glycyl-cysteinylglutamate dinatria in acute severe ethanol poisoning. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017; 58(2): 7-12. (in Russian).

15. Kvetnoy I.M., Mironova E.S., Krylova J.S., et al. Mitochondria proteins of cardiomyocytes as molecular targets of the preparation V007. *Molecular medicine*. 2021; 19 (6): 31-36. (in Russian).
16. Muzurov K.V., Antushevich A.E., Antonov V.G., et al. Molixan Efficacy in Acute Severe Corvalol Poisoning. *Emergency Medical Care*. 2017; 18(2): 73–77. (in Russian).
17. Kashuro V.A. *Pathogenetic and diagnostic significance of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of antitumor drugs*. Dr. med. sci. diss. Saint-Petersburg.; 2009. (in Russian).
18. Droge W., Hack V., Breitkreutz R., et al. Role of cysteine and glutathione in signal transduction, immunopathology and cachexia. *Bio Factors*. 1998; 8: 97-102.
19. Orlov Yu.V., Khalimov Yu.Sh., Kuzmich V.G., et al. Evaluation of the effectiveness of glutathione disulfide in preventing liver fibrosis in toxic hepatitis. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2022; 23(1): 191-118. (in Russian).
20. Mironova E.S., Morozkina S., Snetkov P., et al. Glutathione Medicines as Geroprotectors: Molecular Effects in Inflammaging Model. *American Journal of biomedical science and research*, 2024; 23(3):577-579.
21. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Antonov V.G., et al. Results of a Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Inosine GlycylCysteinyl-Glutamate Disodium in the Treatment of Acute Ethanol Poisoning. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2024; 23(3):577-579. (in Russian).