

© Л. А. Александрова, 2016 г.  
УДК 615.355

Л. А. Александрова

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАММА- ГЛУТАМИЛ-ТРАНСПЕПТИДАЗЫ В ЭНЗИМОДИАГНОСТИКЕ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Клиническая энзимодиагностика включает несколько десятков тестов, успешно используемых для ранней постановки и дифференциации диагноза, получения информации о развитии возможных осложнений и эффективности применяемой терапии. Однако один и тот же энзиматический сдвиг может являться звеном патогенеза или характеризовать вторичные механизмы, сопутствующие данной форме патологии, или, наконец, быть связанным со стереотипной, неспецифической реакцией организма на заболевание, такой как стресс. Развитие энзимодиагностики преимущественно идет по двум перспективным направлениям: по пути поиска новых специфических маркеров и по пути использования уже известных, но при других патологиях, путем усовершенствования методов и уточнения референсных значений. В последнее время интерес исследователей привлекает давно известный в клинической медицине фермент гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП), повышение которого в крови связывают с воспалительными заболеваниями печени. Наряду с аланинаминотрансферазой и аспартатаминотрансферазой, ГГТП признана бесспорным маркером гепатобилиарных

нарушений [16]. Однако ГГТП не является специфичной для печени, а экспрессируется практически во всех клетках, преимущественно обладающих высокой секреторной и абсорбирующей способностью: эпителиальных клетках, выстилающих желчные пути, печеночные канальцы, проксимальные канальцы нефрона, в панкреатических экзокринных клетках и выводных протоках, в ворсинчатых клетках тонкой кишки [1].

Со времени получения в чистом виде из почки овцы в 1950 г. ГГТП, выделенная из разных источников — от микроорганизмов до млекопитающих, включая кровь и органы человека, достаточно подробно изучена, что позволило по-новому взглянуть на роль этого фермента в метаболизме, патогенезе ряда заболеваний и использовании его в энзимодиагностике.

### СТРУКТУРА И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ГГТП

Гамма-глутамил-транспептидаза (гамма-глутамил-трансфераза, EC2.3.2.2) представляет собой эволюционно консервативный мембраносвязанный фермент, гликопротеин, который специфичен для расщепления  $\gamma$ -глутамильной связи в молекуле глутатиона (GSH) и переноса  $\gamma$ -глутамильной группы либо на молекулу воды (гидролиз), аминокислоту либо пептиды (транспептидация).

Гетеродимерный белок ГГТП человека детерминируется семейством гена, состоящим, по крайней мере, из семи различных локусов, преимущественно расположенных на длинном плече хромосомы 22 [38]. Белок экспрессируется в виде отдельного полипептида, который затем расщепляется с помощью специфической протеазы, с образованием тяжелой (68 кД) и легкой (22 кД) цепей. Тяжелая цепь располагается внутри клетки, содержит трансмембранный домен и внеклеточный компонент, находящийся на наружной мембране клетки и связывающий легкую цепь, на которой локализован активный центр ГГТП (рис. 1). В естественных условиях тяжелая цепь не только обеспечивает привязку легкой цепи к клеточной мембране, но также участвует в аутопроцессинге и модифицирует каталитическую активность фермента [6].

ГГТП обнаружена в клетках почек, печени, поджелудочной железы, эпидидимиса, семенных канальцев [16]. В недавнее время показана высокая активность фермента в сосудистой эндотелии, макрофагах периферической крови [3, 4]. Как видно из данных таблицы, в почках активность фермента в 7000 раз превышает показатели в сыворотке крови; в печени — в 500 раз больше, чем в сыворотке; в поджелудочной железе содержание выше, чем в сыворотке крови, в 650 раз.

Сывороточный фермент имеет множественные формы, выявленные с помощью высокоэффективной

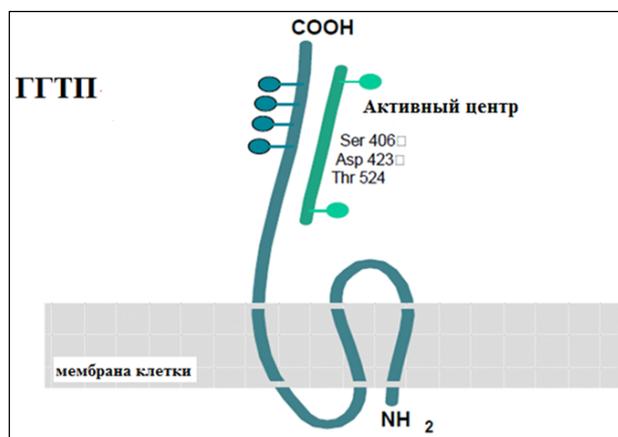


Рис. 1. Активный центр гамма-глутамил-транспептидазы [6]

жидкостной хроматографии и, вероятно, связанные с посттрансляционной модификацией, которую определяют множественные сайты гликозилирования на поверхности белка [14].

### РОЛЬ ГГТП В МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛУТАТИОНА

Глутатион (GSH) – важнейший тиолсодержащий трипептид – содержится во всех клетках организма и выполняет множество важнейших функций в клетке: обеспечивает окислительно-восстановительный потенциал клетки; участвует в активации транскрипции генов, в том числе некоторых антиоксидантных ферментов, а также ингибировании редоксзависимых путей активации апоптоза; входит в систему детоксикации и антиоксидантной защиты, предупреждения и ограничения окислительного стресса [3, 4, 33]. В качестве внутриклеточного регуляторного сигнального пептида играет ключевую роль в физиологических и патофизиологических процессах, включая воспаление, иммунный ответ, апоптоз [28, 33, 37].

Около 90 % GSH-плазмы крови синтезируется в печени, и его транспортировка внутрь клетки осуществляется путем его распада и ресинтеза в  $\gamma$ -глутамильном цикле (рис. 2). ГГТП – единственный фермент этого цикла, расположенный на наружной поверхности цитоплазматической мембраны, запускает его, являясь первым и лимитирующим ферментом процесса катаболизма и синтеза *de novo* GSH. ГГТП, расщепляя  $\gamma$ -глутамильную связь в молекуле внеклеточного GSH, дает возможность клетке использовать этот трипептид как источник цистеина, который, в свою очередь, служит эссенциальным субстратом для образования внутриклеточного GSH. Необходимо подчеркнуть, что только ГГТП способна катализировать разрыв  $\gamma$ -глутамильной связи глутатиона. ГГТП также инициирует метаболизм глутатион-S-конъюгатов в меркаптоураты путем переноса  $\gamma$ -глутамильного остатка на акцептор аминокислоты и высвобождая цистеинил-глицин.

Особое значение ГГТП состоит в том, что из всех ферментов метаболизма GSH только она катализировать реакции, связанные с  $\gamma$ -глутамильным остатком, ввиду устойчивости глутатиона к обычным пептидазам.

### ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ ГГТП

В связи с тем, что  $\gamma$ -глутамильная группа при гидролизе молекулы

Распределение активности ГГТП в органах человека [7]

Орган	Активность Е/г влажной ткани	Соотношение активности в ткани и в сыворотке крови
Почка	2225	7420
Поджелудочная железа	184,5	614
Печень	86,5	288
Селезенка	34	113
Сердце	1	3
Скелетные мышцы	1,5	5
Легкое	7	23
Головной мозг	11	37
Сыворотка крови	0,3	1

GSH переносится на аминокислоты (рис. 2), приводя к образованию  $\gamma$ -глутамильного производного аминокислоты, которое легко проникает внутрь клетки, ГГТП рассматривают как транспортер аминокислот [37]. Однако исследования последнего десятилетия в оценке роли этого цикла в транспорте аминокислот противоречивы [7, 37, 39]. Возможно, ГГТП в отношении транспорта аминокислот имеет ограниченную тканевую и субстратную специфичность и еще нуждается в экспериментальном уточнении.

### СВЯЗЬ ГГТП С МЕТАБОЛИЗМОМ ОКСИДА АЗОТА

Оксид азота (NO) хорошо известен как один из наиболее важных биологических медиаторов, вторичный мессенджер, который вовлечен во множество физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, состояние памяти, а также некоторые патофизиологические процессы [1, 2, 5, 9]. Помимо синтеза NO из аргинина спе-

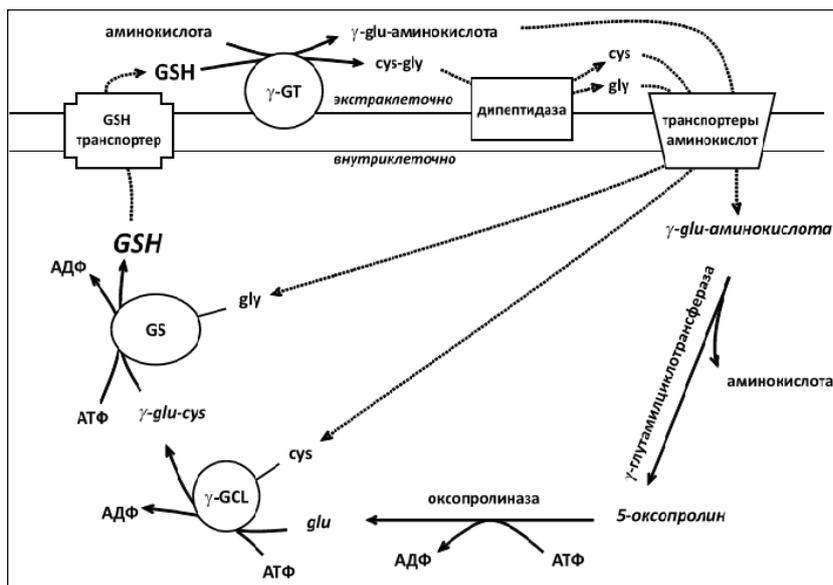


Рис. 2. Гамма-глутамильный цикл и транспорт аминокислот [3]

специализированными NO-синтазами *de novo*, клетки имеют некоторый «стратегический» запас этих активных радикалов в виде нитрозотиолов, преимущественно нитрозоглютамина (GSNO), представляющего собой соединение, которое участвует в депонировании и транспорте NO в физиологических условиях [8].

В 1997 г. было опубликовано первое сообщение о способности ГТТП к декомпозиции нитрозотиолов [20]. Распад GSNO с участием ГТТП может происходить в результате либо реакции гидролиза (реакция 1), либо реакции транспептидации (реакция 2):

1) GSNO  $\xrightarrow{\text{ГТТП}}$  глутамат + S-нитрозо-цистеинил-глицин (реакция 1);

2) GSNO + глицил-глицин  $\xrightarrow{\text{ГТТП}}$  гамма-глутамилглицил-глицин + S-нитрозо-цистеинил глицин (реакция 2).

Далее от молекулы S-нитрозо-цистеинил-глицина, образованного в обеих реакциях, под действием ионов металлов переменной валентности образуется окисленный цистеинил-глицин с отщеплением свободного радикала NO<sup>•</sup>:

S-нитрозо-цистеинил-глицин  $\xrightarrow{\text{Cu}^{2+} + \text{Fe}^{2+}}$  NO<sup>•</sup> + оксид цистеинил-глицина.

Как показали более поздние работы, кинетические константы разложения GSNO сходны с константами, известными для других субстратов ГТТП в реакции как гидролиза, так и транспептидации [6, 11], что предполагает участие фермента в метаболизме оксида азота.

### УЧАСТИЕ ГТТП В ПОСТТРАНЛЯЦИОННОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ

Глутатионзависимая окислительно-восстановительная сигнальная система, контролирующая трансдукцию и амплификацию сигналов различной природы, играет ключевую роль в регуляции важнейших процессов жизнедеятельности организма [34]. Важное место в ней занимает посттрансляционная модификация белков, связанная с процессами S-глутатионилирования и S-нитрозилирования (рис. 3).

S-глутатионилирование представляет собой окислительно-восстановительный процесс модификации белка посредством конъюгации GSH с SH-группой цистеина белка, приводящий к изменению конформации и заряда белка, что влияет на его функции. В экспериментах на клеточных клонах *in vitro* продемонстрировано участие ГТТП в процессе S-глутатионилирования белков [18, 38]. В клетках с увеличенной экспрессией ГТТП S-глутатионилированные белки накапливались в большей степени, а ингибирование ГТТП уменьшало образование модифицированных белков. Показано также, что вызванная катаболизмом GSH окислительная модификация молекул модулирует рецепторы протеинфосфатазы и транскрипционные факторы [4].

Участие ГТТП в регуляции клеточного метаболизма исследовано на разных типах клеток [5, 8, 29]. ГТТП участвует в регуляции пути экстраклеточной сигналрегулируемой киназы (ERK) и белка p38 пути митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), а также включена в регуляцию синтеза цитокинов, альфа-TNF, альфа- и бета-интерферонов [4].

Важной находкой стала демонстрация в физиологических условиях с помощью методов гистохимии участия эндотелиальной ГТТП в релаксации колец аорты в эксперименте на крысах [9]. Корреляция плазменной ГТТП с функцией эндотелия отмечена при хронических заболеваниях почек [40].

Интересен факт обнаружения нейропептида, гамма-глутамилтаурина, который оказывает гормоноподобный эффект в ЦНС и влияет на эмоциональное возбуждение, модулирует возбуждающую нейротрансмиссию, влияет на поведение, проявляет антиэпилептическое действие [7]. Образование этого нейропептида в головном мозге происходит с участием ГТТП.

### СВЯЗЬ ГТТП С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ

Многочисленные исследования последних лет показывают связь активности ГТТП и окислительного стресса (ОС), сопровождающего многочисленные патологические состояния [1, 19, 26, 32]. Однако роль этого фермента в развитии ОС трактуется неоднозначно [10, 33].

В экспериментах на мышах показано, что экспрессия гена ГТТП индуцируется оксидантами [4], причем наблюдается рост только определенных субтипов м-РНК, что предполагает существование особого способа регуляции ГТТП при ОС.

Увеличение уровня м-РНК и активности ГТТП в печени и плазме крови у экспериментальных животных отмечено при введении некоторых канцерогенов, ксенобиотиков и этилового спирта [6]. Этот эффект, приводящий к увеличению концентрации основного внутриклеточного антиоксиданта GSH, может рассматриваться как элемент антиоксидантной защиты. С другой стороны, опубликованы данные экспериментов, в которых ГТТП осуществляет прооксидантное действие в присутствии ионов железа или других металлов переменной валентности посредством интермедиата цистеинил-глицина, сильного восстановителя [10, 33]. Восстановление Fe<sup>3+</sup> до Fe<sup>2+</sup> приводит к пероксидации липидов и белков, а при истощении антиоксидантной системы — к ОС. В связи с этими данными в литературе активно обсуждаются вопросы, относить ли этот фермент к антиоксидантной системе либо к прооксидантам и можно ли считать ГТТП маркером ОС [10, 23, 32, 37].

Увеличение активности ГТТП установлено при хроническом избыточном потреблении алкоголя [12],

сахарном диабете 2-го типа [20], сердечно-сосудистых заболеваниях [26], инсульте и гипертонии, метаболическом синдроме [6, 27]. Активность сывороточной ГГТП в организме человека коррелирует со многими факторами, в числе которых – потребление этанола, ожирение, уровень липидов и липопротеинов, концентрация глюкозы, С-реактивный белок [6, 25]. У больных гипертонической болезнью активность ГГТП положительно коррелирует с такими маркерами воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, а также F2-изопростаном, общепризнанным маркером ОС [23, 24]. При экспериментальной гипертонии увеличение активности ГГТП коррелировало с показателями антиоксидантной системы [1]. У больных диабетом 2-го типа выявлена взаимосвязь периферической полинефропатии с активностью ГГТП в плазме крови [19].

Показано, что увеличение активности ГГТП вызывает нарушения обмена веществ в костной ткани [18, 28]. Так, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ГГТП регистрировали усиленный рост остеокластов и повышение костной резорбции с явлениями остеопороза, что объясняют стимуляцией ферментом экспрессии активатора ядерного фактора NFκB, универсального фактора транскрипции, продемонстрированной в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [31]. При введении рекомбинантного фермента ГГТП у мышей с ГГТП дикого типа увеличилась экспрессия активатора рецептора NFκB [31].

В то же время у нокаутных мышей с дефицитом ГГТП также выявляются изменения костной ткани, выражающиеся в остеопении, которую связывают с угнетением остеогенеза. По мнению авторов, причиной такого патологического состояния может быть нехватка цистеина, уровень которого регулируется ГГТП, а высокий терапевтический эффект N-ацетил-цистеина, вводимого нокаутным мышам, служит тому подтверждением [18].

Генетически детерминированный дефицит ГГТП у человека известен как редкое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования [35]. У больных наблюдалась глутатионурия с высоким уровнем глутатиона в моче и плазме крови, нарушение биосинтеза лейкотриена D4, анемия, катаракта, нарушения ЦНС, фертильность.

Широко обсуждается участие ГГТП в патогенезе атеросклероза. По одной из гипотез, ГГТП действует непосредственно в качестве атерогенного

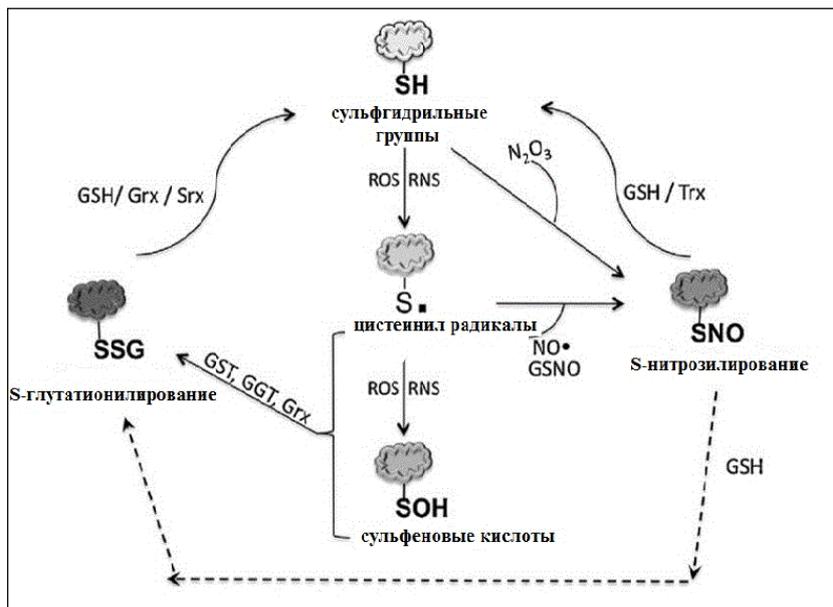


Рис. 3. Схема посттрансляционной модификации белков путем S-глутатионирования и S-нитрозилирования [38]

фактора, что подтверждается участием фермента в процессе образования атероматозных бляшек сонной и коронарных артерий [5, 11, 15]. Другой путь атерогенеза может быть связан с инсулин-индуцированным избыточным синтезом ГГТП, наблюдаемом, например, при метаболическом синдроме [26, 33]. Активность ГГТП предлагают включить в массив маркеров риска сердечно-сосудистой патологии [21, 23].

Увеличение концентрации ГГТП в крови может указывать на онкологический процесс, причем уровень фермента повышается практически с самого начала образования опухоли [8, 36]. Воспаление поджелудочной и предстательной желез и их опухоли приводят к повышению уровня ГГТП в 5–10 раз [6]. Влияют на ГГТП и лекарственные препараты: парацетамол, фенобарбитал, цефалоспорины повышают ее активность в плазме крови [6].

Оценивая биологическое действие ГГТП, такие эпитеты как «двуликий Янус» или «изменчивое лицо», встречающиеся в литературе относительно глутатиона, можно в полной мере отнести и к этому ферменту. Тем не менее простота, экономичность, высокая чувствительность метода определения ГГТП [21], а также гипотетическая возможность новых способов фармакотерапии, связанные с этим ферментом [17, 30], привлекают исследователей к поиску способов адаптации этого показателя в клинической медицине. Накапливаются доказательства в пользу использования ГГТП как надежного маркера прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета 2-го типа [12, 13, 31, 33]. Большинство исследователей отмечают, что корреляции активности ГГТП с другими факторами риска

атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний выявляются, когда значения активности фермента находятся в пределах верхнего квартиля референсных значений [14, 22, 26, 27]. Из этого следует, что референсные интервалы должны быть определены с учетом возрастных, гендерных, нутриентных и других факторов в популяции. При наличии надежных границ нормы активность ГГТП займет надлежащее место в практике клинической энзимодиагностики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л. А., Жлоба А. А., Блашко Э. Л. и др. Метаболизм аминокислот и антиоксидантный статус крыс в условиях односторонней ишемии почки // Профилакт. и клин. мед. — 2010. — № 2. — С. 103–105.
2. Александрова Л. А., Филиппова Н. А., Субботина Т. Ф. и др. Оценка проявлений окислительно-нитрозильного стресса при системных заболеваниях соединительной ткани // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23. — № 1. — С. 26–29.
3. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов разра и глутаредоксин // Успехи биол. химии. — 2014. — Т. 54. — С. 299–348.
4. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона. II Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55. — Вып. 4. — С. 365–379.
5. Belcastro E., Franzini M., Cianchetti S. Monocytes/macrophages activation contributes to  $\gamma$ -glutamyltransferase accumulation inside atherosclerotic plaques // J. Transl. Med. — 2015. — Vol. 13. — P. 325.
6. Castellano I., Merlino A. Gamma-Glutamyl Transpeptidases: Structure and Function. — Heidelberg: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-3-0348-0682-4.
7. Chung M. C., Malatesta P., Bosquesi P. L. et al. Advances in Drug Design Based on the Amino Acid Approach: Taurine Analogues for the Treatment of CNS Diseases // Pharmaceuticals. — 2012. — Vol. 5. — P. 1128–1146. doi:10.3390/ph5101128.
8. Corti A., Franzini M., Paolicchi A., Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting // Anticancer. Res. — 2010. — Vol. 30. — P. 1169–1181.
9. Dahboul F., Leroy P., Maguin Gate K. et al. Endothelial gamma-glutamyltransferase contributes to the vasorelaxant effect of S-Nitrosoglutathione in rat aorta // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7. — P. e43190. doi: 10.1371/journal.pone.0043190.
10. Dominici S., Paolicchi A., Lorenzini E. et al. Gamma-glutamyltransferase-dependent prooxidant reactions: a factor in multiple processes // Biofactors. — Vol. 17. — P. 187–198.
11. Fornaciari I., Fierabracci V., Corti A. et al. Gamma-Glutamyltransferase Fractions in Human Plasma and Bile: Characteristic and Biogenesis // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9. — P. e88532. doi: 10.1371/journal.pone.0088532.
12. Fraser A., Harris R., Sattar N. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — № 27. — P. 2729–2735. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.152298.
13. Fraser A., Harris R., Sattar N. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis // Diabetes Care. — 2009. — № 32. — P. 741–750. doi: 10.2337/dc08-1870.
14. Franzini M., Ottaviano V., Fierabracci V. Fractions of plasma gamma-glutamyltransferase in healthy individuals: reference values // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 395. — P. 188–189.
15. Franzini M., Corti A., Martinelli B. et al.  $\gamma$ -Glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques — Biochemical similarities with the circulating enzyme // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 202. — Is. 1. — P. 119–127.
16. Goldberg D. M. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1980. — Vol. 121. — P. 1–58.
17. Hanigan M. Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance // Adv. Cancer Res. — 2014. — Vol. 122. — P. 103–141. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.
18. Hiramatsu K., Asaba Y., Takeshita S. et al. Overexpression of Glutamyltransferase in Transgenic Mice Accelerates Bone Resorption and Causes Osteoporosis // Endocrinology. — 2007. — Vol. 148. — P. 2708–2715.
19. Ho C. C. The association between serum GGT concentration and diabetic peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic patients // Korean diabetes J. — 2010. — Vol. 34. — P. 111–118.
20. Hogg N., Singh J., Konorev E. et al. S-Nitrosoglutathione as a substrate for  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase // Biochem. J. — 1997. — Vol. 323. — P. 477–481.
21. Hou X., Zeng F., Wu S. A fluorescent assay for  $\gamma$ -glutamyltransferase via aggregation induced emission and its applications in real samples // Biosens Bioelectron. — 2016. — Vol. 85. — P. 317–323. doi: 10.1016/j.bios.2016.05.036.
22. Kim D., Lee D. H., Jacobs D. R. et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors // Diabetic. Medicine. — 2005. — Vol. 22. — P. 1134–1140.
23. Koenig G., Seneff S. Gamma-glutamyltransferase: a predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk // Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. — 2015. — Article ID 818570. — 18 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/818570>.
24. Lee D. H., Gross M. D., Jacobs D. R. Jr. Association of serum carotenoids and tocopherols with gamma-glutamyltransferase: the Cardiovascular Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 582–528.
25. Lee D. H., Jacobs D. R. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178. — P. 327–330.
26. Lee D. S., Evans J. C., Robins S. J. et al. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 127–33.
27. Lee S., Sung E., Chang Y. et al. Elevated Serum Gamma-Glutamyltransferase Is a Strong Marker of Insulin Resistance in Obese Children // International Journ. of Endocrinology. — 2013. — Article ID 578693. — 6 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/578693>.
28. Lévassour R., Barrios R., Eleftheriou F. et al. Reversible skeletal abnormalities in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 2761–2764.
29. Moon D. O., Kim B. Y., Jang J. H. et al. K-RAS transformation in prostate epithelial cell overcomes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via upregulation of gamma-glutamyltransferase-2 // Toxicol. In Vitro. — 2012. — Vol. 3. — P. 429–434. doi: 10.1016/j.tiv.2012.01.013.
30. Nakajima M., Watanabe B., Han L. et al. Glutathione-analogous peptidyl phosphorus esters as mechanism-based inhibitors of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase for probing cysteinyl-

glycine binding site // *Bioorg Med. Chem.* — 2014. — Vol. 22. — P. 1176–1194. doi: 10.1016/j.bmc.

31. Niida S., Kawahara M., Ishizuka Y. et al. Gamma-glutamyltranspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — № 7. — P. 5752–5756.

32. Onur S., Niklowitz P., Jacobs G. et al. Ubiquinol reduces gamma glutamyltransferase as a marker of oxidative stress in humans // *Research Notes.* — 2014. — Vol. 7. — P. 427–436.

33. Paolicchi A., Minotti G., Tonarelli P. et al. Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation — a potential mechanism in atherosclerosis // *J. Investig. Med.* — 1999. — Vol. 47. — P. 151–160.

34. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A. et al. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 66. — № 8. — P. 1499–1503.

35. Ristoff E., Larsson A. Inborn errors in the metabolism of glutathione // *Orphanet Journ. of Rare Diseases.* — 2007. — Vol. 2. — P. 16. doi: 10.1186/1750-1172-2-16.

36. Strasak A. M., Pfeiffer M. F., Klenk J. et al. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123. — P. 1902–1906.

37. Sweiry J., Sastret J., Vifia J. A role for  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and the amino acid transport system xc<sup>-</sup> in cystine transport by a human pancreatic duct cell line // *Journ. of Physiology.* — 1995. — Vol. 485. — № 1. — P. 167–177.

38. Uys J. D., Mulholland P. J., Townsend D. M. Glutathione and redox signaling in substance abuse // *Biomed Pharmacother.* — 2014. — Vol. 68. — P. 799–807.

39. West M. B., Chen Y., Wickham S., et al. Novel insights into eukaryotic  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase 1 from the crystal structure of the glutamate-bound human enzyme // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 31902–31913.

40. Yilmaz M. I., Turgut F., Kanbay M. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial

function in chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1071–1078. Doi: 10.101007/s11255-012-0354-2.

## РЕФЕРАТ

Л. А. Александрова

### Новые перспективы использования гамма-глутамил-транспептидазы в энзимодиагностике

Гамма-глутамил-транспептидаза (ГТТП), выделенная из разных источников, от микроорганизмов до млекопитающих, включая кровь и органы человека, достаточно подробно изучена, что позволило по-новому взглянуть на роль этого фермента в клеточном метаболизме, патогенезе ряда заболеваний и применении его в клинической медицине. Накапливаются доказательства в пользу использования ГТТП как надежного маркера прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета 2-го типа, метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** гамма-глутамил-транспептидаза, маркер, сердечно-сосудистые заболевания, глутатион.

## SUMMARY

L. A. Alexandrova

### New perspectives for use of gamma-glutamyltranspeptidase in clinical enzymes tests

Gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), isolated from a variety of sources from microorganisms to mammals, including human blood and organs, has been studied sufficiently detailed, which allowed to take a fresh look at the role of this enzyme in cellular metabolism, the pathogenesis of several diseases and its application in clinical medicine. Evidences in favor of use of GGTP as reliable marker to forecast cardiovascular diseases, and complications of type 2 diabetes of a metabolic syndrome are accumulated.

**Key words:** gamma-glutamyltranspeptidase, marker, cardiovascular disease, glutathione.

© Коллектив авторов, 2016 г.  
УДК [616.24+616.12-008.46-039]-036.12-053.9

**В. А. Губкина, В. И. Трофимов,  
Л. Н. Цветкова, Т. Е. Погода,  
Ю. И. Муморцев, Д. А. Сунцов**

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ

СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; кафедра госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, в последнее время отмечается устойчивый рост численности пожилых людей. Санкт-Петербург занимает

ведущее место по количеству проживающих пожилых людей и людей старческого возраста, являясь одним из самых «старых» городов России [4]. В связи с вышесказанным за помощью обращается больше пожилых пациентов с коморбидной патологией, например, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Известно, что Россия — единственная страна в мире, в которой диагноз ХСН долгое время не являлся самостоятельным: она могла быть лишь осложнением какого-либо заболевания. Вследствие этого больные с ХСН не попадали в число официально наблюдающихся кардиологами. По результатам первого этапа исследования IMPROVEMENT HF (улучшение в лечении и диагностике ХСН), проводившегося в 14 европейских странах, в том числе и в России, можно констатировать, что среди пациентов с выраженной декомпенсацией ХСН лишь 62,7% находились под наблюдением кардиологов. А среди пожилых больных всего лишь 49%