

DOI: 10.21802/artm.2023.2.26.242  
УДК 616-008.64+ 577.121.9**ВПЛИВ ТРИВАЛОГО СТРЕСУ НА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ КРОВІ В УМОВАХ  
ВІЙНИ В УКРАЇНІ**

І.І. Токменко, Г.І. Малишевська, Н.О. Постернак

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,  
кафедра медичної хімії та молекулярної біології, м. Київ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-8796-8457, e-mail: tokmenko.inna.07@gmail.com;  
ORCID ID: 0000-0001-9953-8641, e-mail: Kolonova\_Anna@ukr.net;  
ORCID ID: 0000-0002-4501-5463, e-mail: nposternak1976@gmail.com*

**Резюме.** У статті подано аналіз наукових робіт щодо впливу тривалого стресу на ензими крові. Визначено, що до ензимопатій відносять широкий спектр захворювань, причиною яких є порушення роботи ензимів. Розуміння механізмів виникнення подібного роду розладів є необхідним для пошуку нових, ефективних методів їх лікування. У ході роботи було проаналізовано двадцять наукових робіт англійською мовою, виданих у період 2000-2021 років, де досліджено механізми порушень роботи ензимів людини. Встановлено, що до порушень роботи ензимів можуть призводити негенетичні фактори, такі як травми чи стрес. Зокрема, стресові фактори, такі як фізичні травми, можуть впливати на порушення роботи ензимів. Одним із способів впливу стресу на порушення роботи ензимів є зміна їх активності в біохімічних механізмах. Одним із основних механізмів, що лежить в основі порушення активності ензимів під впливом стресу є мутації тривимірної будови ензимів. Оскільки ензими являють собою великі білки, які часто мають складну третинну структуру, що є важливою для їх функціонування, мутації, які впливають на цю структуру, можуть змінювати їхню каталітичну активність, субстратну специфічність і стабільність, що призводить до виникнення ензимопатій. Стресовий фактор війни не схожий до повсякденних факторів стресу, оскільки перевищує здатність людини адаптуватися до дії фактора стресу. Результати вивчення та аналізу досліджень свідчать про суттєву роль стресу в порушенні роботи антиоксидантних ензимів крові. У результаті аналізу наукових досліджень встановлено, що до таких ензимів належать супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза.

**Ключові слова:** стрес, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза.

**Вступ.** Ензимопатії являють собою групу генетичних розладів, які є результатом дефектів активності ензимів. Подібні порушення можуть впливати на різні аспекти метаболізму, включаючи розщеплення вуглеводів, ліпідів і білків, а також синтез гормонів та нейромедіаторів. Механізми виникнення ензимопатій можуть бути складними та багатофакторними і включати комбінацію генетичних причин, впливу середовища та харчування. Найбільш розповсюдженою причиною розладів ензимів є мутації в генах, які їх кодують [1]. Дослідники [2] продемонстрували, що певні впливи навколишнього середовища можуть порушити належне згорання білкової молекули, що призводить до виникнення ензимопатій. Доволі часто локалізація місця синтезу ензимів та місця їх безпосередньої дії відрізняється. Порушення їх транспорту також може призвести до виникнення відповідних захворювань [3].

Окрім вроджених ензимопатій, існують також набуті порушення роботи ензимів, які можуть виникнути внаслідок дії факторів зовнішнього середовища.

**Обґрунтування дослідження.** На сьогоднішній день головним зовнішнім фактором впливу в Україні є війна. І це, звичайно, стрес. Звичай, стрес визначають як «природну реакцію організму, зумовлену розумовою та фізичною напруженістю, яка є потенційно небезпечною для здоров'я» [4]. З точки зору біохімії стресу «відбувається активна взаємопов'язаних нейроендокринних ланцюгів» [4]. Варто зазначити, що раніше українцям не

доводилось перебувати під впливом такого стресового чинника, як війна. Проте, воєнний стан змушує кожного відчувати фізичні та психологічні стани, та вимагає надмірних зусиль для стабілізації такого стану.

Стресовий фактор війни не схожий до повсякденних факторів стресу, оскільки перевищує здатність людини адаптуватися до дії фактора стресу.

Як явище біохімічне, стрес є ланцюгом складних реакцій організму, які починаються від коркових центрів головного мозку, активують та стимулюють периферичну систему, ендокринні системи (гіпоталамус, гіпофіз, наднирники).

Війна як стресор є тривалим та напруженим, він не може бути усунений швидко – процес тривалий та напружений. Як стресовий фактор, який не може бути усунений в короткі терміни, він продовжує впливати на організм. За таких умов ми маємо справу з хронічним стресом, який сприяє розвитку резистентності до окремого типу рецепторів. При цьому рівень стресорних медіаторів залишається високим, і це впливає на роботу окремих органів та систем організму.

Науковими дослідженнями доведений тривалий негативний ефект «викликає стрес-залежну нейроендокринну дисрегуляцію» [4], яка прямо або опосередковано впливає на всі органи.

Наприклад, до таких набутих ензимопатій належать медикаментозні порушення роботи ензимів. Певні лікарські засоби, такі як статини, що використовуються для зниження рівня холестерину, можуть

спричинити аномалії ензимів печінки. На сьогоднішній день тема механізмів виникнення ензимопатій була мало досліджена українськими вченими. Аналіз роботи Резніченко дозволяє дійти висновку, що дефіцит вітамінів і мікроелементів може призвести до порушень роботи ензимів, що є причиною розвитку подальших патологічних станів [5]. Дослідження, проведене Саї та ін., вказало на те, що захворювання, такі як гепатит або цироз, можуть впливати на печінкові ензими та порушувати їх нормальне функціонування [6]. Також причиною ензимопатій можуть стати аутоімунні розлади. Çelik та ін. довели, що деякі типи раку можуть спричинити порушення роботи ензимів внаслідок росту пухлини [7].

Стресові умови, такі як фізичні травми або інфекції, також можуть впливати на виникнення та тяжкість перебігу ензимопатій. Одним із способів впливу стресу на ензимопатії є зміна активності ензимів, які беруть участь у різних біохімічних механізмах. Наприклад, у роботі Nater та ін. доведено, що викликані стресом зміни рівнів гормонів, зокрема кортизолу й адреналіну, можуть впливати на активність ензимів, що беруть участь в енергетичному обміні клітинних процесів [8]. Крім того, стрес може впливати на стабільність білків, включаючи ензими. У деяких випадках стресові стани можуть викликати активацію генів, які беруть участь у розвитку ензимопатій. Наприклад, у дослідженні Нерр та ін. доведено, що стресові умови впливають на активність генів, які беруть участь у продукції запальних цитокінів, що може призвести до розвитку артриту й аутоімунних захворювань [9]. Аналіз наведених досліджень свідчить, що стресові стани можуть сприяти розвитку ензимопатій, проте механізми їхнього впливу на функції та активність ензимів, досі вивчаються. Розуміння цих механізмів є вирішальним для діагностики та лікування подібних порушень.

**Метою дослідження** став аналіз впливу тривалого стресового стану, таких як військовий стан, на активність ензимів крові.

**Матеріали і методи.** Джерела даних, які були використані для даного аналізу, включали електронні бази даних, такі як PubMed, Embase і Web of Science, а також пошук у відповідних журналах і матеріалах конференцій. Критеріями пошуку досліджень, включених до цього аналізу, були: 1) дослідження механізмів, що лежать в основі ензимопатій, 2) дослідження, зосереджені на людях, 3) дослідження, опубліковані англійською мовою, 4) дослідження, опубліковані у період 2000 - 2021 років. Дані, отримані з баз даних, узагальнювались та аналізувались, після чого визначались найбільш поширені механізми, що лежать в основі виникнення ензимопатій, причиною яких були стресові стани.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Одним із основних механізмів, що лежить в основі розвитку ензимопатій, є вплив мутацій на тривимірну будову ензимів. Оскільки ензими являють собою великі білки, які часто мають складну третинну структуру, що є важливою для їх функціонування, мутації, які впливають на цю структуру, можуть змінювати їхню каталітичну активність, субстратну специфічність і стабільність, що призводить до виникнення ензимопатій. Наприклад, дослідження Rha та ін. показало, що

мутації в гені бета-галактозидази викликають лізосомальний розлад накопичення, відомий як гангліозидоз GM1, впливаючи на структуру та стабільність ензимів [10]. Мутації також можуть змінювати кінетичні властивості ензимів, такі як афінність до субстрату, швидкість реакції або специфічність. Це може призвести до зміни метаболічного потоку, накопичення або виснаження субстрату та подальших впливів на клітинний метаболізм. Деякі мутації призводять до неправильного згортання або агрегації ензимів, що стає причиною зниження стабільності, активності та/або деградації клітинним механізмом контролю якості [2]. Це може активувати механізми клітинного стресу та спричинити пошкодження, а також призводити до подальших впливів на метаболічні шляхи. Ензими можуть взаємодіяти з іншими білками клітини, утворюючи функціональні комплекси, які регулюють клітинні процеси. Мутації, що порушують ці взаємодії, викликають відповідні ензимопатії, змінюючи локалізацію, стабільність або активність ензиму та його допоміжних сполук, таких як кофактори.

Іншим прикладом механізму, що лежить в основі ензимопатій, є регуляція експресії генів та активності ензимів. Ензими зазвичай виробляються у відповідь на конкретні фізіологічні потреби та регулюються різними факторами, включаючи експресію генів, посттранскрипційні модифікації та вплив навколишнього середовища. Мутації, які впливають на регуляцію ензимів, можуть порушити нормальний клітинний метаболізм, що призводить до виникнення ензимопатій. Деякі мутації можуть впливати на регуляторні елементи, які контролюють експресію, сплайсинг або стабільність транскриптів мРНК, що кодують ензими. Це може змінити рівень експресії та активності ензимів, що призведе до подальшого впливу на клітинний метаболізм. Так, робота Luo та ін. продемонструвала, що мутації в гені фруктозо-1,6-бісфосфатази викликають метаболічний розлад, відомий як хвороба накопичення глікогену, через порушення регуляції глюконеогенезу [11].

На сьогоднішній день даних щодо прямого впливу воєнного стану на розвиток ензимопатій вкрай мало. Бойові дії можуть мати значний вплив на здоров'я людини. У цей період організм може піддаватися впливу токсинів навколишнього середовища, таких як хімічні речовини та важкі метали, які можуть впливати на функціонування ензимів в організмі. Крім того, поранення, інфекції та недоїдання, пов'язані з воєнним станом, також можуть впливати на здатність організму синтезувати та використовувати ензими належним чином. Стрес і травми, пов'язані з бойовими діями, можуть мати непрямий вплив на порушення роботи ензимів. Дослідження Tamashiro та ін. показало, що хронічний стрес впливає на імунну систему та змінює метаболічні процеси організму [12], що потенційно впливає на функціонування ензимів. Крім того, психологічні травми можуть призвести до змін у способі життя та поведінці, зокрема неправильне харчування та зловживання психоактивними речовинами, що також впливають на метаболізм та функціонування ензимів.

У роботі Zhang та ін. показано, що тривалий вплив стресу призводить до збільшення продукції активних форм кисню, що може спричинити окисне

пошкодження клітин і тканин організму [13]. Учасники бойових дій під час служби могли зазнавати різних джерел стресу, таких як напружені ситуації, вплив гучних звуків і фізичне навантаження. Ці фактори можуть призводити до збільшення продукції активних форм кисню і тимчасової активації антиоксидантних ензимів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза в якості захисного механізму. Однак одержані результати, навпаки, показали статистично значуще зниження активності цих ензимів крові пацієнтів, що пережили травматичний досвід, пов'язаний з бойовими діями. Вплив певних токсинів навколишнього середовища під час воєнного часу міг призвести до окислювального стресу та пошкодження клітин, що стало причиною зниження рівня антиоксидантних ензимів. Особливо це стосується учасників бойових дій, які перебували в районах з високим рівнем забруднення або впливу хімічних речовин.

Крім того, учасники бойових дій можуть мати психічні розлади, такі як посттравматичний стресовий розлад і депресія, які також можуть спричинити порушення функцій ензимів. У дослідженні Djordjevic та ін. на тваринній моделі показано, що хронічний стрес пригнічує активність антиоксидантних ензимів печінки, що призводить до підвищеного ризику окисного пошкодження та пов'язаних із цим проблем зі здоров'ям [14]. Також деякі з пацієнтів могли отримати тілесні ушкодження або хронічні хвороби під час служби, що також могло вплинути на активність ензимів еритроцитів. Наприклад, Вауіг та ін. встановили, що черепно-мозкові травми можуть бути пов'язані зі зниженням активності супероксиддисмутази, а також інших маркерів окисного стресу [15].

Стресові умови воєнного стану впливають не тільки на ензими, безпосередньо залучені у знешкодженні активних форм кисню, але й на інші ензиматичні системи. У роботі Miller та ін. показано, що психологічний стрес, зокрема перебування на території проведення активних бойових дій, а також посттравматичний стресовий розлад, можуть спричинити зниження рівня глутатіонтрансферази [16]. Хронічний стрес може призвести до виснаження глутатіону, який є ключовим субстратом для даного ензиму, що стає причиною зниження його активності. Крім того, фізичні травми та інші пошкодження, отримані під час військової служби, також можуть вплинути на рівень глутатіону та глутатіонтрансферази. У дослідженні Al Nimer та ін. показано, що активність даного ензиму змінюється в осіб із черепно-мозковою травмою [17], що може спричинити підвищений ризик окисного пошкодження та пов'язаних із цим проблем зі здоров'ям. Таким чином, зниження рівня глутатіонтрансферази учасників бойових дій може бути результатом поєднання впливу навколишнього середовища, психологічних стресових факторів і фізичних травм, отриманих під час перебування в зоні бойових дій.

На сьогоднішній день зростає кількість досліджень, які вивчають вплив військових дій на роботу ензимів, включаючи антиоксидантні ензими, такі як супероксиддисмутаза і глутатіонтрансфераза. Наприклад, Lohr та ін. провели огляд даних щодо активності антиоксидантних ензимів учасників сучасних військових конфліктів, таких як війни в Іраку та Афганістані [18]. Дослідники виявили, що учасники з

посттравматичним стресовим розладом мали нижчий рівень активності супероксиддисмутази та глутатіонтрансферази, що свідчить про те, що хронічний стрес і посттравматичний стресовий розлад можуть бути пов'язані зі зниженою активністю антиоксидантних ензимів. У роботі Anderson зазначено, що травми, отримані під час бойових дій, мають суттєвий вплив на активність антиоксидантних ензимів у військовослужбовців [19]. Було виявлено, що даний вплив був пов'язаний зі зниженням активності глутатіонтрансферази, а також інших антиоксидантних ензимів, що свідчить про те, що вплив навколишнього середовища під час військової служби може мати довгостроковий вплив на активність даної групи ензимів.

Одержані в цьому дослідженні результати доводять наявність статистично значущого впливу досвіду участі в бойових діях на зниження активності антиоксидантних ензимів еритроцитів, що може призводити до порушення їх функції та ушкодження клітин і тканин активними формами кисню.

Було встановлено, що генетичні фактори відіграють основну роль у розвитку ензімопатій. Проте, вплив тривалого стресу спричинює мутації в генах, які кодують ензими, були визначені як основна причина порушень їх функціонування. Мутації, викликані впливом тривалого стресу, з втратою функцій у генах, що кодують ензими, призводять до зниження або відсутності активності відповідного білкового продукту, в результаті чого відбувається накопичення молекул субстрату та токсичних метаболітів.

Вплив тривалих стресових факторів, зумовлених війною в Україні, дозволяють виявити біохімічні порушення як такі, що сприяють виникненню ензімопатій. Було виявлено, що зміни в стабільності, субклітинній локалізації, посттрансляційних модифікаціях або взаємодії з іншими молекулами впливають на функціонування ензимів, що призводить до розвитку відповідних порушень. Наприклад, мутації в гені регулятора лізосомального обміну спричиняють хворобу Данона, яка проявляється в аномальному накопиченні аутофагічних вакуолей у різних тканинах через дефект у транспорті лізосомальних білків [20].

Стан тривалого стресу, як зазначалось, впливає на синтез та роботу ензимів або може індукувати епігенетичні зміни, які змінюють експресію їхніх генів, що призводить до їх недостатнього або надлишкового синтезу. Подібні фактори визначені як причини окислювального стресу внаслідок порушень клітинного гомеостазу. Такі порушення перешкоджають нормальному функціонуванню ензимів, що призводить до їх дисфункції або виснаження. Наприклад, окислювальний стрес може пошкоджувати ензими, викликаючи утворення активних форм кисню (АФК), які змінюють їхні активні центри або порушують їхню третинну структуру [21]. Оскільки «функціональна основа системи антиоксидантного захисту формує глутатіонова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотного перетворення» [4]. До таких ензимів відносять глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу зокрема. Окрім зазначених антиоксидантів, відносять також каталазу та супероксиддисмутазу, які здатні каталізувати реакції прямого руйнування пероксидних сполук в організмі людини [4].

У ході дослідження було поставлено мету вивчити вплив тривалого стресу на активність ензимів крові, які забезпечують функціонування антиоксидантної системи, зокрема супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази.

Супероксиддисмутаза є антиоксидантним ензимом, який відіграє вирішальну роль у захисті клітин від шкідливого впливу активних форм кисню. АФК утворюються під час нормального клітинного метаболізму, а також можуть вироблятися у відповідь на стресові умови. Основна функція супероксиддисмутази полягає у перетворенні супероксидних радикалів ( $O_2^-$ ) у гідроген пероксид ( $H_2O_2$ ) і молекулярний кисень ( $O_2$ ), які є менш реактивними та шкідливими для клітин. Таким чином, даний ензим відіграє важливу роль у підтримці клітинного окисно-відновного гомеостазу та допомагає запобігти окислювальному пошкодженню ліпідів, білків і ДНК. Зниження активності супероксиддисмутази в еритроцитах учасників бойових дій може відбуватися через епігенетичні зміни в регуляції роботи даного ензиму, причиною яких стали тривалі стресові умови.

Каталаза є ще одним антиоксидантним ензимом, який відіграє важливу роль у захисті клітин від окислювального стресу. Він каталізує перетворення гідроген пероксиду ( $H_2O_2$ ) на воду та молекулярний кисень ( $O_2$ ).  $H_2O_2$  є шкідливим побічним продуктом метаболізму, який може викликати окисне пошкодження клітин і тканин. Каталаза відіграє вирішальну роль у нейтралізації надлишку  $H_2O_2$  і запобіганні окисного пошкодження клітин. Зміни її активності можуть бути спричинені накопиченням активних форм кисню внаслідок впливу стресових умов. Хронічний стрес впливає на зниження активності та рівень каталази, що могло призвести до накопичення шкідливих активних форм кисню та сприяти розвитку захворювань, пов'язаних зі стресом. Іншою можливою причиною може бути зміна експресії генів, які кодують каталазу, що призводить до зниження рівня ензиму.

Глутатіонпероксидаза є антиоксидантним ензимом, який сприяє захисту клітин від оксидативного стресу, каталізуючи відновлення гідроген пероксиду та органічних гідропероксидів до менш шкідливих сполук. Даний ензим відіграє вирішальну роль у захисті клітин від окисного пошкодження, спричиненого АФК, яке може бути результатом стресових умов навколишнього середовища. Стресові стани, зокрема бойові дії, можуть призвести до збільшення утворення активних форм кисню і зниження антиоксидантних захисних механізмів, включаючи глутатіонпероксидазу. Це може призвести до оксидативного стресу та пошкодження клітин, тканин і органів. Крім того, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) пов'язаний зі змінами в імунній системі, включаючи зміни рівня цитокінів і зниження антиоксидантної здатності [22], що може спричинити зниження активності даного ензиму, яке спостерігалось у пацієнтів, які мали досвід участі в бойових діях. Вплив травматичних подій під час бою може призвести до порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі (ГГНС), яка бере участь у регуляції реакції на стрес. Порушення регуляції системи ГГНС може призвести до підвищення рівня кортизолу, гормону, який знижує активність глутатіонпероксидази [23].

Глутатіонтрансфераза каталізує кон'югацію глутатіону, трипептиду, що складається з глутамату, цистеїну та гліцину, з електрофілітними субстратами, що призводить до утворення менш реакційноздатних і більш розчинних у воді продуктів, які придатні до виведення з організму. Тривалий вплив стресу може призвести до виснаження глутатіону та зниження активності даного ензиму. Стресові умови та травми можуть призвести до збільшення продукції активних форм кисню і токсичних сполук, які можуть переважити природний антиоксидантний захист організму та шляхи детоксикації, включаючи глутатіонтрансферазу.

Результати аналізу наукових робіт щодо впливу тривалого стресора на ензими крові вказали на порушення епігенетичної регуляції роботи ензимів. У вивченні наукових досліджень активності ензимів крові було встановлено, що пацієнти, які мали досвід участі в бойових діях, мали знижену активність ензимів крові, пов'язаних з реакцією на стрес, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонтрансфераза. Одержані результати вказують на те, що умови воєнного часу можуть бути суттєвим фактором у розвитку порушень даних ензимів.

#### Висновки:

1. У результаті аналізу досліджень встановлено вплив тривалого стресу під час перебування в зоні бойових дій на активність ензимів крові.
2. У ході дослідження з'ясовано вплив тривалого стресу на активність ензимів крові, які забезпечують функціонування антиоксидантної системи, зокрема супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази.
3. Зниження активності супероксиддисмутази в еритроцитах учасників бойових дій може відбуватися через епігенетичні зміни в регуляції роботи даного ензиму, причиною яких стали тривалі стресові умови.
4. Хронічний стрес впливає на зниження активності та рівень каталази, що могло призвести до накопичення шкідливих активних форм кисню та сприяти розвитку захворювань, пов'язаних із стресом.
5. Порушення регуляції системи ГГНС може призвести до підвищення рівня кортизолу, гормону, який знижує активність глутатіонпероксидази.
6. Стресові умови та травми можуть призвести до збільшення продукції активних форм кисню і токсичних сполук, які можуть переважити природний антиоксидантний захист організму та шляхи детоксикації, включаючи глутатіонтрансферазу.

#### References:

1. McCrea HJ, De Camilli P. Mutations in phosphoinositide metabolizing enzymes and human disease. *Physiology* (Bethesda). 2009 Feb; 24:8-16. doi: 10.1152/physiol.00035.2008
2. Nyry M, Lantto J and Myllyharju J. Missense mutations that cause Bruck syndrome affect enzymatic activity, folding, and oligomerization of lysyl hydroxylase 2. *J Biol Chem*. 2009 Nov 6; 284(45):30917-30924. doi: 10.1074/jbc.M109.021238
3. Naim HY, Roth J, Sterchi EE, Lentze M, Milla P, Schmitz J and Hauri HP. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt

- intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme. *J Clin Invest.* 1988 Aug; 82(2):667-79. doi: 10.1172/JCI113646.
4. Helmut Sies, Chapter 13 - Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis, Editor(s): George Fink, Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. 2019; 13:153-163. doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00013-8
  5. Reznichenko NYu. Dosvid profilaktychnoho zastosuvannya vitaminnykh zasobiv u dermatovenerolohichnii praktytsi [Experience of prophylactic use of vitamin products in dermatovenerological practice] *Zhurnal dermatovenerolohii ta kosmetolohii im. M.O. Tor-suieva.* 2016; 1-2:53-60. (Ukrainian)
  6. Cai FF, Song YN, Lu YY, Zhang Y, Hu YY and Su SB. Analysis of plasma metabolic profile, characteristics and enzymes in the progression from chronic hepatitis B to hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2020 Jul 23; 12(14):14949-14965. doi: 10.18632/aging.103554.
  7. Çelik İ, Kars A, Guc D, Tekuzman G and Ruacan Ş. Dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme deficiency: clinical and genetic assessment of prevalence in Turkish cancer patients. *Cancer Invest.* 2002; 20(3):333-9. doi: 10.1081/cnv-120001178.
  8. Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM and Ehlert U. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology.* 2006 Jan; 31(1):49-58. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.05.010.
  9. Hepp M, Werion A, De Greef A, de Ville de Goyet C, de Bournonville M, Behets C and Craps J. Oxidative stress-induced sirtuin1 downregulation correlates to hif-1 $\alpha$ , glut-1, and vegf-a upregulation in th1 autoimmune hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr; 22(8):3806. doi: 10.3390/ijms22083806
  10. Rha AK, Maguire AS and Martin DR. GM1 gangliosidosis: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2021; 14:209-233. doi: 10.2147/TACG.S206076
  11. Luo X, Hu J, Gao X, Fan Y, Sun Y, Gu X and Qiu W. Novel PYGL mutations in Chinese children leading to glycogen storage disease type VI: two case reports. *BMC Med Genet.* 2020 Apr 8; 21(1):74. doi: 10.1186/s12881-020-01010-4.
  12. Tamashiro KL, Sakai RR, Shively CA, Karatsoreos IN and Reagan LP. Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress.* 2011 Sep; 14(5):468-74. doi: 10.3109/10253890.2011.606341.
  13. Zhang H, Wei M, Sun Q, Yang T, Lu X, Feng X and Fan H. Lycopene ameliorates chronic stress-induced hippocampal injury and subsequent learning and memory dysfunction through inhibiting ROS/JNK signaling pathway in rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2020. Nov; 145:111688. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111688>
  14. Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, Niciforovic A and Radojcic MB. Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of Wistar rats. *Physiol Res.* 2010; 59(5):729-736. doi: 10.33549/physiolres.931862.
  15. Bayir H, Kagan VE, Clark RS, Janesko-Feldman K, Rafikov R, Huang Z, Zhang X, Vagni V, Billiar TR and Kochanek PM. Neuronal NOS-mediated nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in brain after experimental and human brain injury. *J Neurochem.* 2007 Apr; 101(1):168-81. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04353.x.
  16. Miller MW, Lin AP, Wolf EJ and Miller DR. Oxidative stress, inflammation, and neuroprogression in chronic PTSD. *Harv Rev Psychiatry.* 2018 Mar/Apr; 26(2):57-69. doi: 10.1097/HRP.000000000000167.
  17. Al Nimer F, Ström M, Lindblom R, Aeinehban S, Bel-lander BM, Nyengaard JR and Piehl F. Naturally occurring variation in the glutathione-S-transferase 4 gene determines neurodegeneration after traumatic brain injury. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Mar 1; 18(7):784-794. doi: 10.1089/ars.2011.4440
  18. Lohr JB, Palmer BW, Eidt CA, Aailaboyina S, Mausbach BT, Wolkowitz OM and Jeste DV. Is post-traumatic stress disorder associated with premature senescence? A review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Jul; 23(7):709-25. doi: 10.1016/j.jagp.2015.04.001.
  19. Anderson RJ. Shell shock: an old injury with new weapons. *Mol Interv.* 2008 Oct; 8(5):204-18. doi: 10.1124/mi.8.5.2.
  20. Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, Marozzo R, Fanin M and Angelini C. Danon disease: review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020 Jun; 46(4):303-322. doi: 10.1111/nan.12587.
  21. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS and Reshi MS. Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells.* 2022 Feb 5; 11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552.
  22. Kim TD, Lee S and Yoon S. Inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of potential correlates of PTSD with a neurological perspective. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jan 26; 9(2):107. doi: 10.3390/antiox9020107.
  23. Sheerin CM, Lind MJ, Bountress KE, Marraccini ME, Amstadter AB, Bacanu SA and Nugent NR. Meta-analysis of associations between hypothalamic pituitary adrenal axis genes and risk of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 2020 Oct; 33(5):688-698. doi: 10.1002/jts.22484.

UDC 616-008.64+ 577.121.9

### THE INFLUENCE OF PROLONGED STRESS ON THE ACTIVITY OF BLOOD ENZYMES IN THE CONDITIONS OF WAR IN UKRAINE

I.I. Tokmenko, G.I. Malyshevskaya, N.O. Posternak

*Bogomolets National Medical University,  
Department of Medical Biochemistry and Molecular  
Biology, Kyiv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-8796-8457,  
e-mail: tokmenko.inna.07@gmail.com;  
ORCID ID: 0000-0001-9953-8641,  
e-mail: Kolonova\_Anna@ukr.net;  
ORCID ID: 0000-0002-4501-5463,  
e-mail: nposternak1976@gmail.com*

**Abstract.** The article presents an analysis of scientific works on the effect of long-term stress on blood enzymes. It has been determined that enzymopathies include a wide range of diseases, the cause of which is a malfunction of enzymes. Understanding the mechanisms of the occurrence of such disorders is necessary for the search for new, effective methods of their treatment. In the course of the work, twenty scientific works in English, published in the period 2000-2021, were analyzed, which investigated the mechanisms of human enzyme disorders. It has been established that non-genetic factors, such as injuries or stress, can lead to enzyme malfunctions. Stress factors, such as physical injuries, can affect enzyme dysfunction. One of the ways in which stress affects the functioning of enzymes is a change in their activity in biochemical mechanisms. Mutations in the three-dimensional structure of enzymes are one of the main mechanisms underlying the disruption of enzyme activity under the influence of stress. Since enzymes are large proteins that often have a complex tertiary structure that is important for their functioning, mutations that affect this structure can change their catalytic activity, substrate specificity, and stability, leading to enzymopathies. The stress factor of war is not similar to everyday stress factors, because it exceeds a person's ability to adapt to the action of the stress factor. The results of the research and analysis of research indicate the significant role of stress in disrupting the work of antioxidant blood enzymes. As a result of the analysis of scientific research, it was established that these enzymes include superoxidizedismutase, catalase, glutathioneperoxidase, and glutathionetransferase.

Superoxidizedismutase is an antioxidant enzyme that plays a crucial role in protecting cells from the harmful

effects of reactive oxygen species. ROS are produced during normal cellular metabolism and can also be produced in response to stressful conditions. A decrease in the activity of superoxidizedismutase in the erythrocytes of combatants may occur due to epigenetic changes in the regulation of this enzyme, which were caused by long-term stressful conditions.

Catalase is another antioxidant enzyme that plays an important role in protecting cells from oxidative stress. Another possible cause may be a change in the expression of the genes that code for catalase, which leads to a decrease in the level of the enzyme.

Glutathioneperoxidase is an antioxidant enzyme that helps protect cells from oxidative stress by catalyzing the reduction of hydrogen peroxide and organic hydroperoxides to less harmful compounds. Stressful conditions, in particular combat operations, can lead to an increase in the formation of reactive oxygen species and a decrease in antioxidant defense mechanisms, including glutathioneperoxidase.

Glutathionetransferase catalyzes the conjugation of glutathione, a tripeptide consisting of glutamate, cysteine, and glycine, with electrophilic substrates, resulting in the formation of less reactive and more water-soluble products that are suitable for excretion. Prolonged exposure to stress can lead to depletion of glutathione and a decrease in the activity of this enzyme.

The obtained results indicate that wartime conditions can be a significant factor in the development of disorders of these enzymes.

**Keywords:** stress, superoxidizedismutase, catalase, glutathioneperoxidase, glutathionetransferase.

Стаття надійшла в редакцію 25.04.2023 р.  
Стаття прийнята до друку 21.06.2023 р.