**Петровська Ганна Павлівна. Окислювальні та кон'югаційні реакції біотрансформації ксенобіотиків за умов гострого та хронічного запального процесу : дис... канд. мед. наук: 14.01.32 / Вінницький національний медичний ун-т ім. М.І.Пирогова. — Вінниця, 2007. — 162арк. — Бібліогр.: арк. 137-162**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Петровська Г.П. Окислювальні та кон’югаційні реакції біотрансформації ксенобіотиків за умов гострого та хронічного запального процесу. -Рукопис.**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.32 - медична біохімія. Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, 2007.Дисертація присвячена вивченню стану системи біотрансформації ксенобіотиків при гострому запаленні (введення ліпополісахариду Sh. Boydii), хронічному автоімунному запаленні (ад’ювантний артрит) у щурів та пацієнтів з негоспітальною пневмонією. Запальний процес викликає значне гальмування активності ізоформ цитохрому Р450 (переважно Р4502Е1, 2С та 3А), UDP-глюкуронілтрансферази, фенолсульфотрансферази та глутатіон-S-трансферази, сповільнює елімінацію з організму щурів ацетаніліду, амідопірину і диклофенаку та підвищує анальгетичну дію, гастро- і нефротоксичність останнього. Депресія ферментів асоціюється з посиленням утворення активних форм кисню і оксиду азоту, накопиченням в мікросомальних мембранах печінки продуктів пероксидації ліпідів, зміною співвідношення між фракціями фосфоліпідів, посиленням активності ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот. Інгібітори синтази оксиду азоту L-NAME та аміногуанідин попереджують пригнічення активності ферментів метаболізму ксенобіотиків.Висока активність запального процесу у пацієнтів з пневмонією асоціюється з гальмуванням метаболічних перетворень диклофенаку натрію та парацетамолу. Ступінь затримки елімінації препаратів визначається тяжкістю перебігу захворювання та тісно корелює з рівнем фактору некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 і метаболітів оксиду азоту. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації узагальнено дані щодо системного впливу запалення на процеси біотрансформації ксенобіотиків, який проявляється пригніченням активності множинних форм цитохрому Р450 та ферментів кон’югації, сповільненням елімінації лікарських засобів, змінами їх фармакологічної активності і токсичності.1. Гострий запальний процес, індукований введенням мікробного ліпополісахариду, як і автоімунне запалення (ад’ювантний артрит) викликають зниження вмісту цитохрому Р450 та гальмування активності його множинних форм в печінці щурів, причому найбільше гальмуються активності цитохромів Р4502Е1, 2С та 3А, в меншій мірі - цитохромів Р4501А2 та 2D. Ці зміни йдуть паралельно індукції ферменту деградації гема – гемоксигенази. Запальний процес викликає гальмування активності ферментів кон’югації ксенобіотиків, причому активності UDP-глюкуронілтрансферази та фенолсульфотрансферази зменшуються в більшій мірі, ніж глутатіон-S-трансферази.
2. Зміни активності ксенобіотик-метаболізуючих ферментів у щурів є максимальними на висоті проявів запального процесу і корелюють (r=0,48 та більше) з підвищеними рівнями фібриногену, гаптоглобіну, нітратів і нітритів в сироватці крові щурів. Пригнічення реакцій метаболізму ксенобіотиків йде паралельно накопиченню в мікросомальних мембранах печінки продуктів пероксидації ліпідів, зміні співвідношення між фракціями фосфоліпідів, зменшенню стабільності мембран, посиленню активності ферментів - продуцентів активних форм кисню - ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот та падінню активності супероксиддисмутази і каталази в печінці.
3. Введення щурам L-NAME та, особливо, інгібітора індуцибельної синтази оксиду азоту – аміногуанідину, значною мірою попереджує формування запальної відповіді на введення мікробного ліпополісахариду та ад’юванта Фрейнда, пригнічення активності ферментів окислювальної та кон’югаційної фаз метаболізму ксенобіотиків, а також зменшує зміни фосфоліпідного складу мікросомальних мембран і накопичення в них малонового діальдегіду.
4. Результатом індукованого запальним процесом пригнічення активності метаболізуючих ферментів є гальмування біотрансформації в організмі щурів тест-препаратів амідопірину та ацетаніліду. Суттєво і залежно від активності запального процесу пригнічувалось (на 30-60%) окислення амідопірину до 4-аміноантипірину, гідроксилювання ацетаніліду до парацетамолу та його перетворення в меркаптуратні, глюкуронідні і сульфатні метаболіти, при відносній стійкості реакцій N-ацетилування.
5. У щурів, з запальним процесом індукованим ліпополісахаридом чи ад’ювантом Фрейнда, значно сповільнюється виведення диклофенаку з крові: період напівелімінації його незміненої форми зростає у 1,5 рази, а частка його глюкуронідного метаболіту зменшується більш ніж в 3 рази. Пригнічення елімінації диклофенаку натрію приводить до зростання його анальгетичної дії, гаcтро- та нефротоксичності.
6. У клінічних умовах у пацієнтів з пневмонією встановлено, що висока активність запального процесу асоціюється з гальмуванням метаболічних перетворень диклофенаку натрію та парацетамолу. Ступінь затримки елімінації цих препаратів визначається тяжкістю перебігу захворювання та тісно корелює з рівнем прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 та метаболітів оксиду азоту.
 |

 |