

В.М. Коваленко д.б.н., Г.М. Шаяхметова к.б.н., Л.Б. Бондаренко д.б.н., А.К. Вороніна к.б.н., О.С. Волошина к.б.н., І.С. Блажчук к.б.н., Н.А. Саприкіна, О.В. Сергієнко к.м.н., А.В. Матвієнко к.м.н.

ВПЛИВ ІНДУКЦІЇ ЦИТОХРОМУ P-450 2E1 ПІРАЗИНАМІДОМ НА БІОХІМІЧНІ ТА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Інститут фармакології та токсикології АМН України

Більшість ксенобіотиків та лікарських засобів метаболізуються в печінці завдяки наявності в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів широкого спектру ферментів. Серед них особливу роль відіграє система гемопротеїнів P-450. Реакції гідроксилювання ксенобіотиків, які забезпечує система мікросомальних монооксигеназ, спрямовані на захист живих систем від накопичення в них гідрофобних сполук. Однак, в багатьох випадках ці процеси призводять до утворення проміжних, реакційно здатних активних метаболітів, продуктів неповного відновлення кисню, які хімічно модифікують макромолекули та стимулюють реакції перекисного окислення. Згідно сучасних уявлень, ці процеси можуть лежати в основі виникнення різних видів токсичності, зокрема, канцерогенезу, мутагенезу, тератогенезу, алергічних реакцій, та визначають ефективність лікарських засобів і, у ряді випадків, їхню побічну дію [1]. Серед великої кількості відомих ізоформ P-450 основний вклад до загального метаболічного окислення лікарських засобів вносять: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6, 2E1 та 3A4 [2]. Значний інтерес в цьому відношенні викликає цитохром P-450 2E1, однією з найважливіших характеристик якого є індукцибельність [3]. Цитохром P-450 2E1 значно активніше, ніж інші ізоформи, каталізує утворення вільних радикалів [2], що може позначитись на про- та антиоксидантній рівновазі організму та зумовити розвиток ряду негативних ефектів.

Слід зазначити важливість дослідження індуктивної та інгібувальної дії лікарських засобів на ферменти систем біотрансформації, зокрема P-450 2E1, з огляду на прогнозування їх токсичності та розробки заходів щодо регуляції метаболізму, підвищення ефективності застосування, оптимізації фармакотерапії та зниження ризику розвитку побічної дії, в тому числі і віддалених наслідків.

Метою нашої роботи стало вивчення впливу індукції цитохрому P-450 2E1 піразинамідом — загально-визнаним протитуберкульозним засобом на біохімічні показники печінки та сироватки крові щурів.

Матеріали і методи

У дослідженнях використовували щурів-самців лінії Вістар масою тіла 160-200 г розведення віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України, які утримувалися в стандартних умовах. Усі тварини одержували корм для лабораторних гризунів виробництва АТЗТ "Фенікс" (Україна) та воду з міської водопостачальної мережі без обмежень.

В якості індуктора цитохрому P-450 2E1 використовували піразинамід в таблетках по 500 мг діючої речовини в кожній виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу.

Тварин було розподілено на 3 групи не менше 6-ти щурів у кожній: 1 — інтактні тварини; 2 та 3 — щури, яким протягом 60 діб вводили у шлунок водний розчин піразинаміду, відповідно, в дозах 1000

мг/кг та 2000 мг/кг маси тіла. Дози препарату було обрано як модельні, з урахуванням експериментальних даних інших дослідників [4].

Через 24 години після останнього введення піразинаміду у тварин під легким ефірним наркозом брали кров із стегнової вени та піддавали евтаназії методом цервікальної дислокації.

Для дослідження брали печінку, яку відмивали через воротну вену охолодженим 1% розчином KCl та гомогенізували в 0,05M Трис-HCl буфері (pH 7,5), що містив 0,025M сахарози, 0,005M MgCl₂, 0,025M KCl, 0,008M CaCl₂. Мікросомну фракцію печінки одержували за методом [5]. Усі процедури виконували з дотриманням холодового режиму (+4°C). Стан монооксигеназної системи печінки оцінювали за вмістом цитохромів P-450 і b₅, які визначали за методом [6], та активністю п-нітрофенолгідроксилази — маркеру цитохрому P-450 2E1 [7]. Активність вільнорадикальних процесів у мікросомній фракції печінки визначали за швидкістю індукованого аскорбатом та НАДФН накопичення продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за методом [8]. Білок у мікросомній фракції печінки визначали згідно [9].

У сироватці крові визначали вміст різних фракцій холестерину за методом [10], фосфоліпіди — із застосуванням реактиву С.Н. Fiske, Y. Subbarow [10], тригліцериди та загальні ліпіди за допомогою тест-наборів Lachema (Чехія). Вміст гексоз визначали антроновим методом [10]. Активність АлАТ, АсАТ та загального білка у сироватці крові вивчали, використовуючи біотести виробництва фірми "Lachema" (Чехія).

Об'єктом морфологічного дослідження слугувала тканина лівої долі печінки, шматочки якої фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну та рідині Карнуа, зневоднювали у етанолі зростаючої концентрації за стандартизованою методикою та поміщали у парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3-5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином за методом Шубича, вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Leika.

Одержані експериментальні дані піддавали статистичній обробці згідно загальноприйнятим методам варіаційної статистики.

Результати досліджень

Результати вивчення впливу різних доз піразинамідів на рівень п-нітрофенолгідроксилазної активності — маркера цитохрому Р-450 2Е1, представлені в табл. 1.

Наведені дані свідчать про дозозалежне збільшення п-нітрофенолгідроксилазної активності мікросомної фракції печінки шурів, яким протягом 60 днів внутрішньошлунково вводили піразинамід. Введення піразинамідів в дозах 1000 мг/кг та 2000 мг/кг призводило до збільшення даного показника відповідно в 1,4 та у 2,3 рази порівняно з групою інтактних шурів, що свідчить про виражений індуктивний ефект піразинамідів у застосованих дозах щодо цитохрому Р-450 2Е1.

Дані експериментів свідчать, що в мікросомній фракції печінки шурів, яким протягом 60 днів внутрішньошлунково вводили піразинамід у дозі 1000 мг/кг, загальний вміст цитохрому Р-450 збільшувався в 1,8 рази порівняно з інтактними тваринами, а вміст цитохрому b₅ — зменшувався в 1,9 рази. Застосування піразинамідів в дозі 2000 мг/кг призводило до зростання вмісту цитохрому Р-450 в 1,4 рази та зниження в 1,9 рази вмісту цитохрому b₅. Таким чином, при введенні більшої дози піразинамідів зростання даного показника проявлялося менш чітко, що, можливо, зумовлене переважанням швидкості процесів деградації молекул цитохрому Р-450 внаслідок активації процесів ферментативного ПОЛ в мікросомах над швидкістю біосинтезу ізоформи 2Е1.

Зниження вмісту цитохрому b₅,

можливо, пов'язане із порушеннями у функціонуванні електронно-транспортного ланцюга, тобто, на нашу думку, індукція Р-450 призводила до перерозподілу електронів, що, в свою чергу, вело до інактивації цитохрому b₅.

З результатів досліджень, наведених в табл. 2, видно, що 60-денне введення піразинамідів у дозах 1000 та 2000 мг/кг практично не впливало на швидкість аскорбатзалежного утворення продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою у мікросомах печінки. За умов введення піразинамідів в дозі 1000 мг/кг спостерігалось зростання НАДФН-залежного ПОЛ у 1,8 рази. Таке значне посилення саме ферментативного ПОЛ є очевидним свідченням залучення до процесу монооксигеназної системи. Одержані результати узгоджуються з даними літератури щодо високої оксидазної активності цитохрому Р-450 2Е1 за рахунок утворення активних форм кисню та ініціації залежного від НАДФН перекисного окислення ліпідів [2].

Треба зазначити, що при введенні піразинамідів в дозі 2000 мг/кг швидкість утворення ТБК-активних продуктів була на рівні інтактних тварин. Можливо, це пов'язане з фазовим характером змін даного показника, величина якого залежить від активності цитохрому Р-450 та системи антиоксидантного захисту, а також і від того фактору, що ТБК-реактанти у клітині можуть бути не кінцевими продуктами, а метаболізуватися ферментними системами далі.

Данні табл. 3 свідчать, що вве-

дення туберкулостатика приводило до зниження вмісту вільного холестерину, що може бути пов'язане з порушенням процесів синтезу і етерифікації холестерину, які здійснюються із залученням цитохрому Р-450, а також біосинтезу жовчних кислот із використанням біогенного холестерину. При цьому вміст тригліцеридів та загальних ліпідів у сироватці зростав, а загального холестерину та фосfolіпідів лишався незмінним. Такі зміни у складі ліпідної фракції можуть бути зумовлені порушеннями процесів етерифікації ліпідів під впливом піразинамідів, що опосередковано підтверджується і зниженням коефіцієнту етерифікації холестерину у сироватці крові. Ці результати цілком узгоджуються з даними інших авторів [11, 12], які теж відзначали здатність похідних піразинамідів модифікувати обмін холестерину. Такий вплив піразинамідів та його похідних на етерифікацію ліпідів, можливо, пов'язаний із здатністю даних сполук пригнічувати біосинтез жирних кислот у клітині [13], опосередковано впливаючи таким чином на процеси етерифікації інших фракцій ліпідів. Зазначені зміни у складі ліпідної фракції можуть призводити до значних порушень процесів формування і функціонування мембранного апарату клітин та енергетичного обміну організму, на що вказують і результати інших дослідників [14, 15]. Порушення енергетичного обміну в організмі у першу чергу мають призводити до змін вмісту глюкози у сироватці крові, як основного джерела енергії. Проведені нами

Таблиця 1

Показники, що характеризують стан мікросомної фракції печінки шурів при внутрішньошлунковому введенні піразинамідів протягом 60 днів

Показники	Статистичні показники	Експериментальні групи		
		інтактні тварини	піразинамід, 1000 мг/кг	піразинамід, 2000 мг/кг
п-Нітрофенол-гідроксилазна активність, нмоль/хв · мг білка	$M \pm m$	$0,522 \pm 0,076$	$0,718 \pm 0,093$	$1,336 \pm 0,229$
	p	—	<0,05	<0,05
Р-450, нмоль/мг білка	$M \pm m$	$0,60 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,08$
	p	—	< 0,001	<0,05
b ₅ , нмоль/мг білка	$M \pm m$	$0,62 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$
	p	—	< 0,001	< 0,001

Примітка: тут і далі р- ступінь вірогідності змін порівняно з групою інтактних тварин.

Швидкість утворення ТБК-реактивів (нмоль/хв • мг білка) у мікросомній фракції печінки щурів-самців за умов введення піразинамід (n=6)

Показники	Статистичні показники	Експериментальні групи		
		інтактні тварини	піразинамід, 1000 мг/кг	піразинамід, 2000 мг/кг
Швидкість НАДФН-залежного утворення ТБК-реактивів	$M \pm m$	$0,335 \pm 0,033$	$0,605 \pm 0,082$	$0,395 \pm 0,085$
	p	—	<0,05	>0,05
Швидкість аскорбатзалежного утворення ТБК-реактивів	$M \pm m$	$0,492 \pm 0,047$	$0,624 \pm 0,057$	$0,383 \pm 0,030$
	p	—	>0,05	>0,05

дослідження (табл. 3) свідчать, що введення піразинамід у дозі 1000 мг/кг супроводжувалося зростанням вмісту гексоз у сироватці крові і може розглядатися як наслідок розбалансування енергетичного обміну та процесів утилізації глюкози на рівні цілісного організму та в печінці, зокрема. Одержані результати узгоджуються з даними інших авторів [16].

Внутрішньошлункове введення піразинамід у дозі 1000 мг/кг (табл. 3) призвело до збільшення вмісту загального білка сироватки крові на 18,9 %, а в дозі 2000 мг/кг — на 13,3 % в порівнянні з інтактними тваринами. Не виключено, що зростання білоксинтезуючої функції печінки може бути наслідком компенсаторного збільшення ендоплазматичного ретикулуму у відповідь на індукцію цитохрому Р-450 під впливом піразинамід. Як відомо, вміст білку в сироватці крові може підвищуватися при довготривалих хронічних запальних процесах, в тому числі при хронічних поліартритах [17]. Прояв гіперпротеїнемії може бути наслідком розвитку одного з видів побічної дії піразинамід — поліартралгії, що доведено численними клінічними даними [18].

Через 24 год після закінчення внутрішньошлункового 60-добового введення щурам піразинамід у дозі 1000 мг/кг аспаратамінотрансферазна активність в сироватці крові щурів не змінювалась порівняно з інтактними тваринами, а при застосуванні піразинамід у дозі 2000 мг/кг спостерігалась тенденція до активації даного ферменту (табл. 3). Аланінамінотрансферазна активність в сироватці крові щурів обох експери-

ментальних груп залишалась на рівні інтактних тварин. Розбіжності наших результатів з даними клінічних досліджень [19], можливо, зумовлені видовою чутливістю даних ензимів, строками введення та дозами препарату. Неоднозначні результати за цими параметрами отримували і інші автори [20].

Гістоморфологічне дослідження печінки щурів, яким вводили протягом 2 міс піразинамід у дозі 1000 мг/кг, не виявило порушень гістоархітекτονіки, циркуляторних розладів та запальної реакції. Гепатоцити в основному мали полігональну форму, з чіткими межами, незміненими тінкторіальними властивостями цитоплазми та розташованими у центрі чітко контурованими ядрами, в яких виявлялися ядерця, розміри та кількість яких варіювали. Разом з тим, у частини тварин спостерігалось підвищення кількості гепатоцитів із зниженням оптичної щільності цитоплазми, яка в окремих набряклих клітинах мала вигляд оптично пустої із зменшеною кількістю базофільних брилок під нуклеоломою. В тканині печінки спостерігались поодинокі гепатоцити та групи з 2 — 4 клітин із ознаками некрозу та некробіозу. Переважної локалізації в печінковій часточці такі клітини не мали. В клітинах з ознаками альтерації вміст цитоплазматичної РНК був значно зменшений, тоді як в інших клітинних елементах печінки кількість РНК знаходилась на рівні інтактних тварин.

При цьому зірчасті ретикулоендотеліоцити мали тенденцію до активації в порівнянні з інтактними тваринами. У 2 з 6 експериментальних тварин було виявлене значне

збільшення кількості купферовських клітин не тільки на периферії, а і в інтермедіарній та центральній зоні часточок. Ядра клітин були збільшені у розмірах та мали світлу каріоплазму (рис.1).

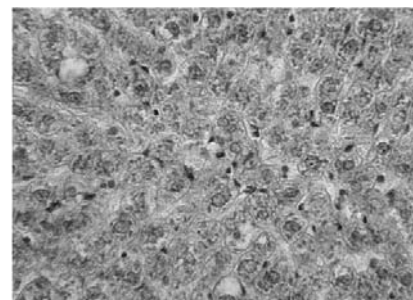


Рисунок 1. Помірне посилення активності зірчастих ретикулоендотеліоцитів. Евтаназія тварини через 24 години після 2-х місячного введення піразинамід у дозі 1000 мг/кг маси тіла. Гематоксилін-еозин. X 400.

З підвищенням дози піразинамід до 2000 мг/кг структурні зміни тканини печінки в цілому були аналогічні тим, які спостерігалися у тварин, що отримували нижчу дозу препарату. Лише у 2 з 6 тварин відмічався помірний анізонуклеоз гепатоцитів. Зірчасті ретикулоендотеліоцити проявляли чіткі ознаки активації (рис.2).

У всіх зонах печінкових часточок значно збільшувалась кількість клітин Купфера зі збільшеними витягнутими ядрами та високим вмістом хроматинових зерен. Гістохімічне виявлення нуклеїнових кислот продемонструвало значне накопичення продукту реакції у частині гепатоцитів, що пояснює певну активацію білоксинтезуючої функції печінки. У цитоплазмі

Вплив різних доз піразинамідів на деякі біохімічні показники сироватки крові щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Статистичні показники	Експериментальні групи		
		інтактні	піразинамід, 1000 мг/кг	піразинамід, 2000 мг/кг
Загальний холестерин, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$3,78 \pm 0,13$	$3,43 \pm 0,17$	$3,54 \pm 0,08$
	p	—	$> 0,05$	$> 0,05$
Вільний холестерин, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$1,86 \pm 0,22$	$1,22 \pm 0,17$	$0,86 \pm 0,09$
	p	—	$> 0,05$	$< 0,05$
Етерифікований холестерин, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$1,78 \pm 0,45$	$1,68 \pm 0,21$	$2,68 \pm 0,07$
	p	—	$> 0,05$	$> 0,05$
Фосфоліпіди, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$1,56 \pm 0,085$	$1,40 \pm 0,12$	$1,42 \pm 0,05$
	p	—	$> 0,05$	$> 0,05$
Тригліцериди, мкмоль/мг білка	$M \pm m$	$0,033 \pm 0,001$	$0,028 \pm 0,002$	$0,043 \pm 0,002$
	p	—	$> 0,05$	$< 0,05$
Загальні ліпіди, г/л	$M \pm m$	$2,25 \pm 0,23$	$2,16 \pm 0,30$	$3,26 \pm 0,32$
	p	—	$> 0,05$	$< 0,05$
Гексози, мг%	$M \pm m$	$125,95 \pm 1,70$	$141,84 \pm 4,32$	$131,06 \pm 8,96$
	p	—	$< 0,05$	$> 0,05$
Загальний білок, мг%	$M \pm m$	$6,471 \pm 0,262$	$7,694 \pm 0,238$	$7,331 \pm 0,124$
	p	—	0,01	0,01
АЛАТ, мккат/л	$M \pm m$	$0,48 \pm 0,032$	$0,48 \pm 0,023$	$0,46 \pm 0,023$
	p	—	$> 0,05$	$> 0,05$
АсАТ, мккат/л	$M \pm m$	$0,7 \pm 0,055$	$0,71 \pm 0,049$	$0,9 \pm 0,08$
	p	—	$> 0,05$	$> 0,05$

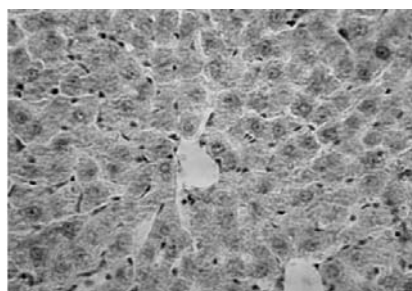


Рисунок 2. Виражена гіпертрофія та гіперплазія зірчастих ретикулоендотеліоцитів печінки. Евтаназія тварини через 24 години після 2-х місячного введення піразинамідів в дозі 2000 мг/кг маси тіла. Гематоксилін-еозин. X 400.

клітин збільшувалась кількість брилок, в каріоплазмі — зерен хроматину. В багатьох зірчастих ретикулоендотеліоцитах також проявлялись ознаки накопичення нуклеїнових кислот. В інших клітинних елементах

вміст ДНК та РНК суттєво не відрізнявся від рівня, який спостерігався за умов дії піразинамідів в дозі 1000 мг/кг.

Таким чином, проведені дослідження показали, що введення тваринам піразинамідів в обох досліджених дозах призводило до активації зірчастих ретикулоендотеліоцитів печінки. Це цілком узгоджується з даними інших авторів, які імуногістохімічно довели наявність індукційної ізоформи цитохрому Р 450 2Е1 у ендоплазматичному ретикулумі клітин Купфера та підтвердили їхню участь у токсичній біотрансформації ксенобіотиків та ушкодженні печінки [21, 22].

Заключення

В результаті досліджень на щурах-самцях, проведених з піразинамідом як модельним індуктором цитохрому Р-450 2Е1, показано, що

індукція мікросомальних монооксигеназ може бути причиною гіперпродукції вільних радикалів та активних форм кисню, які ініціюють ланцюгові реакції окислення мембранних ліпідів та створюють передумови для розвитку окисного стресу. Останнє, в свою чергу, призводить до численних структурно-функціональних порушень у клітинах, зокрема збільшення загального вмісту цитохрому Р-450, який бере участь у синтезі та метаболізмі ряду важливих ендогенних сполук (стероїдних гормонів, холестерину, простагліцинів, тощо). Виявлені зміни ліпідного, вуглеводного та білкового складу сироватки крові свідчать про глибокі наслідки реалізації токсикогенезу піразинамідом як індуктора цитохрому Р-450 2Е1. Це може бути однією з причин розвитку віддалених ефектів дії фармакологічних засобів. Це підтвер-

рджено J.J. Stegeman [21], який показав, що індукція 2E1 впливала на процеси репродукції та розвитку

риб *Danio rerio*. Цей факт та отримані нами результати зумовлюють інтерес до дослідження можливої

ролі індукції цитохрому P-450 2E1 у розвитку репродуктивної токсичності у ссавців.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hines R.N., Luo Z., Cresteil T. et al. Molecular regulation of genes encoding xenobiotic-metabolizing enzymes: mechanisms involving endogenous factors // *Drug Metab. and Dispos.* — 2001. — V.29, №5. — P.623-633.
2. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одеса: Астропринт, 2004. — 720 с.
3. Joannides C., Parke D. V. The cytochrome P-450. Gene family of microsomal hemoproteins and their role in the metabolic activation on chemicals // *Drug Metab. Rev.* — 1998. — V.27, №1. — P.1-85.
4. Rao G.N., Giles H.D. Reproductive and developmental toxicity of AIDS combination therapies in Swiss (CD-1?) mice // *Toxicologist.* — 2000. — V.54, №1. — P. 227.
5. S.A. Kamath, F.A. Kummerow, K.A. Narayan A simple method for the isolation of rat liver microsomes // *FEBS Letters.* — 1971. — V.17, №1. — P.90-92.
6. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes // *J. Biol. Chem.* — 1964. — V. 239. — P. 2379-2385.
7. Koop D.R. Inhibition of ethanol-inducible cytochrome P 450 2E1 by 3-amino-1,2,4-triazole // *Chem. Res. Toxicol.* — 1990. — №3. — P.377-383.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биологии* (под ред. В.Н. Ореховича). — М., 1977. — С. 66-68.
9. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Raudall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* — 1951. — V. 193. — P. 265-275.
10. Колб В.Г., Камышиников В.С. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 312 с.
11. Vesell E.S., Beyer K.H. Studies on pyrazinoylguanidine.7. Effect of single oral doses in normal human subjects// *Pharmacology.* — 1999. — V.58,N3. — P.140-146.
12. A-Rahim Y.I., Beyer K.H., Vesell E.S. Studies on pyrazinoylguanidine.2. Comparative drug and dose effects on glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats// *Pharmacology.* — 1996. — V.52,N3. — P.145-152.
13. Boshoff H.I., Mizrahi V., Barry C.E. Effects of pyrazinamide on fatty acid synthesis by whole mycobacterial cells and purified fatty acid synthase I// *J.Bacteriol.* — 2002. — V.184,N8. — P. 2167-2172.
14. Inoue K., Sanada H., Wada O., Aoki N. Effects of dietary pyrazinamide, tryptophan, or nicotinic acid and gamma-ray irradiation on levels of NAD and NADP in various organs of mice//*J.Nutr.Sci.Vitaminol.* — 1989. — V.35,N5. — P.383-391.
15. Cook J.S., Pogson C.I. Tryptophan and glucose metabolism in rat liver cells. The effects of DL-6-chlorotryptophan, 4-chloro-3-hydroxyanthranilate and pyrazinamide// *Biochem.J.* — 1983. — V.214,N2. — P.511-516.
16. Черткова М.А., Характер Ж.З. Влияние антибактериальных препаратов на обменные процессы при туберкулезе. IV Съезд фтизиатров УССР. — Тернополь, 1962. — С.181-184.
17. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
18. McEvoy G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. — Drug Information 2002. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2002 (Plus Supplements). — P. 507.
19. Hardman, J.G., Limbird P.B., Gilman A.G. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001, — P. 1281.
20. Сливка Ю.И. Сравнительная характеристика гепатотоксичности изониазида, рифампицина и изониазида // *Фармакология и токсикология.* — 1989. — Т.52, №4. — С.82-85.
21. Koivisto T., Mishin V.M., Mak K.M., Cohen P.A., Lieber C.S. Induction of cytochrome P-4502E1 by ethanol in rat Kupffer cells // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1996. — Apr;20(2). -P.207-212.
22. Koop D.R., Chermosky A., Brass E.P. Identification and induction of cytochrome P450 2E1 in rat Kupffer cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — V.258, №3. — P.1072-1076.
23. Stegeman J.J. Cytochrome P450 in developmental toxicity / Crisp Data Base National Institutes of Health (online publication).

В.Н. Коваленко, А.М. Шаяхметова, Л.Б. Бондаренко,
А.К. Воронина, Е.С. Волошина, И.С. Блажчук,
Н.А. Саприкина, О.В. Сергиенко, А.В. Матвиенко

ВЛИЯНИЕ ИНДУКЦИИ ЦИТОХРОМА P-450 2E1 ПИРАЗИНАМИДОМ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ КРЫС

Введение пиразинамида в течение 60-и сут дозозависимо повышало уровень активности п-нитрофенолгидроксилазы и общее содержание цитохрома P-450, а также активизировало процессы НАДФН-зависимого ПОЛ в микросомах печени, что свидетельствует о выраженной индукции изоформы P-450 2E1. Гистоморфологически это подтверждалось значительным возрастанием количества звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов. В составе липидной фракции клеток происходили изменения, проявляющиеся снижением содержания свободного холестерина и возрастанием содержания триглицеридов и общих липидов в сыворотке крови. В сыворотке отмечалось увеличение содержания гексоз и общего белка. Подобные изменения биохимических показателей под влиянием индукции цитохрома P-450 2E1 указывают на нарушения функционирования мембранных структур печени и метаболических процессов организма. Полученные результаты важны с точки зрения прогнозирования токсичности лекарственных средств, способных индуцировать ферменты систем биотрансформации, с целью снижения развития риска побочного действия и повышения эффективности фармакотерапии.

V.N. Kovalenko, A.M. Shayakhmetova, L.B. Bondarenko,
A.K. Voronina, E.S. Volochina, I.S. Blazhchuk, N.A. Saprikina,
O.V. Sergienko, A.V. Matvienko

INFLUENCE OF CYTOCHROME P-450 2E1 INDUCTION BY PIRAZINAMIDE ON RAT LIVER BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS

In experiments in Wistar male rats influence of cytochrome P-450 2E1 induction by pirazinamide on liver biochemical and morphological parameters has been investigated. Pirazinamide administration during 60 days dosedependently increased levels of p-nitrophenolhydroxylase activity and total cytochrome P-450 contents, activated processes of NADPH-dependent lipid peroxidation in liver microsomes, causing a pronounced induction of P-450 2E1 isoform. Histomorphologically this fact could be confirmed by increasing of Kupffer cells amount. Cells lipids fraction changes caused serum free cholesterol levels decreasing simultaneously to triglycerides and total lipids levels increasing. Among this in serum increasing of total protein and hexoses was established. Such changes of biochemical parameters with cytochrome P-450 2E1 induction could be caused by disturbances in liver membranes structures and organisms metabolism. These results are important for lowering risks of negative consequences and increasing pharmacotherapy effectiveness with toxicity prognosis for drugs, inducing biotransformation system enzymes.