

2. Никонов Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота. М., 2019. С. 20-21.
3. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scalfarri F., Pulcini G., Donato Miggiano G.A., Gasbarrini A., Mele M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 2-23.
4. Koh A., Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016. Vol. 165. P. 1332-1334.
5. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2017. P. 5-7.
6. Markowiak P., Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 10-12.

**ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ВЛИЯНИЯ РЕАКТИВНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ (НА ПРИМЕРЕ
МЕТАБОЛИТОВ ПАРАЦЕТАМОЛА)
НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ**

Солодовник В.В., Илясова М.А.,
Муравьев Г.С., Васина П.И.

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России –
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский»
университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, направление подготовки
«Биология», Волгоград,
e-mail: solodovnik-victory@mail.ru*

Поражения печени из-за приема лекарственных средств составляет от 2 до 5 % случаев госпитализаций пациентов по поводу желтухи, примерно 10 % случаев гепатита у взрослых и больше 40 % случаев гепатитов у больных старше 50 лет. В данной статье описано то, как пагубно парацетамол в больших количествах влияет на функциональную активность гепатоцитов. При этом показано, что при длительном применении парацетамола в больших дозах препарат может оказывать гепатотоксическое действие.

Поражения печени из-за приема лекарственных средств составляет от 2 до 5 % случаев госпитализаций пациентов по поводу желтухи, примерно 10 % случаев гепатита у взрослых и больше 40 % случаев гепатитов у больных старше 50 лет. На индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам влияют возраст, пол, факторы питания, генетическая предрасположенность, одновременное введение нескольких лекарств.

Различные лекарственные препараты в больших объемах токсичны для печени. Отдельные лекарства вызывают повреждения печени лишь у отдельного числа больных, даже при малом количестве употребления. Данная токсичность лекарственных препаратов называется идиосинкратической, она связана с вовлечением иммунной системы. Профиль цитохромов P450 пред-

располагает больного к гепатотоксичности, что происходит двумя путями:

1. лекарственный препарат сам по себе гепатотоксичный, тогда нарушение его детоксикации предрасполагает к развитию гепатотоксичности;
2. безопасный лекарственный препарат метаболизируется цитохромом P450 в потенциально токсичный метаболит.

В качестве примера гепатотоксичности, развивающейся по второму пути, приведет передозировку парацетамола.

Парацетамол – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. В западных странах известен под названием ацетаминофен. Название образовано как сокращение от полного названия в химической номенклатуре: параацетиламинофенол [2].

Данный анальгетик является широко распространенным центральным ненаркотическим анальгетиком, обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами. При приеме больших доз может вызывать нарушения работы печени, почек и кровеносной системы. Риск нарушений работы данных органов и систем увеличивается при одновременном приеме спиртного, поэтому лицам, употребляющим алкоголь, рекомендуют употреблять пониженную дозу парацетамола.

По данным многих исследований, у детей старше 12 лет при приеме лекарственного средства свыше 3,0 гр. развивается сильное отравление. На начальном этапе проявляются нейросенсорные и общесоматические нарушения. В большинстве случаев этим проявлением интоксикации заканчивается. На более позднем этапе могут появиться нарушения желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болевым синдромом, тошнотой, рвотой и поражением печени с развитием гепатита. Нельзя не упомянуть, что бесконтрольный прием парацетамола часто становится причиной желудочно-кишечных кровотечений, для лечения которых обязательна госпитализация. В редких случаях наступает летальный исход [3].

Парацетамол не считается нестероидным противовоспалительным препаратом, механизм его действий совершенно другой. Он входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ [1].

В основном токсичность парацетамола связана с истощением в организме запасов глутатиона и накоплением промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием. А точнее образованием из парацетамола в системе микросомальных ферментов цитохрома P450 N-ацетил-р-бензохинонимина (NAPQI). Парацетамол с цитохромом P450 подвергается гидроокислению, что может привести к образованию токсично-

го метаболита. При передозировке концентрация метаболитов может превышать максимальный уровень, который может связывать печень. Не связанные конъюгаты с глутатионом вызывают повышение уровня метаболитов в крови. Повышенная аккумуляция метаболитов может приводить к связыванию белков печени с ними, с последующим некрозом печени [6].

Большие дозы парацетамола приводят к повышенному образованию его метаболита – NAPQI. Когда запасы глутатиона заканчиваются, этот метаболит связывается с белками плазмы с образованием комплексов вызывающих некроз. Таким образом, гепатотоксичность парацетамола зависит от:

1. дозы препарата;
2. тканевых запасов глутатиона;
3. скорости его трансформации;

Важное преимущество парацетамола – большая широта терапевтической дозы. Суточная доза, которую рекомендуют производители препарата, будет составлять по 2 таблетки (0,5 гр.) 4 раза в день, что составляет 4 грамма. Одновременно с этим, крайняя доза, при которой может развиваться поражение печени – 30 таблеток (15,0 гр.), а летальный исход – лишь при суточном приеме 40 таблеток (20,0 граммов). Но даже при передозировке парацетамолом реально повреждение печени появлялось только в 4% случаев, тем самым смертность составила 1% (данные медицинских учреждений США). Таким образом, можно сделать вывод, что при соблюдении дозировки и верном приеме анальгетика прием опасной дозы для жизни парацетамола практически невозможна [4].

Но, все-таки, нельзя не сказать про патологический процесс, он условно делится на 4 стадии:

1. Острая интоксикация. Она возникает через 1,5-2 часа после употребления анальгетика, может длиться до суток. Пациент жалуется на слабость, недомогание и боли в голове, тошноту и рвоту. Может отмечаться усиленное потоотделение.

2. Начало поражения печени развивается через сутки. Пациент жалуется на болезненность в области правого подреберья, диарея, снижение количества мочи. Нарастают симптомы интоксикации. В биохимическом анализе крови наблюдается повышение концентрации печеночных ферментов.

3. Появление новых симптомов возникает на 3-4 сутки: кожные покровы могут выделяться желтушностью, боль в правом подреберье усиливается, пропадает аппетит, рвота становится постоянной, появление отеков, тахикардия. Может появиться носовое или кишечное кровотечение, бред и галлюцинации. Анализы указывают на снижение уровня глюкозы, высокую концентрацию печеночных ферментов, присутствие билирубина и молочной кислоты вследствие развития ацидоза.

4. В течение последующих 5-14 дней полное восстановление поврежденных тканей и нормализация деятельности печени. Либо наступление летального исхода из-за необратимых изменений.

Специфическим антидотом к парацетамолу является ацетилцистеин, служащий донатором SH-групп. Наиболее эффективен в первые 8 часов после отравления.

До сих пор, сегодня, не установлено является ли кардиотоксическое действие парацетамола прямым или оно опосредовано гемодинамическими нарушениями. Снижение артериального давления и тахикардия обнаруживаются при тяжелом отравлении анальгетиком. Заметны изменения ЭКГ, связанные с гипокалиемией, редкие случаи кардиомиопатии [3].

В качестве антидота парацетамола АЦЦ можно использовать как внутривенно, так и перорально. В случае, когда лечение ацетилцистеином начинают в первые 8 часов, он оказывает защитный эффект независимо от начальной концентрации парацетамола в плазме крови. Экспериментальные данные свидетельствуют, что эффективность ацетилцистеина в качестве антидота парацетамола повышается при его применении в комбинации с циметидином, ингибирующим микросомальные ферменты печени [4].

В заключении можно сделать вывод о значимости понимания патофизиологических механизмов влияния реактивных метаболитов парацетамола на функциональную активность гепатоцитов. Ацетоминофен в больших количествах пагубно влияет на организм человека, тем самым оказывает гепатотоксическое действие. В качестве антидота рекомендовано использовать ацетилцистеин внутривенно или перорально.

Список литературы

1. Аксенов А.Г., Климов Л.Я., Попова Е.В., Погорелова Л.В., Цуцаев Р.О. Фульминантная печеночная недостаточность на фоне приема ацетоминофена. Обзор литературы и демонстрация клинического случая. 2018.
2. Багдасарян А.А., Сереброва С.Ю., Муратов К.М. Оптимальный выбор анальгетического и жаропонижающего препарата в педиатрической практике. 2019.
3. Елина В.В., Сариев А.Б., Бехтиякова М.К. Изучение подлинности лекарственного средства парацетамола. В сборнике: современная наука: теоритический и практический взгляд. 2015.
4. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола. 2016.
5. Савустьяненко А.В. Внутривенная форма парацетамола: опыт мировых клиник за последние 5 лет. 2014.

AGROBACTERIUM – МОЩНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ И ПРОМЫШЛЕННОГО БИОСИНТЕЗА

Сухарева А.С.

ФГБНОУ ИБГ УФИЦ РАН, Уфа,
e-mail: suhannst@gmail.com

По своей природе представители рода *Agrobacterium* являются почвенными фитопатогена-