

УДК: 616.36 + 616.33/34]:616.381–002–008

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ КСЕНО-И ЭНДОБИОТИКОВ ПРИ ПЕРИТОНИТЕПетросян Э. А.¹, Сергиенко В. И.², Рыкунова В. Е.¹¹ ФГОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России² ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России**THE BIOTRANSFORMATION OF XENOBIOTICS AND ENDOBIOTICS IN PERITONITIS**Petrosyan E. A.¹, Sergienko V. I.², Rykunova V. E.¹¹ Federal state educational institution of higher education «Kuban State Medical University» Russian Ministry of Health² Federal State Institution «Scientific-Clinical Center of Physical-Chemical Medicine» FMBA Russia**Петросян
Эдуард Арутюнович**
Petrosyan Eduard A.
superego_ksmu@mail.ru**Петросян Эдуард Арутюнович** — д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии
Сергиенко Валерий Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель
Рыкунова Валентина Евгеньевна — к.м.н., ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии**Резюме**

Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой ее встречаемости. Проанализирована роль микросомальной системы печени и ЖКТ, где присутствует цитохром P450, необходимый для процессов биотрансформации ксено- и эндобактериальных, что позволит оптимизировать диагностику перитонита, разработку методов его профилактики и лечения. Представленный обзор является попыткой обобщения и анализа накопленной информации об патогенезе развития перитонита, который диктует необходимость пересмотра общей тактики лечения и поиска новых эффективных методов детоксикации. Именно исследования процессов микросомального окисления, позволят получить дополнительные сведения, имеющие значение для прогнозирования адаптационных возможностей организма при синдроме эндогенной интоксикации. Поэтому одним из таких направлений является проблема моделирования (каталитических и электрохимических) процессов в печени и ЖКТ.

Ключевые слова: перитонит, микросомальная система, гипохлорит натрия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 138 (2): 92–96

Summary

The urgency of the problems caused by the high frequency of its occurrence. The role of the liver microsomal system and the gastrointestinal tract, where there is a cytochrome P450 biotransformation processes required for xenobiotics and endobiotics that will optimize the diagnosis of peritonitis, the development of methods of prevention and treatment. This review is an attempt to synthesize and analyze accumulated information about the pathogenesis of peritonitis, which dictates the need to revise the overall treatment strategy and the search for new effective methods of detoxification. It studies the processes of microsomal oxidation, will provide additional information relevant to the prediction of the adaptive capacity of the organism in the syndrome of endogenous intoxication. Therefore, one of these areas is the problem of simulation (catalytic and electrochemical) processes in the liver and the gastrointestinal tract.

Keywords: peritonitis, microsomal system, sodium hypochlorite

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 138 (2): 92–96

Острые заболевания органов брюшной полости, осложнённые перитонитом, на протяжении всей истории хирургии представляли особенный интерес.

В организме существуют два основных детоксицирующих органа — печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В печени защитно-барьерную функцию выполняет микросомально-монооксигеназная система (МОС), основным компонентом

которого является цитохром P450, где происходят процессы окислительной биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных субстратов [6,8], а также микрофлора желудочно-кишечного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы [17,20].

Цитохром P450 печени обладает рядом уникальных свойств: во-первых — способность

катализировать реакции окисления различных по химической структуре соединений; во-вторых, при попадании чужеродных соединений в организм наблюдается индукция микросомально-монооксигеназной системы печени, заключающаяся в увеличении содержания цитохрома P450 в печеночных клетках и повышении активности ряда ферментативных реакций; в-третьих, цитохром P450 представлен большим числом изоформ, индуцируемых различными соединениями [4].

В свою очередь в желудочно-кишечном тракте защитно-барьерную функцию выполняет микросомальная фракция слизистой тонкой кишки, где присутствуют: цитохром P450, цитохром b5 и НАДФН-цитохром-P450-редуктазы. Необходимо иметь в виду, что в желудочно-кишечном тракте ксенобиотики также претерпевают биотрансформацию под воздействием гидролитических ферментов микроорганизмов, препятствуя тем самым проникновению их во внутреннюю среду организма [17].

Представленные данные достаточно убедительно подтверждают предложенную [28] гипотезу развития полиорганной недостаточности при перитоните, как результат развития синдрома кишечной недостаточности. Все больше объективных аргументов, свидетельствуют о том, что именно синдром кишечной недостаточности является одним из основных источников эндогенной интоксикации бактериальной и дисметаболической природы [12,25].

По образному выражению J. L. Meakins, J.S. Marshall [28] содержимое желудочно-кишечного тракта у пациентов с перитонитом длительное время остается фактически «недренируемым интраабдоминальным абсцессом» [12]. Именно это служит основной причиной транслокации кишечной флоры и токсинов в портальное русло, подавления фагоцитарной активности клеток Купфера с последующим поступлением токсинов в системный кровоток [7,25].

Именно увеличение кишечной проницаемости является пусковым механизмом активного образования окислительных медиаторов, в первую очередь оксида азота и его производных, провоспалительных цитокинов, снижения уровня пристеночного рН и др. [23]. Результатом этих изменений, как правило, является возникновение нарушений в системе микроциркуляции кишечника и ишемия кишечной стенки [13]. С одной стороны, повышение проницаемости слизистой тонкой кишки можно рассматривать как адаптивный процесс, так как в условиях отсутствия желудочного пищеварения организм компенсирует недостающие субстраты за счет крупномолекулярных структур, но, с другой стороны, это крайне нежелательное явление, так как во внутреннюю среду организма проникают молекулы, обладающие антигенными свойствами, и условно-патогенная микрофлора. Подобное развитие заболевания приводит к снижению, как детоксикационной функции печени за счет первичного повреждения эндотоксинами гепатоцитов, срыву ее компенсаторных и адаптационных механизмов в результате воздействия биологически активных веществ, так и снижению детоксикационной функции

микрофлоры желудочно-кишечного тракта за счет развития дисбиоза, который способствует увеличению пропорции грамотрицательной микрофлоры и значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксина, представляющего собой липосахаридный комплекс грамотрицательных бактерий [11,13]. Все это свидетельствует, что желудочно-кишечный тракт при синдроме кишечной недостаточности и распространенном перитоните является исходным (первичным) и потенциальным (вторичным) источником мощной эндогенной интоксикации бактериальной и дисметаболической природы, а толстая кишка — «мотором» полиорганной недостаточности [13]. Именно бактериемия и токсемия при перитоните оказывают наиболее выраженное воздействие на организм, вызывая нарушение функции жизненно важных органов и систем [10]. Последнее нашло подтверждение при исследовании действия перитонеального экссудата на состояние митохондрий печеночных клеток, когда было обнаружено существенное нарушение их структуры и функции в виде полного разобщения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования [19].

Таким образом, в печени и желудочно-кишечном тракте при функционировании микросомальных монооксигеназ из липидотропных ксенобиотиков образуются полярные соединения, имеющие реактивные группы. Эти метаболиты могут быть как менее, так и более токсичными, нежели исходные соединения, но они, благодаря приобретенным реактивным группам, легко вступают в реакцию конъюгации с образованием нетоксичных продуктов, легко выводимых из организма с мочой, желчью и калом. Следовательно, биотрансформация ксенобиотиков с помощью монооксидаз является лишь первой фазой детоксикации, одним из общих механизмов токсичности, обеспечивающих поддержание гомеостаза при действии химических веществ на организм. Другим механизмом биотрансформации, составляющим вторую фазу детоксикации, является комплекс реакций конъюгации и комплекс биохимических систем, осуществляющих защиту организма от поражающего действия супероксидного аниона и других активных форм кислорода, образующихся в качестве побочных продуктов при функционировании микросомальных монооксигеназ.

Необходимо отметить, что микросомально-монооксигеназная система печени имеет тесные связи с иммунной системой [2,29]. К их числу следует отнести концепцию «иммунохимического гомеостаза» организма [2,29].

В работе [15] было установлено, что ингибирование активности микросомально-монооксигеназной системы печени находится в обратной корреляции с активацией макрофагов при введении различных иммуностимуляторов. Не менее важно, что ингибируя большинство изоформ цитохрома P450, цитокины обеспечивают снижение риска «гипероксидации» при активации иммунной системы и таким образом участвуют в регуляции баланса про- и антиоксидативных процессов [22]. Выявленная при этом интенсивная работа гексозомонофосфатного шунта и усиленная продукция редокс-эквивалентов (НАДФ •Н), является признаком активации биохимизма фагоцитов

и гепатоцитов. Именно в условиях избытка НАДФ •Н резко возрастает риск генерации цитохромом Р450 активных радикалов кислорода на различных этапах монооксигенирования. Здесь уместно обратить внимание на феномен стресс-индуцированной бактериемии интестинального происхождения [24], развитие которой обусловлено способностью глюкокортикоидов увеличивать проницаемость кишечной стенки. Вследствие этого происходит транслокация в кровоток грамотрицательных микроорганизмов и липополисахаридных компонентов клеточной стенки бактерий [24], являющихся мощными индукторами эмиссии ИЛ-1. Биологический смысл цитокиновой модуляции монооксигенирования в условиях острофазного ответа, при активации иммунной системы необходим для обеспечения адекватного ответа новому состоянию уровня липофильных эндобиотиков, участвующих в регуляции воспаления и иммунного ответа. Важно подчеркнуть, что наблюдаемые провоспалительные эффекты имеют отчетливый органоселективный характер. В то же время известно, что практически все провоспалительные цитокины (ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-11, IFN γ) и факторы роста (TGFB, EGF, PFGF, α FGF, KGF) в той или иной степени ингибируют изоформы цитохрома Р450 [15,16], участвующие в биотрансформации глюкокортикоидов [27]. Этот механизм, помимо центральной регуляции, обеспечивает сохранение необходимого уровня этих ключевых регуляторов воспалительной реакции в условиях «иммунного» стресса, когда вслед за индуцированным провоспалительными цитокинами массивной эмиссией глюкокортикоидов происходит падение их концентрации в организме [15,16].

Таким образом, благодаря цитокиновой модуляции процессов монооксигенирования на цитохроме Р450, реализуется адаптация механизмов биотрансформации низкомолекулярных ксено- и эндобиотиков в условиях активации иммунной системы. Это обеспечивает, с одной стороны, защиту от последствий возможной неконтролируемой активации потенциально опасной для организма ферментной системы, с другой — сохранение необходимого уровня и неогенез необходимых для адекватного «ответа» организма низкомолекулярных липофильных сигнальных молекул, обеспечивая сохранение гомеостаза [15,16,21].

Несмотря на технологический прогресс, постоянное расширение фармакологического арсенала препаратов и совершенствование оперативной техники, показатели летальности при перитоните достигают более 40 % и не имеют тенденции к снижению [6,11]. Поэтому одним из возможных направлений эффективного лечения эндогенной интоксикации является моделирование процессов микросомально-монооксигеназной системы печени.

А. Соппей [26] предложил идею регуляции гомеостаза посредством использования феномена индукции цитохрома Р450 печени, участвующего в биотрансформации различных эндогенных соединений, а также ксенобиотиков. При этом все вещества, вызывающие активацию микросомальных ферментов могут быть разделены на индукторы широкого и узкого спектра действия. К индукторам широкого спектра действия относятся феноталбитал, хлорированные углеводороды и др.,

обладающие способностью к биотрансформации многочисленных липидорастворимых веществ, увеличивая содержание в микросомальной фракции цитохрома Р450 и активность НАДФН-цитохром Р450-редуктазы [9], стимулируя процессы окисления, восстановления и реакции глюкуроноидной конъюгации [15]. В настоящее время установлено, что под влиянием индукторов происходит синтез микросомальных белков-ферментов *de novo* (с самого начала) [9].

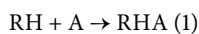
В настоящее время клинически наиболее изученными индукторами микросомально-монооксигеназной системы печени, являются вещества феноталбиталового типа (феноталбитал, зиксорин, бензонал, галонал и др.) [5,9], введение которых сопровождается увеличением содержания цитохромов Р450 в микросомах печени и многократным ростом скорости метаболизма различных субстратов. Применение последних может быть использовано для восстановления детоксикационной функции печени, при различных заболеваниях, а также ускорения биотрансформации некоторых лекарственных средств, что может приводить к снижению их токсичности или усилению фармакологического действия. Кроме того, индукция веществ феноталбиталового типа может быть использована для регуляции уровня в организме некоторых эндогенных веществ, таких как стероидные гормоны, глюкокортикоиды, арахидоновая кислота и др.

Таким образом, трудно переоценить значение фармакологической регуляции уровня эндогенных сигнальных молекул и процессов биотрансформации ксенобиотиков посредством воздействия на цитохром Р450-зависимую микросомально-монооксигеназную систему печени путем её активации (ферментативная индукция). Именно исследования взаимосвязи процессов микросомального окисления, позволят получить дополнительные сведения, имеющие значение для прогнозирования адаптационных возможностей организма при синдроме эндогенной интоксикации.

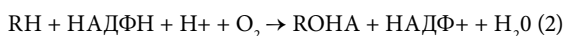
Одним из таких направлений является проблема моделирования (каталитических и электрохимических) процессов в печени и желудочно-кишечного тракта, способная создать процессы окисления, не уступающие по своей эффективности и селективности ферментным.

Впервые идея моделирования детоксицирующей функции печени на принципах электрохимического окисления была предложена Ю.М. Лопухиным и А.И. Арчаковым [8], основой которой была детоксикационно-эксреторная система, состоящая из реактора окислителя и диализатора, который с одной стороны моделирует детоксикационную функцию печени, а с другой — эксреторную функцию почек. В ходе использования реактора в реакции окисления (детоксикации) образуются конечные продукты идентичные тем, что образуются в результате гидроксилазных реакций на цитохроме Р450 печени. Подобный детоксицирующий цикл осуществляется принципиально двумя биомолекулами — альбумином и цитохромом Р450.

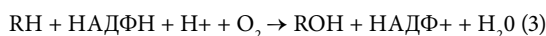
Так, попавшие извне в организм гидрофобные вещества (RH) связываются с альбумином и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень:



На цитохроме P450 происходит окисление RH молекулярным кислородом (O_2) и гидроксимирующими ферментными системами (НАДФН и НАДН), который в виде комплекса (РОНА):



или в свободном виде (РОН):



поступают в экскреторные органы и удаляются из организма.

Биологический смысл данной реакции заключается в том, что окисленное соединение лучше растворимо в воде и поэтому может быть легче, чем исходное вещество, вовлечено в метаболические процессы или выведено из организма экскреторными органами [1]. Несмотря на интерес к методу прямого электрохимического окисления, он не нашел клинического применения [3], так как исследования не касались существа проблемы, а лишь рассматривали

принципиальную возможность процесса детоксикации организма [8].

Позже с точки зрения электрохимии в моделировании микросомально-монооксигеназной системы печени была использована идея непрямого электрохимического окисления крови с помощью переносчика активного кислорода — гипохлорит натрия ($NaOCl$), образующегося на аноде [14].

Схему непрямого электрохимического окисления условно можно представить следующим образом:

- электрохимическое окисление переносчика кислорода (А) на электроде (АО):



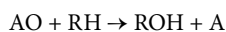
- введение переносчика активного кислорода (АО) в организм и освобождение переносчиком (АО) активного кислорода (Оакт);



- прямое окисление активным кислородом (Оакт) токсина (RH):



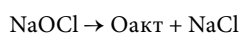
или переносчиком активного кислорода (АО) токсина (RH)



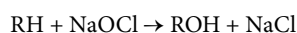
Для максимально точного моделирования микросомально-монооксигеназной системы печени, переносчик активного кислорода должен иметь окислительно-восстановительный потенциал (А/АО), близкий к обратимому потенциалу кислорода. Подобным

характеристикам соответствует гипохлорит натрия, который является неустойчивым соединением.

Гипохлорит натрия в условиях среды при $pH > 4$ и отсутствии в растворе органических веществ, разлагается на Оакт и хлорид натрия ($NaCl$):



В случае присутствия органических веществ в растворе при $pH=7$, гипохлорит натрия окисляет их по реакции гидроксирования:



Гипохлорит натрия имеет небольшую молекулярную массу и малые размеры, которые позволяют ему свободно проходить через клеточные мембраны и окислять токсины, то есть он является идеальным переносчиком активного кислорода, который при внутривенном применении направлен на окисление токсинов, расположенных как на поверхности форменных элементов крови, так и в биологических жидкостях, в то время, как другие эфферентные технологии

направлены на снижение экзо- и эндогенной интоксикации преимущественно за счет удаления средних молекул, циркулирующих в плазме. Подобный эффект достигается путем встраивания в гидрофобную молекулу атома кислорода, который создает в её структуре отрицательно заряженный радикал, вследствие чего молекула переводится из гидрофобного состояния в гидрофильное и тем самым, легко элиминируется из организма экскреторными органами [18].

Таким образом, возможность моделирования микросомально-монооксигеназной системы печени методом непрямого электрохимического окисления крови с использованием гипохлорита натрия, является перспективным и патогенетически обоснованным принципом лечения перитонита.

Представленный обзор является попыткой обобщения и анализа накопленной информации об патогенетических аспектах развития перитонита, который диктует необходимость пересмотра общей тактики лечения данного контингента больных и поиска новых эффективных методов его комплексного лечения.

Литература

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. — М.: Наука, 1975. — 327 с.
2. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. — М.: Наука, 1985. — 304 с.
3. Комаров Б. Д., Лужников Е. А., Шиманко И. И. Хирургические методы лечения острых отравлений. — М.: Медицина, 1981. — 271 с.
4. Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Горохов А. Г. и др. Микросомальное окисление в физиологических и патологических условиях // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 4. — С. 170–180.
5. Кукес В., Ших Е., Сычев Д. Изучение биотрансформации лекарственных средств — путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. // Врач. — 2007. — № 1. — С. 6–8.
6. Курбонов К. М., Даминова Н. М. Печеночная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хирургии. — 2007. — № 4. — С. 70–72.
7. Курбонов К. М., Даминова Н. М., Шарипов Х. Ю. Эндотелиальная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните // Анналы хирургии. — 2008. — № 3. — С. 66–69.
8. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине. — М.: Медицина. — 1989. — 352 с.
9. Новожеева Т. П., Смагина М. И., Черевко Н. А., Фатеева С. Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал — индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 5. — С. 79–81.
10. Петухов В. А., Сан Д. А., Миронов А. В. Эндотоксиновая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные связи // Анналы хирургии. — 2006. — № 5. — С. 27–33.
11. Савельев В. С., Лубянский В. Г., Петухов В. А. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии. // Анналы хирургии. — 2005. — № 6. — С. 39–42.
12. Савельев В. С., Петухов В. А., Каралкин А. В. и др. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 30–37.
13. Савельев В. С., Петухов В. А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. — Москва, 2012. — 326 с.
14. Сергиенко В. И., Васильев Ю. Б., Гринберг В. Д., Мартынов А. К. Удаление токсинов из организма с помощью электрохимического окисления // Вопросы мед. химии. — 1991. — № 2. — С. 74–78.
15. Сибиряк С. В., Сергеева С. А., Крыжановский С. А., Красилова И. Л. Динамика изменений макрофагальной активности, метаболической активности печени и уровня кортизола в сыворотке на фоне введения бактериальных иммуностимуляторов // Бюлл. экпер. биол. мед. — 1996 — № 2. — С. 177–180.
16. Сибиряк С. В. Цитокины как регуляторы цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2. — С. 12–21.
17. Тутельян В. А., Кравченко Л. В. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты) М.: Медицина, 2002. — 608 с.
18. Федоровский Н. М. Непрямая электрохимическая детоксикация (Окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза). — М.: Медицина, 2004. — 143 с.
19. Хакимов Э. Э., Аширметов А. Х., Краковский М. Э. Состояние микросомальной окислительной системы печени крыс при остром каловом перитоните // Вопросы мед. химии. — 1990. — № 3. — С. 52–54.
20. Хрупкин В. И., Алексеев С. А. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // Вестник хирургии. — 2004. — № 2. — С. 46–49.
21. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В. Иммунофизиология — Екатеринбург: УроРАН, 2002. — 258 с.
22. Щербачев В. М., Тихонов А. В. «Изоформы цитохрома Р-450 печени человека» М., АО «Биохимические технологии». — 1995. — С. 18–23.
23. Alican I., Kubes P. A critical role nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. // Amer. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. 225–227.
24. Berg R. D. Bacterial translocation from the intestines // Jikken Dobutsu. — 1985. — Vol. 34. — № 1. — P. 1–16.
25. Castancio A. M., Bounous G., Balzola F. The role of the intestine in pathogenesis of MOF // Riv. Ital. Nutr. Parenteral enterale. — 1990. — Vol. 8. — № 1. — P. 1–5.
26. Conney A. H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction // Pharmacol. Rev. — 1967. — Vol. 19. — P. 317–366.
27. Hermann M., Scholmerich J., Straub R. Influence of Cytokines and Growth Factors on Distinct Steroidogenic Enzymes in Vitro: A Short Tabular Data Collection // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 166–186.
28. Meakins J.L., Marshall J. S. The gastrointestinal tract: the “motor” OF MSOF // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121. — № 2. — P. 197–201.
29. Morgan E., Ullrich V., Daiber A. et al. Cytochromes P450 and Flavin monooxygenases targets and sources of nitric oxide // Drug Metab. Dispos. — 2001. — Vol. 29. — P. 1366–1376.