

ВЛИЯНИЕ 5-ФОРМИЛТЕТРАГИДРОФОЛIEВОЙ КИСЛОТЫ НА ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЦИТОХРОМ Р450-ЗАВИСИМОЙ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Сутько И.П.

РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», 230030, БЛК, 50, Гродно, Беларусь, ips_2012@mail.ru

Этанол является субстратом цитохрома Р450 и в то же время оказывает влияние на монооксигеназную систему, активируя отдельные изоформы цитохрома Р450. Реакции микросомального окисления ксенобиотиков и эндогенных субстратов являются важным источником образования свободных радикалов, продукция которых увеличивается при активации микросомальных монооксигеназ [1]. Если функциональной мощности компонентов антиоксидантной системы оказывается недостаточно, то свободнорадикальные повреждения биомолекул и интенсификация перекисного окисления липидов вносят свой вклад в развитие интоксикации.

Регулирующая роль 5-формилтетрагидрофолата в одноуглеродном метаболизме [2], роль запасной формы фолатных коферментов в покоем состоянии жизненного цикла клетки [3], более быстрое его превращение в метилтетрагидрофолиевую кислоту по сравнению с фолиевой кислотой [4], а также антиоксидантные свойства [5] позволяют предположить, что 5-формилтетрагидрофолат может выступать в роли активного эндогенного регулятора обмена веществ в организме, в том числе и цитохром Р450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов.

Фолаты представляют интерес и в связи с тем, что потребление этанола связано с нарушением всасывания фолиевой кислоты в кишечнике, сниженным поступлением ее в печень и повышенной экскрецией с мочой. Фолатная недостаточность в свою очередь способствует нарушению функции печени посредством изменений в метаболизме метионина.

Целью данного исследования явилось изучение влияния лейковорина (5-формилтетрагидрофолата) на характер изменения активности монооксигеназной системы гепатоцитов крыс при хронической алкогольной интоксикации животных.

Опыты были проведены на 48 крысах-самцах линии Wistar массой 130 – 150 г. Моделирование хронической алкогольной интоксикации у крыс проводилось согласно Liber C.S., DeCarli L.M. Животные экспериментальных групп получали *ad libitum* жидкую диету, 36 % энергетической ценности которой обеспечивалась за счет этанола. В контрольной изокалорической диете этанол замещался углеводным компонентом диеты.

Одной из экспериментальных групп животных (группа II) назначался лейковорин (5-формилтетрагидрофолиевая кислота) фирмы «Лэнс» (Россия). Лейковорин вводился один раз в сутки, внутривентриально, в дозе 17,5 мг/кг. Животным контрольной группы и экспериментальной группы I в это же время вводили физиологический раствор внутривентриально в дозе 0,3 мл/100 г. Длительность эксперимента составила 6 недель.

Результаты проведенного эксперимента показали, что хроническое потребление этанола крысами в течение 6 недель сопровождается повышением содержания общего пула цитохромов Р450 и b₅ в микросомальной фракции печени на 39 и 21 % соответственно. На 43 % увеличивались скорости окисления NADPH и NADH. Повышение содержания общего пула цитохрома Р450 сопровождалось увеличением активности 7-этоксирезорифин О-деэтилазы (цитохром Р450 1A1 и 1A2-зависимая реакция) на 38 %, 7-пентоксирезорифин О-деалкилазы (цитохром Р450 2B1/2-зависимая реакция) – на 86 %, анилин р-гидроксилазы (цитохром Р450 2E1-зависимая реакция) – на 67 %, р-нитрофенол гидроксилазы (цитохром Р450 2E1-зависимая реакция) – на 90 %. В 2 раза по сравнению с контрольной группой увеличивалась активность 7-метоксирезорифин О-деметилазы (цитохром Р450 1A2-зависимая реакция).

Введение лейковорина опытным животным нормализовало содержание общего пула цитохрома P450, скорости окисления НАДФН и НАДН, активность 7-этокси-, 7-метокси- и 7-пентоксирезорифин О-деалкилаз в микросомальной фракции печени крыс. В то же время, 5-формилтетрагидрофолат не оказывал влияния на содержание цитохрома b₅, активности анилин п-гидроксилазы и п-нитрофенол гидроксилазы в микросомальной фракции печени крыс.

Потребление животными этанола в течение 6 недель приводило к снижению активности дигидрофолатредуктазы на 21 % по сравнению с контролем. У животных, получавших лейковорин, зарегистрировано достоверное увеличение активности данного фермента по сравнению с опытной группой животных, которым не назначался 5-формилтетрагидрофолат.

Заключение. Полученные в ходе экспериментального исследования результаты показали, что лейковорин нормализует ксенобиотико-метаболизирующую функцию печени, в первую очередь, содержание общего цитохрома P450 и активность его изоферментов 1A2 и 2B1/2.

Литература:

1. Lu, Y., Cederbaum, A.I. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol / Y. Lu, A.I. Cederbaum // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2008. – Vol. 44. – P. 723–738.
2. Stover, P.J. Physiology of folate and vitamin B₁₂ in health and disease / P.J. Stover // *Nutr. Reviews*. – 2004. – Vol. 62, № 6. – P. 3–13.
3. Huang, T. Mechanism for the coupling of ATP hydrolysis to the conversion of 5-formyltetrahydrofolate to 5,10-methenyltetrahydrofolate / T. Huang, V. Schirch // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 38. – P. 22296–22300.
4. Pratt, R.F. Folates in plasma and bile of man after feeding folic acid-³H and 5-formyltetrahydrofolate (folinic acid) / R.F. Pratt, B.A. Cooper // *J. Clin. Invest.* – 1971. – Vol. 50. – P. 455–462.
5. Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore / B.M. Rezk [et al.] // *Febs Letters*. – 2003. – Vol. 555. – P. 601–605.

EFFECT OF 5-FORMYLTETRAHYDROFOLIC ACID ON THE ACTIVITY OF THE CYTOCHROME P450 MONOOXYGENASE SYSTEM OF RAT HEPATOCYTES AT CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Sutsko I. P.

Institute of Biochemistry of biologically active compounds NAS, Grodno, Belarus

Influence of the reduced form of folic acid – 5-formyltetrahydrofolate (leucovorin) on the hepatocytes monooxygenase system activity at chronic alcohol intoxication was studied. The received results testify to an induction of xenobiotic-metabolizing enzymes at rats chronically consuming ethanol in comparison with control animals. Substantial growth of aniline and p-nitrophenol hydroxylases, and ethoxy-, methoxy- and penthoxyresorufin O-dealkylases activities specifies in a primary induction at the animals receiving ethanol, 2E1, 1A2 and 2B1/2 isoforms of cytochrome P450. The results have shown that leucovorin normalize the catalytic activity of cytochrome P450, especially cytochromes P450 1A2 and 2B1/2.