

УДК: 616.36-002.7

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.216

КОНЦЕНТРАЦИИ УРОВНЯ СУРОР ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ефимов В.Я. – асп. каф. фармакологии и токсикологии; Кострова А.В. – асп. каф. фармакологии и токсикологии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

*alef_z@mail.ru

Ключевые слова: СУР450, заболевания желудочно-кишечного тракта, фермент метаболизма ксенобиотиков.

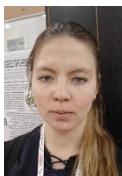
Key words: СУР450, gastrointestinal diseases, xenobiotic metabolism enzyme.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>)

Поступила: 02.06.2025

Принята к публикации: 26.08.2026

Опубликована онлайн: 15.09.2025



РЕФЕРАТ

Лекарственные препараты составляют большую часть ксенобиотиков, и понимание процессов фармако- и токсикокинетики является превалирующим. Так же в литературе остается открытым вопрос о влиянии на биотрансформацию лекарственных средств - эндогенной среды, которая меняется в зависимости от стадии и формы развития всех заболеваний как заразной, так и незаразной этиологии. Основная цель данного исследования - изучить влияние введения экзогенного цитохрома на уровни СУРОР при различных патологиях ЖКТ. Для исследования было сформировано пять групп лабораторных крыс (исследования одобрены ЛЭК при ФГБОУ ВО СПбГУВМ, протокол №2, от 20.04.2025 г.), весом 180-195 г., обоего пола по 10 голов в группе (самцы и самки находились отдельно). В результате проведенных исследований, мы сделали вывод, что достоверных различий между самцами и самками установлено не было. Все значения находились в пределах референсных интервалов. При индуцированных патологиях печени у подопытных животных наблюдалось повышение уровня СУРОР, что связано с нарастанием эндогенной интоксикацией и повышенной экспрессией цитохрома в ответ на эту интоксикацию, что в рамках компенсаторных механизмов вызывает и усиленную индукцию СУРОР. При индуцировании патологий ЖКТ наблюдалось незначительное увеличение СУРОР, так как данные патологии, несмотря на точку экспрессии цитохрома, проходят без его участия. Введение же экзогенного цитохрома при патологиях значительно увеличивало уровни СУРОР. Таким образом, результаты исследования подтверждают, что введение экзогенного цитохрома может стимулировать биосинтез СУРОР, особенно при патологиях печени, что открывает перспективы для дальнейших исследований в области фармакотерапии заболеваний печени с использованием цитохромов и регуляции СУРОР

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Окислительный метаболизм является одной из основных реакций биотрансформации, которая регулирует экспозицию ксенобиотиков и их метаболитов в системе кровообращения и местных тканях и органах, а также влияет на их эффективность и токсичность. Несмотря на то, что цитохромы (СУ)Р450 играют важнейшую роль в окислительной реакции, обширный СУР450-независимый окислительный метаболизм также происходит в некоторых ксенобиотиках, таких как альдегидоксидаза, ксантинооксидоредуктаза, флавиносодержащая монооксигеназа, моноаминоксидаза, алкогольдегидрогеназа, или альдегиддегидрогеназа-зависимый окислительный метаболизм. Лекарственные препараты составляют большую часть ксенобиотиков, и понимание процессов фармако- и токсикокинетики является преобладающим. Так же в литературе остается открытым вопрос о влиянии на биотрансформацию лекарственных средств - эндогенной среды, которая меняется в зависимости от стадии и формы развития всех заболеваний как заразной, так и незаразной этиологии.

Так же остается вопрос о факторах, влияющих на синтез цитохрома. Спорным остается и вопрос о влиянии на их экспрессию, поэтому для получения ответов требуются поисковые исследования и их структуризация. Особенно при влиянии эндогенной среды на уровень фермента, а также его значения при различных патологиях ЖКТ [1,2].

Несмотря на то, что NADPH-цитохром Р450 редуктаза (СУРОР) является хорошо изученным ферментом, ее регуляторная функция долгое время рассматривалась как статичная. Данное исследование смещает парадигму, предлагая рассматривать СУРОР как динамичный и регулируемый элемент монооксигеназной системы. Выдвинутая гипотеза о существовании прямой положительной обратной связи между уровнем цитохромов и экспрессией их редокс-партнера открывает новое направление для изучения координированной регуляции мета-

болических путей [3-5].

Понимание механизмов регуляции СУРОР имеет непосредственное значение для фармакологии [6,7]. Поскольку данный фермент опосредует метаболизм огромного количества лекарственных препаратов, искусственная модуляция его активности может стать новой стратегией для:

- 1) Управления биодоступностью лекарств: целенаправленное усиление или подавление метаболизма фармакологических агентов.
- 2) Повышения эффективности терапии: защита действующих веществ от преждевременной инактивации в печени.
- 3) Снижения лекарственной токсичности: ускорение выведения токсичных метаболитов.
- 4) Преодоления лекарственной устойчивости.

Основная цель данного исследования - изучить влияние введения экзогенного цитохрома на уровни СУРОР при различных патологиях ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для исследования было сформировано пять групп лабораторных крыс (исследования одобрены ЛЭК при ФГБОУ ВО СПбГУВМ, протокол №2, от 20.04.2025 г.), весом 180-195 г., обоего пола по 10 голов в группе (самцы и самки находились отдельно). Первая группа была интактной, вторая с индуцированным токсическим гепатитом (с использованием метилтрихлорида, патент RU2821264C1), третья с индуцированным язвенным поражением желудка и кишечника, так как сам СУРОР в небольших количествах продуцируется в этих органах (с использованием индометацина, патент RU2269161C2), дозировки использовали на основании таблиц перерасчетов по Хабриеву Р.У. (2012), четвертая группа - с индуцированным токсическим гепатитом, которым вводили в течение 7 дней препарат цитохром С (САМСОН-МЕД, ООО (Россия), дозировки использовали с помощью таблицы пересчета по Хабриеву Р.У. (2012) [8]. Последняя группа была с

индуцированным язвенным поражением желудка и кишечника и введением в течение 7 дней препарата цитохром С (САМСОН-МЕД, ООО (Россия)), дозировки использовали с помощью таблицы пересчёта по Хабриеву Р.У.

По окончании карантинирования лабораторные крысы были эвтаназированы гуманным способом с целью получения печёночного гомогената. Для этого отобранная печень помещалась в специальную среду суспендирования для гомогенизации тканей (рН=7,4; основа среды-трис-НСI буфер с добавлением 0,25М сахарозы и небольшого количества этилендиаминтетрауксусной кислоты и натриевой соли с целью связывания двухвалентных ионы металлов и глутатиона для препятствования переокислению липидных компонентов. Далее с помощью гомогенизатора (Stegler S10, Китай) получали 10 гомогенатов (1 г ткани на 9 мл вышеуказанной среды), который анализировали методом иммуноферментного анализа (набор лежит в холодильнике, списать название).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использова-

нием пакета программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica v 10. Рассчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней. Достоверность различия между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В результате проведенных исследований, мы сделали вывод, что достоверных различий между самцами и самками установлено не было. Все значения находились в пределах референсных интервалов. Так в группе с индуцированным токсическим гепатитом уровень СYPOR у самцов и самок составил $4,97 \pm 0,53$ и $4,71 \pm 0,39$, соответственно, что превышает аналогичный показатель в интактной группе в 2,7 и 2,1 раз, соответственно. В группе с индуцированным язвенным поражением желудка и кишечника уровень СYPOR составил у самцов и самок $2,68 \pm 0,24$ и $2,83 \pm 0,3$, соответственно, и выше показателя интактной группы в 1,45 и 1,24 раза. Основные результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровни СYPOR у подопытных животных (в нг/мл, n=5)

Группа/Пол	Самцы	Самки
1 группа	$1,84 \pm 0,18$	$2,16 \pm 0,32$
2 группа	$4,97 \pm 0,53^*$	$4,71 \pm 0,39^*$
3 группа	$2,68 \pm 0,24^*$	$2,83 \pm 0,37^*$
4 группа	$9,16 \pm 1,62^*$	$9,45 \pm 1,19^*$
5 группа	$6,57 \pm 0,91^*$	$7,14 \pm 1,06^*$

* - достоверное отличие с интактной группой

Полученные данные выявляют фундаментальную значимость NADPH-цитохром Р450 редуктазы (СYPOR) как центрального метаболического хаба, опосредующего адаптивный клеточный ответ на патологические воздействия. Наиболее рельефно эта роль проявляется в условиях острого повреждения печени, где индукция экспрессии СYPOR, вероятно, представляет собой компенсаторный механизм, направленный на усиление детоксикационного потенциала гепатоцитов. Это

позволяет более эффективно утилизировать ксенобиотики и эндогенные токсины, предотвращая их накопление и минимизируя клеточный стресс.

Напротив, в патологиях желудочно-кишечного тракта (например, язвенной болезни), где метаболизм с участием цитохромов Р450 не является доминирующим патогенетическим звеном, динамика уровня СYPOR оказывается статистически менее значимой. Этот контраст подчеркивает тканеспецифичный характер

регуляции данного фермента.

Ключевым наблюдением, подтверждающим гипотезу о прямом регуляторном влиянии, является значительная индукция СУРОР в ответ на введение экзогенных цитохромов. Это позволяет предположить существование положительной обратной связи, в которой субстраты (цитохромы P450) выступают в роли сигнальных молекул, потенциально стимулируя биосинтез своего редокс-партнера – СУРОР. Однако для установления точного молекулярного механизма (транскрипционный контроль, стабилизация мРНК или белка) требуются дальнейшие целенаправленные исследования.

При интерпретации результатов важно учитывать методологические ограничения исследования. В настоящей работе оценка уровня СУРОР проводилась путем измерения концентрации белка в плазме крови. Хотя этот подход демонстрирует системный отклик организма, он не отражает напрямую изменения ферментативной активности и уровня экспрессии СУРОР в конкретных тканях-мишенях, таких как печень или слизистая оболочка ЖКТ. Для более детального картирования роли СУРОР при различных патологиях необходимы последующие исследования с использованием методов иммуногистохимии и вестерн-блоттинга на биоптатах тканей.

Полученные нами данные открывают перспективы для прикладного применения мониторинга уровня СУРОР. Выявленная значительная индукция фермента в условиях гепатотоксичности позволяет рассматривать его в качестве потенциального прогностического биомаркера для оценки тяжести повреждения печени и эффективности проводимой детоксикационной терапии. Кроме того, подтверждение гипотезы о положительной обратной связи между цитохромами P450 и СУРОР может лечь в основу новых фармакологических стратегий, направленных на модуляцию активности этой системы для усиления детоксикации или, напротив, для снижения метаболизма пролекарств в целевых тканях.

Таким образом, СУРОР функционирует не просто как пассивный фермент, а как динамичный регуляторный узел, критически важный для поддержания метаболического гомеостаза в условиях патологии. Его экспрессия в печени является показателем, отражающим степень токсической нагрузки и активность цитохром P450-зависимых путей. В то же время, в тканях с иным метаболическим профилем, таких как ЖКТ, его регуляторная роль при специфических нозологиях оказывается существенно менее выраженной.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведенный анализ позволяет рассматривать NADPH-цитохром P450 редуктазу (СУРОР) не только как ключевой фермент метаболизма ксенобиотиков, но и как важнейший регуляторный элемент в адапционном ответе организма на патологическое воздействие. Полученные данные убедительно демонстрируют тканеспецифичный характер этого ответа: в печени индукция СУРОР является маркером активации мощных защитных механизмов, направленных на детоксикацию, в то время как в тканях ЖКТ, не столь зависимых от системы цитохромов, динамика фермента выражена слабо.

Важным следствием нашего исследования является пересмотр СУРОР с исполнительного на интегрирующий уровень. Обнаруженная положительная обратная связь между пулом цитохромов P450 и экспрессией их редокс-партнера указывает на существование ранее не описанного механизма саморегуляции монооксигеназной системы. Это позволяет рассматривать комплекс СУР450/СУРОР не как статичный набор ферментов, а как динамичную, способную к адаптации метаболом-подобную структуру, которая модулирует свою мощность в соответствии с метаболическим запросом. Данное положение принципиально важно для фармакокинетики, так как объясняет вариабельность скорости метаболизма лекарственных средств при различных патологических состояниях.

Клиническая значимость полученных результатов заключается в идентифика-

ции нового потенциального биомаркера. Мониторинг уровня CYPOR в плазме крови может стать ценным инструментом для неинвазивной оценки функционального резерва печеночной детоксикации и прогнозирования исхода при острых интоксикациях, гепатитах и других патологиях, связанных с токсической нагрузкой. Кроме того, понимание регуляторных взаимоотношений внутри системы открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на целевое усиление или подавление метаболизма ксенобиотиков через воздействие на ключевую регуляторный узел – CYPOR.

Ключевым открытием представляется выявленная прямая корреляция между уровнем цитохромов и экспрессией CYPOR. Обнаруженный эффект от введения экзогенных цитохромов свидетельствует в пользу гипотезы о наличии положительной обратной связи, в рамках которой субстраты способны стимулировать биосинтез своего редокс-партнера. Это открывает новые перспективы для понимания механизмов координации работы монооксигеназной системы.

Таким образом, уровень CYPOR может служить ценным диагностическим и прогностическим индикатором тяжести течения и компенсаторных возможностей организма при острых печеночных патологиях. Для полного раскрытия терапевтического потенциала управления данной системой необходимы дальнейшие исследования, направленные на расшифровку точных молекулярных механизмов регуляции гена CYP и изучение сигнальных путей, вовлеченных в этот процесс.

CYPOR CONCENTRATION LEVELS IN VARIOUS PATHOLOGIES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Efimov V. – graduate student of the Department of Pharmacology and Toxicology; **Kostrova A.V.** – graduate student of the Department of Pharmacology and Toxicology

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

*alef_z@mail.ru

***Acknowledgments:** The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation within the framework of scientific project No. 24-76-10011 (<https://rscf.ru/project/24-76-10011/>)*

ABSTRACT

Medicines make up the majority of xenobiotics, and understanding the processes of pharmac- and toxicokinetics is prevailing. Also, the question of the influence of the endogenous environment on the biotransformation of drugs, which changes depending on the stage and form of development of all diseases of both infectious and non-infectious etiology, remains open in the literature. The main objective of this study is to study the effect of exogenous cytochrome administration on CYPOR levels in various gastrointestinal pathologies. Five groups of laboratory rats were formed for the study (the studies were approved by the LEC at the FSBEI HE SPbGUVU, protocol No. 2, dated 04/20/2025), weighing 180-195 g, of both sexes, 10 heads per group (males and females were separately). As a result of the studies, we concluded that no reliable differences were found between males and females. All values were within the reference intervals. In induced liver pathologies in experimental animals, an increase in CYPOR levels was observed, which is associated with an increase in endogenous intoxication and increased expression of cytochrome in response to this intoxication, which, within the framework of compensatory mechanisms, also causes increased induction of CYPOR. When induced gastrointestinal pathologies, an insignificant increase in CYPOR was observed, since these pathologies, despite the point of expression of cytochrome, occur without its participation. The introduction of exogenous cytochrome in pathologies significantly increased CYPOR levels. Thus, the results of the study confirm that the introduction of exogenous cytochrome can stimulate CYPOR biosynthesis, especially in liver pathologies, which opens up prospects for further research in

the field of pharmacotherapy of liver diseases using cytochromes and CYPOR regulation.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Наполов, А. А. Анализ причин возникновения, способов лечения и профилактики жировой дистрофии печени у коров / А. А. Наполов, Ю. Г. Крысенко // Современные тенденции технологического развития АПК : Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 300-летию Российской академии наук, Ижевск, 24–26 февраля 2025 года. – Ижевск: Удмуртский государственный аграрный университет, 2025. – С. 259-263. – EDN VQSKLE;
2. Шкуратова И.А., Дроздова Л.И., Белосусов А.И., Красноперов А.С. Взаимосвязь морфо-биохимических показателей как инструмент повышения эффективности диагностики заболеваний печени у высокопродуктивных коров // Известия Международной академии аграрного образования. - Вып. № 68. – 2023. – С. 6-13.
3. Ponamarev, V. Methods for determining Cytochrome P450 reductase in biological fluids of animals / V. Ponamarev // BIO Web of Conferences. – 2025. – Vol. 160. – P. 01030. – DOI 10.1051/bioconf/202516001030.
4. Gardner, P. R. Nitric oxide metabolism in mammalian cells: Substrate and inhibitor profiles of a NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase-coupled microsomal nitric oxide dioxygenase / P. R. Gardner, C. K. Hallstrom, A. M. Gardner // Free Radical Biology & Medicine. – 2004. – Vol. 37, No. 2. – P. 216-228. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.031.
5. Masters, B. S. Cytochromes P450 - A family of proteins and scientists-understanding their relationships / B. S. Masters, C. C. Marohnic // Drug Metabolism Reviews. – 2006. – Vol. 38, No. 1-2. – P. 209-225. – DOI 10.1080/03602530600570065.
6. Structure and function of an NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in an open conformation capable of reducing cyto-

chrome P450 / D. Hamdane, S. C. Im, H. Zhang [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Vol. 284, No. 17. – P. 11374-11384. – DOI 10.1074/jbc.M807868200.

7. Structural and kinetic investigations of the carboxy terminus of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase / P. A. Hubbard, Ch. Xia, A. L. Shen, Ju. Ja. P. Kim // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2021. – Vol. 701. – P. 108792. – DOI 10.1016/j.abb.2021.108792.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией Р.У. Хабриева - Издание 2-е, переработанное и дополненное. - Москва: Издательство "Медицина", 2005. - 832 с.

REFERENCES

1. Napolov, A. A. Analysis of the causes, methods of treatment and prevention of fatty liver in cows / A. A. Napolov, Yu.G. Krysenko // Modern trends in the technological development of agriculture: Materials of the International Scientific and practical Conference dedicated to the Decade of Science and Technology and the 300th anniversary of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, February 24-26, 2025 of the year. Izhevsk: Udmurt State Agrarian University, 2025. pp. 259-263. - EDN VQSKLE;
2. Shkuratova I.A., Drozdova L.I., Belousov A.I., Krasnoperov A.S. Interrelation of morpho-biochemical parameters as a tool for improving the effectiveness of liver disease diagnosis in highly productive cows // Proceedings of the International Academy of Agrarian Education. - Issue No. 68. – 2023. – pp. 6-13.
3. Ponamarev, V. Methods for determining Cytochrome P450 reductase in biological fluids of animals / V. Ponamarev // BIO Web of Conferences. – 2025. – Vol. 160. – P. 01030. – DOI 10.1051/bioconf/202516001030.
4. Gardner, P. R. Nitric oxide metabolism in mammalian cells: Substrate and inhibitor profiles of a NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase-coupled microsomal nitric oxide dioxygenase / P. R. Gardner, C. K. Hallstrom, A. M. Gardner // Free Radical Biolo-

- gy & Medicine. – 2004. – Vol. 37, No. 2. – P. 216-228. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.031.
5. Masters, B. S. Cytochromes P450 - A family of proteins and scientists-understanding their relationships / B. S. Masters, C. C. Marohnic // Drug Metabolism Reviews. – 2006. – Vol. 38, No. 1-2. – P. 209-225. – DOI 10.1080/03602530600570065.
6. Structure and function of an NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in an open conformation capable of reducing cytochrome P450 / D. Hamdane, S. C. Im, H. Zhang [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Vol. 284, No. 17. – P. 11374-11384. – DOI 10.1074/jbc.M807868200.
7. Structural and kinetic investigations of the carboxy terminus of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase / P. A. Hubbard, Ch. Xia, A. L. Shen, Ju. Ja. P. Kim // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2021. – Vol. 701. – P. 108792. – DOI 10.1016/j.abb.2021.108792.
8. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Under the general editorship of R.U. Khabriev - 2nd Edition, revised and expanded. - Moscow: Publishing house "Medicine", 2005. - 832 p.