

УДК 577.15:616-008.9

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ИЗ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

© 2012 г. М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь

В обзоре рассмотрены современные подходы к выявлению и использованию показателей, отражающих нарушение метаболизма ксенобиотиков, обусловленное, с одной стороны, генетически детерминированной биохимической индивидуальностью и повышенной чувствительностью организма человека, а с другой – накоплением в биологических средах организма при постоянном поступлении из внешней среды. Изучение основных составляющих ферментативных систем, обеспечивающих реализацию метаболизма ксенобиотиков, позволяет выявлять отклонения в процессе детоксикации химических соединений, что дает возможность корректировать основные звенья метаболического превращения токсикантов, а ферментативные составляющие системы детоксикации рассматривать в качестве маркеров нарушений метаболизма ксенобиотиков, обусловленных повышенной индивидуальной чувствительностью и стабильным поступлением в организм из внешней среды.

Ключевые слова: ксенобиотики, метаболизм, повышенная чувствительность, глутатионовая система, здоровье населения.

В связи с неблагоприятными тенденциями динамики здоровья населения, как в Российской Федерации, так и в мире в целом, для понимания процессов адаптации к воздействию химических факторов техногенного происхождения актуальными являются исследования, направленные на поиск маркеров нарушений здоровья в условиях внешнесредового воздействия химических факторов и наличия повышенной чувствительности индивида [5, 6, 9].

В большом числе публикаций, посвященных изучению метаболизма ксенобиотиков, широко обсуждается проблема выявления и использования показателей, отражающих повышенную чувствительность индивида, и выявления основных звеньев метаболического превращения токсичных химических соединений, изменение которых может привести к нарушению процесса детоксикации в организме [5, 6, 21].

Согласно современным представлениям токсичность химических соединений для различных индивидуумов колеблется в достаточно широких пределах. Индивидуальная переносимость химических соединений, толерантность организма человека к химическим веществам техногенного происхождения обусловлены генетическими особенностями каждого индивидуума [25, 34]. Иногда генетические особенности выражены столь существенно, что это проявляется в необычайно высокой чувствительности к тем или иным химическим веществам, выходящей за рамки доверительного интервала изменчивости популяции [16, 17].

Известно, что большинство чужеродных веществ (ксенобиотиков) при поступлении в организм человека не оказывают прямого биологического эффекта, так как вначале подвергаются различным превращениям – метаболизму [19]. Метаболизм химических соединений обусловлен генетически детерминированной биохимической индивидуальностью каждого человека [20]. Доказано, что у человека существует генетический контроль над метаболизмом поступающих в организм химических соединений, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость либо, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к химическим агентам техногенного генеза [34]. С точки зрения генетики эти различия объясняются индивидуальными особенностями, в основе которых лежит генетический полиморфизм человека [11, 12, 22]. В настоящее время известно более 300 генов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков [3]. Такие гены получили название «гены окружающей среды» («environmental genes») или «гены предрасположенности» («predisposing genes»).

В зависимости от особенностей действия, субстратов ферментативных реакций и роли в метаболических процессах гены предрасположенности подразделяют на гены метаболизма (гены внешней среды), гены триггеры (гены переноса сигнала) и гены клеточных рецепторов [6]. Для исследования генетического полиморфизма имеет значение детек-

тирование биохимических изменений, как эндогенных физиологических процессов, так и метаболизма экзогенных соединений [5].

Согласно мнению ряда ученых, в организме человека присутствуют ферменты, участвующие в биотрансформации токсичных химических соединений [34]. Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Предполагается, что различия в скорости деградации различных субстратов ферментами метаболизма могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний [25].

Одной из основных детоксицирующих систем в организме является глутатионовая система, состоящая из многофункционального семейства ферментов [26]. Индуцибельность и генетический полиморфизм ферментов биотрансформации химических веществ в основе широкой межиндивидуальной вариабельности в метаболизме чужеродных соединений создают возможность дисбаланса процессов детоксификации последних [2].

Метаболизм ксенобиотиков. Современные представления о механизмах контроля метаболизма токсических соединений указывают на взаимосвязь нарушений состояния здоровья в условиях воздействия химического фактора со способностью организма к биотрансформации токсических веществ. Качественные или количественные изменения функций основных составляющих компонентов системы биотрансформации неизменно ведут к нарушению процессов метаболизма, зачастую с вредными последствиями для организма [7, 14, 20, 33].

Согласно классическому определению под метаболизмом, или биотрансформацией, ксенобиотиков понимают сложный многоплановый процесс, в который вовлечено большое количество веществ, находящихся во взаимодействии друг с другом. Биотрансформация, как правило, приводит к снижению активности токсикантов — дезактивации. Однако в некоторых случаях метаболиты ксенобиотиков становятся, наоборот, более токсичными соединениями, а также могут изменить характер токсического действия или инициировать другой токсический процесс [14, 18, 19, 24, 25].

Согласно современным представлениям биотрансформация токсичных соединений осуществляется в две фазы.

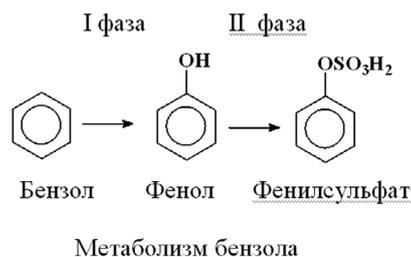
В первую фазу осуществляется модификация молекулы токсиканта в более полярное и более гидрофильное соединение, чем исходное вещество, за счет присоединения новых или высвобождения имеющихся активных функциональных групп ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$). Реакции первой фазы обеспечиваются различными ферментными системами, локализованными в большей степени в клетках печени [14, 20, 25, 37]. Чужеродные для организма вещества активируются посредством цитохромов Р-450 (семейства ферментов цитохромов). Для многих цитохромов Р-450 описаны высокоспецифичные субстраты. Од-

нако одной из особенностей как цитохрома Р-450, так и его индивидуальных форм является способность к метаболизму большого спектра субстратов. Поэтому изоформы цитохрома Р-450 перекрываются в своей субстратной специфичности, и даже высокоспецифичные субстраты могут подвергаться метаболизму многими из них [18, 21]. В первой фазе биотрансформации также могут принимать участие и некоторые другие ферменты классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ.

Вторая фаза — этап биологической конъюгации исходного вещества и/или его промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, такими как глюкуроновая кислота, глутатион, сульфат, в результате чего образуются полярные соединения, легко выводимые почками или желчью [20, 37]. В процессе II фазы биотрансформации промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, усиливая гидрофильную природу соединения, тем самым способствуя его выведению из организма. Образующиеся короткоживущие электрофильные метаболиты обладают токсическими свойствами. К ферментам, вовлеченным во вторую фазу биотрансформации, относятся N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, глюкуронозилтрансферазы, эпоксидгидролазы и метилтрансферазы [28].

Реакции первой и второй фаз катализируются ферментами, известными как ферменты, метаболизирующие ксенобиотики (ФМК). Большая часть этих ферментов сосредоточена в печени, хотя активность ФМК также проявляется и в других органах и тканях. Равновесие между ферментами первой и второй фаз представляет необходимым для осуществления детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Тем самым осуществляется защита организма от повреждений, вызываемых внешнесредовыми воздействиями ксенобиотиков. Позднее было показано существование специфических переносчиков экзогенных соединений — Р-гликопротеинов, обеспечивающих перемещение ксенобиотиков в организме. Эти переносчики содействуют экскреции ксенобиотиков в желчь или кровь, что представляет собой третью фазу биотрансформации — фазу эвакуации [18].

Классическим примером биотрансформации ксенобиотиков является метаболизм бензола в организме, схема которого представлена на рисунке [15, 17].



Глутатионовая система. В первую фазу биотрансформации исходное химическое вещество подвергается ферментативным реакциям, в том числе окислительным. В результате чего запускаются свободнорадикальные процессы, сопровождающиеся

гиперпродукцией активных форм кислорода (гидроперекиси), активизирующих процесс перекисного окисления липидов, в ходе которого повреждаются мембраны клеток [10, 17]. Свободнорадикальному окислению в организме противостоит антиоксидантная защита, способная тормозить, уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов, нейтрализовывать образующиеся свободные радикалы и радикальные формы [4, 27].

Глутатионовая система в организме обеспечивает антиоксидантную, конъюгационную и элиминационную функции. Основными ферментами, реализующими антиоксидантную функцию глутатионовой системы в виде обезвреживаний образующихся гидроперекисей на уровне клетки, являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза [8]. Супероксиддисмутаза катализирует реакцию дисмутации супероксидных радикалов с образованием перекиси водорода и кислорода и таким образом участвует в регуляции свободнорадикальных процессов в клетках на начальной стадии. В результате реакции дисмутации происходит увеличение в клетке концентрации перекиси водорода, которая оказывает повреждающее действие на клеточные компоненты. Каталаза активно включается в метаболизм перекиси, нейтрализуя ее до воды, тем самым препятствует накоплению данного соединения в клетках [4, 13, 23, 27, 32]. Глутатионпероксидаза предупреждает возникновение и развитие перекисидации в клетке, то есть катализирует разложение перекиси водорода и других гидроперекисей посредством окисления [13]. Существует несколько изоферментов глутатионпероксидазы, которые кодируются разными генами. У человека были идентифицированы восемь изоформ глутатионпероксидазы [13]. Изоферменты отличаются по локализации в клетке и субстратной специфичности. Глутатионпероксидаза 1 (GPx1) — наиболее распространенная форма фермента, которая обнаружена в цитоплазме практически всех тканей млекопитающих; субстратом GPx1 является пероксид водорода. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) имеет большое значение в метаболизме пероксидов липидов; GPx4 также экспрессируется практически во всех клетках млекопитающих на более низких уровнях. Глутатионпероксидаза 2 (GPx2) экспрессируется в кишечнике и является внеклеточным ферментом. В плазме крови человека в основном встречается глутатионпероксидаза 3 (GPx3), которая также является внеклеточным ферментом [23].

Основными ферментами глутатионовой системы, реализующими конъюгационную и элиминационную функции, являются глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Глутатионредуктаза катализирует реакцию восстановления глутатиона из окисленной его формы GS-SG. Глутатионредуктаза действует в паре с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой — ферментом, необходимым для восстановления окисленного глутатиона. При этом в качестве донора водорода используется кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат, который образуется в пентозофосфатном пути в ходе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции.

Основная функция глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — поддержание восстановленной формы глутатиона, необходимого для осуществления конъюгации молекулы глутатиона с токсичными соединениями, в том числе с ароматическими углеводородами (бензолом, фенолом) [4, 8, 27].

Глутатион-S-трансфераза входит в семейство ферментов, нейтрализующих токсическое влияние различных гидрофобных и электрофильных соединений путем их конъюгации с восстановленным глутатионом. Основная функция глутатион-S-трансферазы — защита клеток от токсичных химических веществ и продуктов перекисного окисления липидов посредством их восстановления, присоединения к субстрату молекулы глутатиона или нуклеофильного замещения гидрофобных групп [20, 21, 31]. Существуют несколько классов глутатион-S-трансфераз в зависимости от субстрата и органной принадлежности ферментов. Их синтез контролируется генами, расположенными на различных хромосомах. Для каждого из них описано несколько видов полиморфизма, который влияет на функциональную активность ферментов [2]. Глутатион-S-трансферазы — мультигенное семейство соответствующих ферментов, которое участвует в метаболизме большого числа электрофильных соединений путем их конъюгации с глутатионом, а также в биотрансформации некоторых эндогенных соединений (гормонов, липидов, простагландинов, лейкотриенов). Синтез глутатионовых S-трансфераз контролируется различными генами, в которых выявлены полиморфизмы, оказывающие существенное влияние на их функции [2, 29].

Следовательно, в ходе второй фазы биотрансформации ферменты глутатионовой системы значительно ускоряют процесс конъюгирования метаболита токсиканта и последующее его выведение из организма.

Генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих как ферменты второй фазы метаболизма, так и изоферменты цитохрома P-450. Экспрессия мутантных аллелей может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что, в свою очередь, может быть причиной изменения скорости метаболизма ксенобиотиков [16, 30].

Скорость биотрансформирующих процессов у индивидуума определяют по активности определенного фермента метаболизма (метод фенотипирования); по идентификации мутантных аллелей ферментов детоксикации ксенобиотиков (метод генотипирования); путем сочетания этих методик [29].

В настоящее время генотипически идентифицировано более 1 000 изоферментов цитохрома P-450, разработана их классификация. Но для практической медицины методики генотипирования остаются недоступными из-за сложности их проведения и высокой стоимости. Фенотипические же методы (определение биотрансформирующей способности организма по скорости метаболизма модельного вещества) несовершенны. С точки зрения современной биологии и медицины именно от метаболического статуса организма зависят риск развития и характер течения многих заболеваний [22].

В зависимости от скорости биотрансформирующих процессов одно и то же вещество может оказывать разное действие на разных индивидуумов: от индифферентного до токсического.

Индивидуальная повышенная чувствительность организма на воздействие ксенобиотиков. Индивидуумы одного и того же вида порой значительно различаются по способности метаболизировать ксенобиотики. Это во многом детерминировано генетически. Так, в популяции людей выявляются лица, обладающие пониженной активностью цитохром Р-450 зависимых оксидаз. «Слабые метаболизанты» могут отличаться отсутствием некоторых изоэнзимов, необходимых для катализа ряда превращений ксенобиотиков [1].

Полиморфизм метаболизма ксенобиотиков отмечен для процессов ацетилирования ароматических веществ, содержащих amino-, сульфо-, амидную группу. Лица со слабым напряжением процессов ацетилирования более подвержены некоторым аллергическим реакциям, вызываемым химическими веществами [36].

Токсичность ксенобиотиков для различных людей колеблется в достаточно широких пределах. Эти колебания обусловлены повышенной чувствительностью организма и внутривидовой изменчивостью [3].

Различные индивидуумы по-разному, как в количественном, так и качественном отношении, реагируют на действие химических веществ (межвидовые различия). Это позволяет создавать с утилитарными целями вещества с «избирательным» действием, то есть такие, токсичность которых в отношении определенного вида (видов) живых существ во много раз превосходит токсичность для других видов. На этом принципе строится разработка многочисленных пестицидов, антибиотиков и т. д. Представители одного и того же вида также порой неодинаково чувствительны к токсикантам (внутривидовые различия) [3].

Неодинаковая токсичность одного и того же соединения для различных организмов обусловлена как наследуемыми, так и приобретенными особенностями их морфофункциональной организации, сказывающимися на токсикокинетике и токсикодинамике веществ [16].

Информация, заключенная в молекулах хромосомной и экстрахромосомной ДНК, определяет морфологические, физиологические и биохимические особенности каждой клетки, которые реализуются в ходе её развития и взаимодействия с окружающей средой. Дифференцировавшиеся клетки, принадлежащие к различным органам и системам, используют лишь часть генетической информации, заключенной в ДНК. Она и определяет, каким образом каждая клетка будет реагировать на токсикант [21].

Помимо генетических механизмов чувствительность отдельного организма к токсиканту определяется взаимодействием внутренних факторов (гормональный фон, интенсивность обмена веществ и т. д.) и факторов внешней среды [1, 16].

В основе изменчивости лежат генетические особенности организмов одного и того же вида. Иногда

генетические особенности людей и даже целых семей выражены столь существенно, что это проявляется в их необычайно высокой чувствительности к тем или иным токсикантам, выходящей за рамки доверительного интервала изменчивости популяции. Выяснение причин таких особенностей является предметом токсикогенетических исследований [36]. Как правило, повышенная чувствительность обусловлена мутацией генов, отвечающих за синтез некоторых энзимов, регуляторов биотрансформации ксенобиотиков, рецепторных структур или транспортных белков. Выявляемые при этом аномалии могут иметь как моногенетическую, так и полигенетическую природу. До какого-то времени эти аномалии могут не проявляться фенотипически. Их манифестация происходит лишь при контакте организма с определенными токсикантами. В качестве примера можно привести дефекты глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или гемоглобина [18, 35].

Тот или иной полиморфизм не всегда связан с проявлением функционального эффекта, то есть он может быть «молчащим». Функциональные полиморфизмы включают:

а) точковые мутации в кодирующих районах генов, обуславливающих аминокислотные замены, в результате чего может меняться каталитическая активность, ферментативная стабильность и/или субстратная специфичность;

б) дублированные гены, определяющие повышенный уровень ферментов в организме;

в) полностью или частично делетированные гены, что обуславливает потерю генного продукта;

г) варианты, возникающие в результате нарушения сплайсинга, что приводит к изменению белковых продуктов. Полиморфизмы в регуляторных районах генов могут приводить к изменчивости степени экспрессии так же, как и мутации в других некодирующих районах, что будет оказывать влияние на стабильность или сплайсинг мРНК [31]. Предполагается, что большинство генетических полиморфизмов отвечают за продукцию ферментов и других белков в пределах нормальных колебаний количественной изменчивости [28].

С феноменом генетического полиморфизма ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, впервые столкнулись фармакологи, и это явление обуславливает значительные межиндивидуальные различия в метаболизме — до 10^4 [31].

На повышенную чувствительность организма и нарушения метаболизма ксенобиотиков при внешнесредовом поступлении также влияют функции глутатионовой системы.

Таким образом, качественный состав и количественные соотношения изоформ ферментов метаболизма ксенобиотиков могут меняться под воздействием непосредственно самих же ксенобиотиков на организм, а также за счет генетических особенностей самого организма. В зависимости от структуры исходного субстрата может происходить либо биоактивация и увеличение токсичности, либо обезвреживание токсиканта. В результате ингибирования, индукции

и генетического полиморфизма ферментов метаболизма ксенобиотиков могут возникать дефицит или очень высокая активность отдельных изоформ и, как следствие, иметь место нежелательные для организма последствия: дисбаланс процессов биотрансформации ксенобиотиков, приводящий к развитию патологических процессов.

В настоящее время известен широкий спектр химических веществ, являющихся абсолютно чужеродными соединениями для организма, которые оказывают как прямое токсическое и раздражающее, так и опосредованное через метаболиты действие на различные органы и системы человека. В последние годы идентифицированы соединения, приобретающие сенсibiliзирующие свойства *in vivo* после их ферментативной биотрансформации.

Выделение генотипически обусловленных особенностей процессов метаболизма ксенобиотиков, способствующих повышению чувствительности организма отдельных индивидов и популяции в целом к воздействию техногенных химических факторов и развитию негативных ответных реакций, является на сегодняшний день актуальной задачей.

Воздействие химических соединений на организм реализуется через реакции, осуществляемые специфическими ферментативными системами клеток, например глутатионовой системой. Изучение основных составляющих ферментативных систем, с учетом генетических особенностей (полиморфизма) индивидуума, позволяет выявлять отклонения в процессе детоксикации химических соединений, а данные составляющие рассматривать в качестве маркеров нарушений метаболизма при воздействии техногенных химических факторов среды обитания.

Полученные результаты могут быть использованы для актуализации исследований по установлению генетических маркеров предрасположенности к экологически детерминированным заболеваниям, для расширения доказательной базы причинно-следственных связей в системе «среда — здоровье», для своевременного выявления «групп риска» и повышения эффективности профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Брагина Е. Ю. Анализ роли полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы и туберкулеза у жителей г. Томска // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии : материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Курск, 2006. Т. 1. С. 440–443.
2. Вавилин В. А., Часовникова О. Б., Ляхович В. В., Гавалов С. М. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы m1 и t1 у детей, больных бронхиальной астмой // Вопросы медицинской химии. 2000. № 4. С. 8–10.
3. Вартамян Ф. Е. Взаимосвязь генетических и средовых факторов с фармакотерапией // Клиническая фармакология и терапия. 2006. Т. 15, № 2. С. 86–88.
4. Горожанская Э. Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика : курс лекций. 2010. № 6. С. 28–44.
5. Гуляева Л. Ф., Вавилин В. А., Ляхович В. В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск, 2000. 90 с.
6. Гуляева Л. Ф., Гришанова А. Ю. и др. Микросомная монооксигеназная система живых организмов в биомониторинге окружающей среды : аналитический обзор. Новосибирск, 1994. 98 с.
7. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Звездин В. Н., Комлева Е. Р., Кирьянов Д. А., Уланова Т. С., Чигвинцев В. М. Гигиеническая диагностика нарушений метаболизма ароматических углеводородов для эпидемиологических исследований влияния внешнесредовых факторов. М. : ВНИИЦ, № гос. рег. 02201150764.
8. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Уланова Т. С., Кирьянов Д. А., Кольдибекова Ю. В., Чигвинцев В. М. Научное обоснование показателей и критериев нарушения функций глутатионовой системы при внешнесредовой экспозиции ароматических углеводородов (на примере бензола и фенола). М. : ВНИИЦ, № гос. рег. 0220.1251091.
9. Землянова М. А., Звездин В. Н., Кольдибекова Ю. В. Установление количественных параметров метаболизма бензола в организме для задач гигиенической диагностики // Здоровье семьи 21 век : материалы XV Междунар. науч. конф., Пермь, 2011. Ч. 1. С. 184–185.
10. Зоров Д. Б., Банникова С. Ю. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота // Биохимия. 2005. Т. 70, вып. 2. С. 265–272.
11. Информационный бюллетень Центра теоретического анализа экологических проблем. 2002. № 10. 7 с.
12. Казимирко В. К., Мальцева В. И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоровье Украины. 2004. № 98. С. 160–172.
13. Кудряшов А. М. Исследование роли глутатионовой системы в естественном старении эритроцитов, продуцированных в условиях нормального и напряженного эритропоэза : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тюмень, 2002. 21 с.
14. Курашвили Л. В., Косой Г. А., Захарова И. Р. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях : метод. пособие. Пенза, 2003. 32 с.
15. Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб., 2004. 720 с.
16. Мирошниченко И. И., Птицина С. Н. Генетический полиморфизм и фармакокинетика лекарственных средств // Прил. к журн. «Качественная клиническая практика» — «Клиническая фармакокинетика». 2005. № 2(3). С. 35–39.
17. Онищенко Г. Г., Зайцева Н. В., Землянова М. А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / под ред. Г. Г. Онищенко. Пермь : Книжный формат, 2011. 532 с.
18. Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф. Биологические эффекты токсических соединений : курс лекций. Новосибирск, 2003. 122 с.
19. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология : учеб. / под ред. Р. У. Хабриева, Н. И. Калетиной. М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. 752 с.
20. Ямковая Е. В. Генетические факторы адаптогенеза человека к токсическому действию нефтехимических веществ // Естествознание и гуманизм. 2011. Т. 7, № 1. С. 15–18.
21. Ямбаева Д. Г. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты и предрасположенность к хронической обструктивной болезни легких // Молекулярная медицина. 2005. № 2. С. 58–63.

22. Bartsch Y., Nair U., Risch A. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000. Vol. 9. P. 3–28.

23. Brian J. Catalase and glutathione peroxidase mimics // *Biochem. Pharmacol.* 2009. Vol. 3. P. 285–296.

24. Claassen C. D. Toxicology. The basic Science of poisons. I - New York, Chicago, Toronto, London. 6th ed. 2001. 1236 p.

25. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012. Vol. 44. P. 257–265.

26. DeAnn J. Liska. The Detoxification Enzyme Systems // *Alternative Medicine Review*. 1998. Vol. 3 (3). P. 187–198.

27. Durdi Q., Rezvani T. Catalase (antioxidant enzyme) activity in streptozotocin-induced diabetic rats // *Int. J. Diabetes & Metabolism*. 2007. Vol. 15. P. 22–24.

28. Hatzimanikatis V., Chunhui Li, Ionita J., Broadbelt L. Metabolic networks: enzyme function and metabolite structure // *Current Opinion in Structural Biology*. 2004. Vol. 14. P. 300–306.

29. Jingwen W., Jing J., Yang Z., Gajalakshmi V. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population // *Cancer Epidemiology*. 2011. Vol. 35. P. 66–72.

30. Karla BhupinderSingh. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: An update // *Indian Journal of Medical Sciences*. 2007. Vol. 61(2). P. 102–116.

31. Kelada S. N., Eaton D. L., Wang S. S., et al. The role of genetic polymorphisms in environmental health // *Environmental Health Perspectives*. 2003. Vol. 111(81). P. 1055–1064.

32. Kretzschmar M., Klinger W. The hepatic glutathione system — influences of xenobiotics // *Experimental Pathology*. 1990. Vol. 38. P. 145–164.

33. McKinnell R. G., Parchment R. E., Perantoni A. O., Pierce G. B. The Biological Basis of Cancer. Cambridge University Press, 1998. 378 p.

34. Peter F. Guengerich. Cytochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity // *The AAPS Journal*. 2006. N 8(1). P. 101–111.

35. Robert H. Rice. Biological effects of toxic compounds. Syllabus. University of California, Davis, 2002. 150 p.

36. Rogers J. F., Nafziger A. N., Bertino J. S. Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of P450-metabolized drugs // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113(9). P. 39–42.

37. Takashi I. Molecular Mechanism of Phase I and Phase II Drug Metabolizing Enzymes: Implications for Detoxification // *International Review of Cytology*. 2007. Vol. 260. P. 35–112.

References

1. Bragina E. Yu. *Mediko-biologicheskie aspekty mul'tifaktorial'noi patologii : materialy Ros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem* [Medical-biological aspects of multifactorial pathology. Proceedings of Rus. Science and Practice Conference with International participation]. Kursk, 2006, vol. 1, pp. 440-443. [in Russian]

2. Vavilin V. A., Chasovnikova O. B., Lyakhovich V. V., Galvalov S. M. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 2000, no. 4, pp. 8-10. [in Russian]

3. Vartanyan F. E. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2006, vol. 15, no. 2, pp. 86-88. [in Russian]

4. Gorozhanskaya E. G. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnosis]. 2010, no. 6, pp. 28-44. [in Russian]

5. Gulyaeva L. F., Vavilin V. A., Lyakhovich V. V. *Fermenty biotransformatsii ksenobiotikov v khimicheskoy kantserogeneze* [Enzymes of xenobiotics transformation in chemical carcinogenesis]. Novosibirsk, 2000, 90 p. [in Russian]

6. Gulyaeva L. F., Grishanova A. Yu. i dr. *Mikrosomnaya monooksigenaznaya sistema zhivyykh organizmov v biomonitoringe okruzhayushchei sredy (analiticheskii obzor)* [Microsomal monooxygenase system of live organisms in environment biomonitoring (Analytical review)]. Novosibirsk, 1994, 98 p. [in Russian]

7. Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Zvezdin V. N., Komleva E. R., Kir'yanov D. A., Ulanova T. S., Chigvintsev V. M. *Gigienicheskaya diagnostika narushenii metabolizma aromatischeskikh uglevodorodov dlya epidemiologicheskikh issledovaniy vliyaniya vneshnesredovyykh faktorov* [Hygienic diagnosis of disorders of aromatic hydrocarbons metabolism for epidemiological studies of effect of external environment factors]. Moscow, VNTITs, no. gos. reg. 02201150764. [in Russian]

8. Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Ulanova T. S., Kir'yanov D. A., Kol'dibekova Yu. V., Chigvintsev V. M. *Nauchnoe obosnovanie pokazatelei i kriteriev narusheniya funktsii glutationovoi sistemy pri vneshnesredovoi ekspozitsii aromatischeskikh uglevodorodov (na primere benzola i fenola)* [Scientific grounding of indices and criteria of glutathione system functions disorder in external-environment exposition of aromatic hydrocarbons (Example of benzene and phenol)]. Moscow, VNTITs, no. gos. reg. 0220125109. [in Russian]

9. Zemlyanova M. A., Zvezdin V. N., Kol'dibekova Yu. V. *Zdorov'e sem'i - 21 vek : materialy XV Mezhdunar. nauch. konf. Perm, 2011* [Family Health - 21 century. Proceedings of XV International Scientific Conference. Perm, 2011]. Pt. 1, pp. 184-185. [in Russian]

10. Zorov D. B., Bannikova S. Yu. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2005, vol. 70, iss. 2, pp. 265-272. [in Russian]

11. *Informatsionnyi byulleten' Tsentra teoreticheskogo analiza ekologicheskikh problem* [Information Bulletin of Center for Theoretical Analysis of Ecological Problems]. 2002, no. 10, 7 p. [in Russian]

12. Kazimirko V. K., Mal'tseva V. I. *Zdorov'e Ukrainy* [Health of Ukraine]. 2004, no. 98, pp. 160-172. [in Russian]

13. Kudryashov A. M. *Issledovanie roli glutationovoi sistemy v estestvennom starenii eritrotsitov, produtsirovannykh v usloviyakh normal'nogo i napryazhennogo eritropoeza (avtoref. dis. ... kand. biol. nauk)* [Study of glutathione system role in natural ageing of erythrocytes produced in conditions of normal and strained erythropoiesis (Cand. Dis.Thesis)]. Tyumen, 2002, 21 p. [in Russian]

14. Kurashvili L. V., Kosoi G. A., Zakharova I. R. *Sovremennoe predstavlenie o perekisnom okislenii lipidov i antioksidantnoi sisteme pri patologicheskikh sostoyaniyakh* [Modern conception of lipid peroxide oxidation and antioxidant system in pathological states]. Penza, 2003, 32 p. [in Russian]

15. Kutsenko S. A. *Osnovy toksikologii* [Principles of Toxicology]. St. Petersburg, 2004, 720 p. [in Russian]

16. Miroschnichenko I. I., Ptitsina S. N. *Pril. k zhurn. "Kachestvennaya klinicheskaya praktika" - "Klinicheskaya farmakokinetika"* [High-quality clinical practice – Clinical Pharmacokinetics. Suppl]. 2005, no. 2(3), pp. 35-39. [in Russian]
17. Onishchenko G. G., Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A. *Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoi ekspozitsii khimicheskikh faktorov* [Hygienic indication of consequences for health in external exposition of chemical factors]. Perm, 2011, 532 p. [in Russian]
18. Rais R. Kh., Gulyaeva L. F. *Biologicheskie efekty toksicheskikh soedinenii* [Biological effects of toxic compounds]. Novosibirsk, 2003, 122 p. [in Russian]
19. *Toksikologicheskaya khimiya. Analiticheskaya toksikologiya (pod. red. R. U. Khabrieva, N. I. Kaletinoi)* [Toxicological chemistry. Analytic toxicology (eds. R. U. Khabriev, N. I. Kaletina)]. M., 2010. 752 p. [in Russian]
20. Yamkovaya E. V. *Estestvoznaniye i gumanizm* [Natural Science and Humanism]. 2011, vol. 7, no. 1, pp.15-18. [in Russian]
21. Yanbaeva D. G. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular Medicine]. 2005, no. 2, pp. 58-63. [in Russian]
22. Bartsch Y., Nair U., Risch A. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000, vol. 9, pp. 3-28.
23. Brian J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem. Pharmacol.* 2009, vol. 3, pp. 285-296.
24. Claassen C. D. *Toxicology. The basic Science of poisons*. I - New York, Chicago, Toronto, London, 6th ed. 2001, 1236 p.
25. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012, vol. 44, pp. 257-265.
26. DeAnn J. Liska. The Detoxification Enzyme Systems. *Alternative Medicine Review*. 1998, vol. 3 (3), pp. 187-198.
27. Durdi Q., Rezvani T. Catalase (antioxidant enzyme) activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Diabetes & Metabolism*. 2007, vol. 15, pp. 22-24.
28. Hatzimanikatis V., Chunhui Li, Ionita J., Broadbelt L. Metabolic networks: enzyme function and metabolite structure. *Current Opinion in Structural Biology*. 2004, vol. 14, pp. 300-306.
29. Jingwen W., Jing J., Yang Z., Gajalakshmi V. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Cancer Epidemiology*. 2011, vol. 35, pp. 66-72.
30. Karla BhupinderSingh. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: *An update. Indian Journal of Medical Sciences*. 2007, vol. 61(2), pp. 102-116.
31. Kelada S. N., Eaton D. L., Wang S. S., et al. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environmental Health Perspectives*. 2003, vol. 111(81), pp. 1055-1064.
32. Kretzschmar M., Klinger W. The hepatic glutathione system - influences of xenobiotics. *Experimental Pathology*. 1990, vol. 38, pp. 145-164.
33. McKinnell R. G., Parchment R. E., Perantoni A. O., Pierce G. B. *The Biological Basis of Cancer*. Cambridge University Press, 1998. 378 p.
34. Peter F. Guengerich. Cytochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity. *The AAPS Journal*. 2006, no. 8(1), pp. 101-111.
35. Robert H. Rice. *Biological effects of toxic compounds*. Syllabus. University of California, Davis, 2002. 150 p.
36. Rogers J. F., Nafziger A. N., Bertino J. S. Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of P450-metabolized drugs. *Am. J. Med.* 2002, vol. 113(9), pp. 39-42.
37. Takashi I. Molecular Mechanism of Phase I and Phase II Drug Metabolizing Enzymes: Implications for Detoxification. *International Review of Cytology*. 2007, vol. 260, pp. 35-112.

MODERN APPROACHES TO ASSESSMENT OF METABOLISM DISORDERS OF XENOBIOTICS DURING THEIR ADMINISTRATION INTO BODY FROM EXTERNAL ENVIRONMENT

M. A. Zemlyanova, Yu. V. Koldibekova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

In this review, there have been considered current approaches to identification and use of indicators that reflected xenobiotics metabolism disorders caused by, on the one hand, by genetically determined biochemical individuality and increased sensitivity of human body, on the other hand - by accumulation of them in body biological fluids during constant administration from external environment. The study of the basic components of enzyme systems that implement metabolism of xenobiotics, can detect abnormalities in the process of detoxification of chemicals, which makes it possible to adjust the main elements of the metabolic transformation of toxicants, and enzymatic detoxification system components considered as markers of metabolism of xenobiotics, due to increased individual sensitivity and stable flow of xenobiotics into the body from the environment.

Keywords: xenobiotics, metabolism, increased sensitivity, glutathione system, population health

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Орджоникидзе, д. 82

Тел. 8 (342) 236-39-30

E-mail: zem@fcrisk.ru