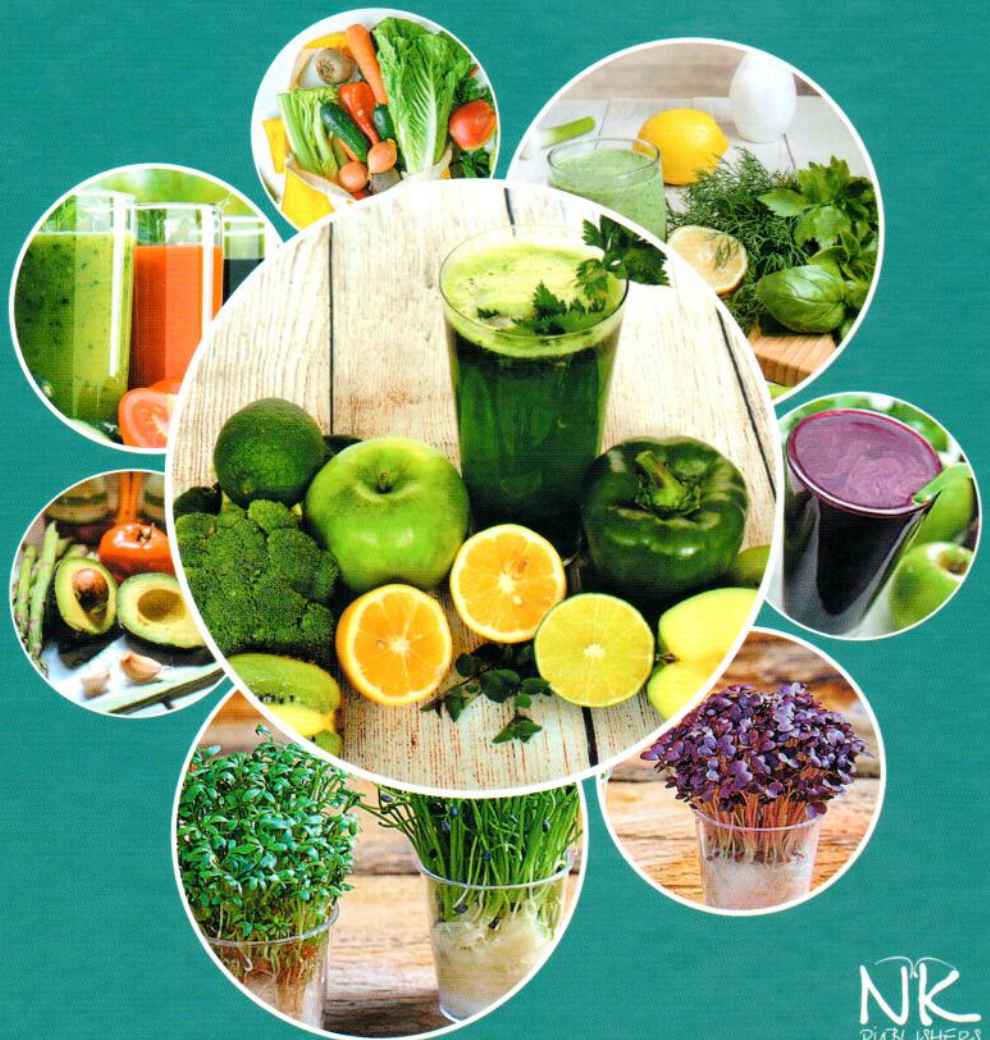


Залесский В. Н., Великая Н. В., Омельчук С. Т.

ДЕТОКСИКАЦИОННОЕ ПИТАНИЕ

Молекулярные основы редокс-зависимой регуляции
функционального состояния мезенхимальных
и раковых стволовых клеток ингредиентами пищи



NK
PUBLISHERS

В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук

ДЕТОКСИКАЦИОННОЕ ПИТАНИЕ:

*молекулярные основы редокс-зависимой регуляции
функционального состояния мезенхимальных и раковых
стволовых клеток ингредиентами пищи*

Винница
Нова Книга
2021

УДК 613.2
3-23

Авторы:

Залесский В. Н., Великая Н. В., Омельчук С. Т.

Рецензенты:

М. П. Гулич, д-р мед. наук, с.н.с., заведующая лабораторией гигиены питания ГУ “Институт гигиены и медицинской экологии им. А. М. Марзеева” НАМН Украины.

Л. А. Стаднюк, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии и гериатрии НМАПО им. П. Л. Шупика МЗ Украины, лауреат Государственной премии Украины.

Залесский В. Н.

3-23 Детоксикационное питание: молекулярные основы редокс-зависимой регуляции функционального состояния мезенхимальных и раковых стволовых клеток ингредиентами пищи : монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук. – Винница : Нова Книга, 2021. – 544 с.

ISBN 978-966-382-881-7

В монографии обобщены результаты исследований по проблеме детоксикационного питания. Рассмотрены молекулярные защитные механизмы детоксикационной активности биологических компонентов пищи. Выявлены молекулярные мишени действия детоксикационных биокомпонентов в нутриционной поддержке профилактики и лечения мультифакториальных заболеваний человека. Проведен анализ современных проблем детоксикационного питания на основе учета редокс-зависимых механизмов трансформации фундаментальных биологических процессов с участием мезенхимальных и раковых стволовых клеток под влиянием биологически активных компонентов пищевых продуктов растительного происхождения.

Книга может быть рекомендована клиницистам-исследователям, диетологам, студентам, интернам, клиническим ординаторам лечебных, медико-профилактических факультетов высших медицинских образовательных учреждений.

Все названия продуктов являются зарегистрированными торговыми марками соответствующих компаний. Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме, если на это нет письменного разрешения авторов.

УДК 63.12

Содержание

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	10
ВВЕДЕНИЕ. Алиментарная антиоксидантная защита и гепатопротекция от ксенобиотиков в профилактике хронических неинфекционных заболеваний: поддержка нутриентами пищи функционального статуса мезенхимальных и контроль развития раковых стволовых клеток	19
ЧАСТЬ 1. Токсическое действие ксенобиотиков: роль нарушений регуляции активации /подавления процессов стресса эндоплазматического ретикулума и анфолдинга белков в развитии гепатотоксичности. Ацетаминофен-индуцированное повреждение печени и его модуляция биоактивными соединениями растительного происхождения	29
Глава 1. Механизмы гепатотоксичности ксенобиотиков	30
Глава 2. Роль стресса эндоплазматического ретикулума, а также процессов фолдинга и анфолдинга молекул протеинов при ксенобиотик-индуцированной гепатотоксичности (молекулярные аспекты)	34
Глава 3. Цитотоксические эффекты стресса эндоплазматического ретикулума, вызываемые ксенобиотиками	38
Глава 4. Ацетаминофен-индуцированная гепатотоксичность, регулируемая Nrf2-зависимыми механизмами цитопротекции, и ее модуляция соединениями растительного происхождения	41
ЧАСТЬ 2. Детоксикация ксенобиотиков: механизмы поддержки детоксикации компонентами пищи	43
Глава 5. Пути внутриклеточной сигнализации (Keap1/ Nrf2, ArR, PPAR γ , NF- κ B и другие): значение для защиты клеток от токсического влияния ксенобиотиков и электрофильных соединений	44
Глава 6. Природные соединения растительного происхождения, активирующие сигнальную систему Keap1/Nrf2	49
Глава 7. Роль нутриционного сопровождения в поддержке процессов биотрансформации ксенобиотиков	51
Глава 8. Нутриционное сбалансирование детоксикации (биотрансформации и реакций конъюгации) и ее бифункциональная поддержка	54
ЧАСТЬ 3. Антиоксидантная /противоинфламмагенная защита и гепатопротекция — потенциальная основа алиментарной детоксикации в клинике	59
Глава 9. Продукты растительного происхождения для алиментарной детоксикации	60
9.1. Грейпфрут (мякоть)	60
9.2. Черника/клюква (плоды)	61
9.3. Виноград (кожура, косточки)	62
9.4. Ромашка	64
9.5. Спирулина	65
9.6. Прополис	66

9.7. Полисахариды (β -глюканы)	67
ЧАСТЬ 4. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — от биологии их развития до участия в процессах хронического воспаления и восстановления тканей после повреждения.....	69
Глава 10. Фундаментальные биологические процессы с участием стволовых клеток (основные достижения)	70
Глава 11. Специфические поверхностные маркеры мезенхимальных СК.....	77
Глава 12. Кооперативные воздействия МСК и иммунных клеток в процессах физиологического замещения и восстановления поврежденных тканей: роль регуляторного потенциала иммунорегулирующих свойств мезенхимальных стволовых клеток	83
12.1. Влияние МСК на разные звенья клеточного иммунитета.....	84
12.2. Растворимые медиаторы МСК, отвечающие за иммуносупрессию. Роль паракринной регуляции и непосредственных межклеточных контактов в реализации иммуномодулирующих свойств мезенхимальных стволовых клеток	86
12.3. Влияние факторов локального провоспалительного микроокружения и парциального давления кислорода на выраженность регуляторного, иммуносупрессирующего эффекта мезенхимальных стволовых клеток.....	90
12.4. Иммуносупрессивный эффект мезенхимальных стволовых клеток, обусловленный индукцией макрофагов с иммуномодулирующими свойствами	94
12.5. Модуляция функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток на фоне активации TLR-сигнализации.....	96
Глава 13. Старение мезенхимальных стволовых клеток в условиях хронического вялотекущего воспаления	100
Глава 14. Адгезия, миграция и хоминг гемопоэтических стволовых клеток (молекулярные механизмы).....	107
Глава 15. Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (MASC, MIAMI, MARC, VSEL) — резиденты костного мозга, их различия, сходства и репаративный потенциал	117
15.1. Особенности малочисленных популяций мультипотентных мезенхимальных СК костного мозга	118
15.2. Репарационный потенциал мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения	121
Глава 16. Регенерация кости, особенности регуляции остеогенной дифференциации МСК костного мозга и развитие методов регенеративной медицины в челюстно-лицевой хирургии.....	125
16.1. Особенности регуляции остеогенной дифференциации МСК костного мозга	125
16.2. Развитие методов регенеративной медицины — тканевой инженерии костной ткани в челюстно-лицевой хирургии	133
Глава 17. Роль микро- и нановезикул (экзосом) МСК в тканевой регенерации и опухолевом процессе.....	138
17.1. Микро- / наночастицы мезенхимальных СК и биогенез экзосом.....	139

.....	67
.....	67
.....	69
.....	70
.....	77
.....	83
.....	84
.....	86
.....	90
.....	94
.....	96
.....	100
.....	107
.....	117
.....	118
.....	121
.....	125
.....	125
.....	133
.....	138
.....	139

17.2. Характерные свойства МСК-ассоциированных микро- и наноразмерных везикул.....	140
17.3. Роль МСК-ассоциированных микро- и нановезикул в регенеративной медицине и опухолевом процессе	141
Глава 18. Функциональная роль МСК в противовоспалительном ответе	144
18.1. МСК — сенсоры контроля воспаления в тканевом микроокружении.....	145
18.2. Роль МСК костного мозга в «оркестровке» процесса развития приобретенного иммунного ответа	148
18.3. Противовоспалительные эффекты МСК в условиях клиники	152
Глава 19. Экспериментально-клинические подтверждения оптимизации противовоспалительной активности мезенхимальных СК при ишемически-реперфузионном повреждении.....	155
19.1. Ишемически-реперфузионное повреждение при трансплантации органов.....	156
19.2. Применение мезенхимальных СК в лечении ишемически-реперфузионного повреждения	157
19.3. Подтверждение оптимизации противовоспалительной активности мезенхимальных СК при ишемически-реперфузионном повреждении в эксперименте и клинике	158
ЧАСТЬ 5. Опухоль-ассоциированные провоспалительные события: роль мезенхимальных и раковых стволовых клеток в развитии злокачественных новообразований	164
Глава 20. Иммуновоспалительные механизмы опухолевого роста	165
20.1. Типы воспаления и фундаментальные механизмы промоции опухолевого процесса.....	165
20.2. Иммунные клетки в канцерогенезе: может ли иммуновоспалительный ответ индуцировать онкогенез	167
20.3. Воспаление и инициация опухолевого роста	169
20.4. Воспаление и промоция опухолевого роста	170
20.5. Воспаление и опухолевый ангиогенез	172
20.6. Воспаление и метастазирование	172
Глава 21. Потенциальная роль мезенхимальных стволовых клеток в прогрессировании опухолевого роста: участие воспаления	174
21.1. Ниши мезенхимальных СК опухолей <i>in vivo</i>	175
21.2. Механизмы хоминга мезенхимальных СК при опухолевом росте	176
21.3. Ответ мезенхимальных СК на гипоксию и проникающее излучение	178
21.4. Особенности развития МСК-ассоциированного направления клеточной терапии в онкологии	179
Глава 22. Стволовые клетки кровеносных сосудов и промоция ангиогенеза в опухолевой ткани: роль предшественников и потомков мезенхимальных СК.....	180
Глава 23. Мезенхимальные СК и химиорезистентность клеток злокачественных новообразований	183
Глава 24. Фундаментальные механизмы функционирования опухоли: роль раковых стволовых клеток (РСК).....	186
24.1. Сигнальные пути и малые РНК в регуляции функционирования раковых стволовых клеток.....	193

24.2. Внутриопухолевая гетерогенность — средство адаптации опухоли к меняющимся условиям окружающей среды и результат «ухода» в дифференциацию раковых СК. Перепрограммирование blastomного микроокружения	195
24.3. Особенности фенотипической пластичности покоящихся раковых стволовых клеток	199
24.4. Ниши раковых стволовых клеток и механизмы метастазирования	201
24.5. Иммунорегуляторная/супрессирующая активность раковых стволовых клеток и специфическая таргетная иммунотерапия	208
24.6. Опухоль-ассоциированные антигены раковых стволовых клеток и функциональная оценка их иммуногенности	209
Глава 25. Индукция эпителиально-мезенхимальной трансформации — основа регуляции опухоль-ассоциированного воспаления и проинвазивного микроокружения blastom: кооперативные влияния между TGF- β и сигнальными (Wnt, Ras) каскадами раковых стволовых клеток	212
25.1. Роль ЭМТ в качестве связующего звена между опухолевым процессом и воспалительным ответом	212
25.2. Каким образом в опухолевой ткани формируется ЭМТ-благоприятное микроокружение?	215
25.3. Какие ЭМТ-промотирующие сигналы участвуют в формировании опухоль-ассоциированного ЭМТ-благоприятного микроокружения?	216
25.4. Каким образом ЭМТ-благоприятное микроокружение влияет на миграцию опухолевых клеток?	219
ЧАСТЬ 6. Методы клинико-биологических исследований мезенхимальных и раковых стволовых клеток	221
Глава 26. Методы оптимизации современных протоколов выделения и наращивания массы мезенхимальных СК для регенеративной медицины	222
26.1. Выделение мезенхимальных СК из костного мозга	223
26.2. Плотность посадки клеток для выделения мезенхимальных СК и наращивания их массы	224
26.3. Особенности хранения наработанной массы мезенхимальных СК	227
Глава 27. Методы протеомного анализа секрета мезенхимальных стволовых клеток	228
27.1. Протеомные исследования секрета мезенхимальных стволовых клеток и протеомный анализ	228
27.2. Методы иммунологического анализа протеома	240
27.3. Экзосомы мезенхимальных СК: их получение и протеомный анализ	241
27.4. Дополнительные биотехнологии анализа секрета	248
27.5. Биоинформатика: программные продукты, базы данных, серверы для изучения пептидов мезенхимальных СК	249
Глава 28. Методы протеомного анализа раковых СК и кондиционированных сред: идентификация специфических биомаркеров и терапевтических молекул-мишеней	251
28.1. Методы выделения раковых стволовых клеток для проведения протеомных исследований	251
28.2. Субклеточное фракционирование в качестве инструмента протеомных исследований РСК и кондиционированных сред	253

опухоли	
в дифферен-	
микроокружения	195
раковых	
	199
ирования	201
стволовых	
	208
клеток	
	209
—	
инвазивного	
и сигнальными	
	212
процессом	
	212
благоприятное	
	215
ировании опухоли-	
	216
влияет на	
	219
мимальных	
	221
ления	
медицины	222
	223
ных СК	
	224
ельных СК	227
ных стволовых	
	228
стволовых	
	228
	240
ный анализ	241
	248
серверы для	
	249
ированных сред:	
ислекул-мишеней	251
ведения	
	251
нта протеомных	
	253

28.3. Протеомная идентификация РСК-специфических белков	254
28.4. Уточнение новых биомаркеров и терапевтических мишеней РСК на основе протеомного анализа	256

Глава 29. Молекулярная визуализация мезенхимальных стволовых клеток (СК): комплексная биологическая система их глобального позиционирования для отслеживания пересаженных СК в живом организме	258
29.1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и физические принципы формирования МРТ-изображения	258
29.2. Ядерная медицинская визуализация (ПЭТ, ОФЭКТ) молекулярных событий	265
29.3. Методы изучения миграции стволовых клеток, основанные на мечении гена-репортера	269
29.4. Комплексная молекулярная визуализация трансплантированных мезенхимальных СК в рамках биологической системы их глобального позиционирования в живом организме	272

Глава 30. Диагностические возможности метаболомного скрининга мезенхимальных СК в эксперименте и клинике	276
30.1. Современные приложения в метаболомных исследованиях стволовых клеток	276
30.2. Потенциал метаболомики в регенеративной медицине будущего	277

ЧАСТЬ 7. Роль активных форм кислорода и антиоксидантов в регуляции функционального состояния мезенхимальных и раковых стволовых клеток	280
---	-----

Глава 31. Окислительно-восстановительные реакции в регуляции клеточных процессов	281
---	-----

Глава 32. Молекулярные механизмы модуляции окислительным стрессом функциональной активности мезенхимальных стволовых клеток	285
32.1. Участие редокс-сигнализации в механизме старения мезенхимальных стволовых клеток	286
32.2. Действие АФК на процессы метаболизма в стволовых клетках	289
32.3. Влияние АФК на гликолитический метаболизм стволовых клеток	291
32.4. Интеграция окислительного метаболизма СК с клеточной сигнализацией и эпигенетической регуляцией транскрипции	293

Глава 33. Поддержание низких уровней генерации активных форм кислорода раковыми стволовыми клетками	296
--	-----

Глава 34. Микро-РНК — новые редокс-зависимые регуляторы функционального состояния раковых и мезенхимальных стволовых клеток	302
--	-----

ЧАСТЬ 8. Модуляция природными и наномодифицированными компонентами продуктов питания жизнеспособности и функционирования раковых и мезенхимальных стволовых клеток	314
---	-----

Глава 35. Перспективы эпигенетической регуляции микро-РНК раковых стволовых клеток с помощью нутриентов продуктов питания растительного происхождения	315
--	-----

Глава 36. Долговременное выживание трансплантированных мезенхимальных СК — основа клеточной терапии: роль природных соединений и оптимизация предтрансплантационных условий для повышения эффективности МСК	319
--	-----

Глава 37. Индукция дифференцировочного потенциала мезенхимальных СК экстрактами растительных продуктов.....	322
Глава 38. Потенциал натуральных продуктов в защите МСК от влияния окислительного стресса.....	325
Глава 39. Фитохимические соединения как инновационный терапевтический инструмент против раковых СК.....	328
Глава 40. Инновационные нанотехнологии в пищевой отрасли и медико-биологические аспекты применения наномодифицированных компонентов пищи для модуляции функциональной активности стволовых клеток	334
40.1. Инновации в развивающемся секторе пищевых нанотехнологий	334
40.2. Наносистемы для доставки и усиления биологической активности компонентов продуктов питания растительного происхождения	342
40.3. Наночастицы и наноматериалы: молекулярно-клеточные механизмы нейровоспаления, окислительного стресса и нутриентопротекторная нейродегенеративных заболеваний.....	352
40.4. Наносеребро: клеточно-молекулярные механизмы цитотоксичности и перспективы использования зеленых (green) технологий биосинтеза металлических наночастиц в онкологии	361
40.5. Перспективы исследований модуляции биологической активности стволовых клеток наномодифицированными компонентами продуктов питания для наномедицины будущего	371
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	376
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	388
Список литературы к введению	388
Список литературы к главам 1–4	391
Список литературы к главам 5–8	397
Список литературы к главе 9	401
Список литературы к главе 10.....	405
Список литературы к главе 11.....	409
Список литературы к главе 12.....	411
Список литературы к главе 13.....	418
Список литературы к главе 14.....	420
Список литературы к главе 15.....	426
Список литературы к главе 16.....	429
Список литературы к главе 17.....	435
Список литературы к главе 18.....	439
Список литературы к главе 19.....	443
Список литературы к главе 20.....	448
Список литературы к главе 21.....	453
Список литературы к главе 22.....	455
Список литературы к главе 23.....	457
Список литературы к главе 24.....	458
Список литературы к главе 25.....	470
Список литературы к главе 26.....	475
Список литературы к главе 27.....	478

Максимальных СК	322
Влияния	325
Терапевтический	328
и медико-	
компонентов пищи	334
технологий	334
и активности	
денция	342
ные механизмы	
профилактика	352
ототоксичности	
биосинтеза	361
и активности	
и продуктов	371
	376
	388
	388
	391
	397
	401
	405
	409
	411
	418
	420
	426
	429
	435
	439
	443
	448
	453
	455
	457
	458
	470
	475
	478

Список литературы к главе 28	487
Список литературы к главе 29	489
Список литературы к главе 30	494
Список литературы к главе 31	495
Список литературы к главе 32	497
Список литературы к главе 33	504
Список литературы к главе 34	505
Список литературы к главе 35	513
Список литературы к главе 36	514
Список литературы к главе 37	515
Список литературы к главе 38	516
Список литературы к главе 39	517
Список литературы к главе 40	521
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	543

Перечень условных сокращений

Русский алфавит

АДГ	алкогольдегидрогеназа	МНК	моноклеарные клетки
АлАТ	аланинаминотрансфераза	МРКЗ	МР-контрастные зонды для молекулярной визуализации
АсАТ	аспартатаминотрансфераза	МРТ	магнитно-резонансная томография
АТФ	аденозинтрифосфат	ОКТ	оптическая когерентная томография
АФК	активные формы кислорода	ОФЖК	обращенно-фазовая жидкостная хромография
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека	ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ГГТ	гамма-глутаминтранспептидаза	ПГЕ2	простагландин E2
ГОТ	глутаматоксалацетат-трансаминаза	ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ГПТ	глутаматпируваттрансаминаза	ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
ГСК	гематопозитические стволовые клетки	РСК	раковые стволовые клетки
ГТФ	гуанозинтрифосфат	РФП	радиофармпрепараты
ДД	диетические добавки	СК	стволовые клетки
ДДТ	дихлордифенилтрихлорэтан	СОЗ	стойкие органические загрязнители
ДК	дендритные клетки	СОД	супероксиддисмутаза
ДМБА	диметилбенз(а)-антрацен	ТТГА	триэтилтетрамингексауксусная кислота
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	ТФР-β1	тканевой фактор роста
ДТПА	диэтилтриаминпентауксусная кислота	ЦНС	центральная нервная система
ЕК	естественные киллеры	ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	ЭМТ	эпителиально-мезенхимальная трансформация
иПСК	индуцированные плюрипотентные СК	ЭР	эндоплазматический ретикулум
ИРП	ишемически-реперфузионное повреждение	ЭСККС	эндотелиоцитоподобные стволовые клетки кровеносных сосудов
ИФНγ	интерферон гамма		
ЛДГ	лактатдегидрогеназа		
ЛОС	летучие органические соединения		
МДА	малоновый диальдегид		
МСК	мезенхимальные стволовые клетки		

Английский алфавит

AHR	Arylhydrocarbon Receptor	Арилгидрокарбонный рецептор
AID	Activation Induced Cytidine Deaminase	Цитидиндезаминаза, индуцируемая активацией
Akt (PKB)	Protein Kinase B	Протеинкиназа B
aLDH	Aldehyddehydrogenase	Альдегиддегидрогеназа
AMP	Adenosine Monophosphate	Аденозинмонофосфат (АМФ)
AMPK	Amp-Activated Protein Kinase	АМФ-активирующая протеинкиназа
Ang-1	Angiopoietin-1	Ангиопоэтин-1
AP-1	Activator Protein-1	Активирующий белок-1
Apaf-1	Apoptotic Peptidase Activating Factor 1	Апоптоз-индуцирующий фактор 1
APCs	Antigen-Presenting Cells	Антигенпрезентующие клетки
ARE	Antioxidant-Responsive Element	Антиоксидант-респонсивный элемент
ASNS	Asparagine Synthase	Аспарагинсинтаза
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated	Атаксия-телеангиэктазия, вызванная мутациями
Bad, Bak, Bax, Bid, Bim	Protein Bad, Protein Bak и т.п.	Специфические белки, принимающие участие в регуляции апоптотического сценария клеточной гибели
bDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	Нейротрофический фактор мозга
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins	Костные морфогенетические белки
BRS	Biological Response Modificiers	Модуляторы биологического ответа
CAFs	Cancer-Associated Fibroblast	Опухоль-ассоциированные фибробласты
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Циклический аденозинмонофосфат (ЦАМФ)
CAPE	Caffeic Acid Phenethyl Ester	Фенилэтиловый эфир кофейной кислоты
CAT	Chloramphenicol-Acetyltransferase Gene	Детоксицирующий ген
CBP	Calcium-Binding Proteins	Коактиваторный белок
cD	Cluster of Differentiation	Кластер дифференциации
CEA	Carcino-Embrionic Antigen	Раково-эмбриональный антиген
CFU-Fs	Colony Forming Unit-Fibroblasts	Колониеобразующий фактор фибробластов
CHOP	C/Ebp Homologous Protein	Гомологичный белок
COX 2	Cyclooxygenase	Циклооксигеназа 2
cRE	cAMP Response Element	цАМФ-отвечающий элемент
cREB	cAMP Response Element-Binding Protein	CRE-связывающий белок
cur-PLGA-NPs	Curcumin-PLGA-Nanoparticles	Куркумин, инкапсулированный в PLGA-наночастицы

CC	C Hemokines	C-хемокины
CCL	Cc Chemokine Ligands	Cc-лиганды хемокина
CCR-(1, 5, 7, 10)	Cc Chemokine Receptors	Cc-рецепторы хемокина
CTL	Cytological T-Lymphocytes	Цитологические Т-лимфоциты
CXCLs	C-X-C Motif Ligand (1, 4, 5, 8, 12)	Хемокин
CXCRs	Chemokine Receptors (Type 2, 4, 5, 7, 12)	Хемокиновый рецептор
CXCR4	Chemokine Receptor Type 4	Рецептор хемокина SDF-1
CYP	Cytochrome	Общее название ферментов семейства цитохром P450
DAMP	Damage-Associated Molecular Patterns	Ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн
DC	Dendritic Cells	Дендритные клетки
dDR	DNA Damage Response	Клеточный ответ на повреждения ДНК
DEN	Diethylnitrosamine	Диэтилнитрозамин
DHA	Docosahexaenoic Acid	Докозагексаеновая кислота
DIGE	Differential Gel Electrophoresis	Разностный гель-электрофорез
DMN	Demethylnitrosamin	Диметилнитрозамин
DNMT	Deoxyribonucleic Acid Methyltransferase	ДНК-метилтрансфераза
ECM	Extracellular Matrix	Внеклеточный матрикс
EGCG	Epigallocatechin Gallate	Эпигаллокатехингаллат
EGF	Epidermal Growth Factor	Эпидермальный фактор роста
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Метод иммуноферментного "сендвич"-анализа
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase	Эндотелиальная NO-синтаза
EPA	Eicosapentaenoic Acid	Эйкозапентаеновая кислота
EpCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule	Молекулы клеточной адгезии эпителиальных клеток
ERAD	Endoplasmic Reticulum-associated Protein Degradation	Расщепление белков, связанное с эндоплазматическим ретикуломом
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	Внеклеточная сигнал-регулируемая киназа
ETC	Electrontransport Chain	Субъединица глутаматцистеинового транспортера плазматической мембраны (ETC-транспортер)
FAS	Fatty Acid Cynthase	Синтетаза жирных кислот
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting Method	Метод сортировки клеток с активированной флуоресценцией
FGF	Fibroblast Growth Factor	Фактор роста фибробластов

Fos	Protein Fos	Белки семейства транскрипционных факторов
FPRL-1	Formyl Peptide Receptor Like-1	Пептид-f-связанный рецептор-1
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов
gFP	Green Fluorescent Protein	Зеленый флуоресцентный белок
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor	Гранулоцит-макрофагальный колонiestимулирующий фактор
γGSH	Glutathione	Глутатион
GST	Glutathione-S-Transferase	Глутатион-S-трансфераза
GTPases	Guanosinetriphosphatases	Гуанозинтрифосфатазы
GPx	Glutathione Peroxidase	Глутатионпероксидаза
GvHD	Graft Versus Host Disease	Трансплантат против хозяина — патологический процесс
H2AX	Protein H2AX	Ядерный белок-гистон
HCELL	E/L Selectine Ligand Hemopoietic Cells	E/I селектин — лиганд гемопоэтических клеток
hDAC	Histon Deacetylase	Гистоновая деацетилаза
HDL	Hlgh-Density Lipoproteins	Липопротеин высокой плотности
Hedgehog	Hedgehog Signaling Pathway	Внутриклеточный сигнальный путь
HGF	Hepatocyte Growth Factor	Фактор роста гепатоцитов
HIF	Hypoxia-Inducible Factor	Гипоксия-индуцирующий фактор
HILIC	Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Method	Метод гидрофильной жидкостной хроматографии
HLA	Human Leukocyte Associated Antigen	Человеческий лейкоцитарный антиген
HMGB1	High Mobility Group Box 1	Высокомобильный гомеобоксный белок 1
HO (1,2,3)	Heme Oxygenase	Гемоксигеназа
HSF	Heat Shock Factors	Факторы теплового шока
HSP	Heat Shock Proteins	Белки теплового шока
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase	Теломеразная обратная транскриптаза (человека)
iPSCs (iPS-клетки)	Induced Pluripotent Stem Cell	Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки
ICAM-1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1	Молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток
iDO	Indolamin-2,3-Dioxigenase	Индоламин-2,3-диоксигеназа
IFN	Interferon	Интерферон
IGF1	Insulin-Like Growth Factor1	Инсулиноподобный фактор роста 1

IKK	I-Kappa B Kinase	IkB-киназа
ILs	Interleukins	Интерлейкины
ILVs	Intraluminal Vesicles	Интралюминальные (внутриклеточные) везикулы
IMAC	Immobilized Metal Affinity Chromatography Methods	Метод металл-аффинной хроматографии
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase	Индуцибельная синтаза оксида азота
JNK	Jun N-Terminal Kinase	Jun N-терминальная киназа
Keap1	Kelch ECh-Associated Protein 1	Kelch ECh-ассоциированный белок 1
IC	Liquid Crystals	Жидкие кристаллы
LEF	Lymphoid Enhancer Factor	Белок, связывающийся с лимфоидным энхансером
LGG	Lactobacillus Gg	Лактобациллы Gg
LOX	Lipoxygenase	Липоксигеназа
LPS	Lipopolysaccharides	Липополисахариды
LTA	Lipoteichoic Acid	Липотейхоевая кислота
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Method	"Мягкая" матриксная лазерная ионизация
MACS	Magnetic Activated Cell Sorting Method	Метод магнитно-активированной сортировки
MAPCs	Multipotent Adult Progenitor Cells	Плюрипотентные клетки – предшественницы стволовых клеток
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	Митоген-активированная протеинкиназа
MASCs	Multipotent Adult Stem Cells	Мультипотентные постнатальные стволовые клетки, изолированные из костного мозга
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1"	Цитокин, относящийся к группе сс-хемокинов (β -хемокинов)
m-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor	Макрофагальный колониестимулирующий фактор
MDA	Malondialdehyde	Малоновый диальдегид
MDR	Multidrug Resistance	Множественная лекарственная устойчивость
MHC	Major Histocompatibility Complex	Главный комплекс гистосовместимости
MIAMIs	Marrow Isolated Adult Multilineage Inducible Cells	Индукцибельные клетки-предшественницы, изолированные из постнатального костного мозга человека
microCT	Microcomputer Tomography	Микрокомпьютерная томография
MIP	Macrophage Inflammatory Protein	Макрофагальный провоспалительный белок

miRNA siRNA snoRNA piRNA/ linkRNA	Noncoding RNA Small Interfering RNA Small Nucleolar RNA Piwi-Interacting RNA/LinkRNA	Некодирующие РНК Малые интерферирующие РНК Малые ядрышковые РНК Некодирующие РНК
miRs	Micro-RNA	Микро-РНК
MMP	Proangiogenic Factor	Проангиогенный фактор
Mn-SOD	Mn-Superoxide Dismutase	Mn-супероксиддисмутаза
MRP	Multidrug Resistance-Associated Protein	Белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью
MS/MS	Tandem Mass-Spectrometry	Тандемная масс-спектрометрия
mt NOS	Mitochondrial NO-Synthase	Митохондриальная NO-синтаза
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin	Сигнальный путь
MVBs	Multi Vesicular Bodies	Поздние эндосомы
NAC	N-Acetyl-Cystein	N-ацетилцистеин
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	Никотинамид аденин динуклеотид фосфат
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide	Никотинамид аденин динуклеотид
nanoEGCG	Epigallocatechin-3-Gallate Nanoparticles	EGCG, инкапсулированные в полиэтиленгликолевые наноструктурные комплексы
NANOG	Transcription Factor	Маркер раннего развития
NGS	Next Generation Sequencing	Новое направление полногеномного секвенирования
NF	Nanofood	Нанопища
NFAT	Nuclear Factor Of Activated T Cells	Ядерный фактор активации Т-лимфоцитов
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B	Ядерный фактор kB
NIK	Nf-kB-Inducing Kinase	Nf-kB-индуцированная киназа
nS	Na(+)/L(-) Symporter	Na ⁺ -иодный симпортер
nK	Natural Killer Cell	Естественные (природные) клетки-киллеры
NKT	Natural Killer T-Cell	Естественные Т-клетки-киллеры
NLCs	Nanostructured Systems For Delivery	Наноструктурные липидные переносчики
NO	Nitric Oxide	Оксид азота
NOD	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain	Нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации
nOS	Nitric Oxide Synthase	Синтаза оксида азота
Notch	Intracellular Signaling Pathway	Внутриклеточный сигнальный путь
NOX	NADPH Oxidase	NADPH-оксидаза
NQO1	NAD(P)H Quinone Oxidoreductase-1	NAD(P)H -хиноноксидоредуктаза-1

NS	Nova Sol	Соевый наноконтейнер с микронутриентами
nSs	Nanosensors	Наносенсоры
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	Немелкоклеточный рак легкого
Nrf2	Nf-E2 Related Factor	Nf-E2-зависимый фактор 2 ядерной транскрипции
Oct-4	Octamer-4/Octamer-Binding Transcription Factor 4	Транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс, из семейства <i>POU</i>
pAF	Platelet-Activating Factor	Фактор активации тромбоцитов
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern	Патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
PARP	Poly Adp-Ribose Polymerase	Поли(АДФ-рибоза)-полимераза
pDGF	Platelet-Derived Growth Factor	Тромбоцитарный фактор роста
PDGFR- α	Platelet-Derived Growth Factor Receptor-A	Тромбоцитарного фактора роста рецептор альфа
PERK	PER-Like Endoplasmic Reticulum Kinase	Сигнальная киназа эндоплазматического ретикула
PGs	Prostaglandins (D, E, F, H, I)	Простагландины
PI3K	Phosphoinositol-3-Kinase	Фосфатидилинозитол-3-киназа
piRNAs	Piwi-Interacting RNA	Piwi-взаимодействующие РНК
PKA	Protein Kinase A	Протеинкиназа А
PKB (Akt)	Protein Kinase B	Протеинкиназа В
PKC	Protein Kinase C	Протеинкиназа С
PKD	Protein Kinase D	Протеинкиназа D
pKs	Protein Kinase (A, C, D)	Протеинкиназа
PLA	Poly-L-Lactic Acid	Поли-L-молочная кислота
PLG	Poly(Lactide-Co-Glycolide)	Полигликолидные наночастицы
pPARs	Peroxisome Proliferator Activated Receptors	Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом
PRGR1	Prostaglandin Reductase 1	Простагландинредуктаза 1
PRP	Platelet Rich Plasma	Плазма, обогащенная тромбоцитами
pRR	Pattern-Recognition Receptor	Паттерн-распознающий рецептор
PSA	Prostatic Specific Antigen	Простатический специфический антиген
PTEN	Phosphate And Tension Homolog	Белок негативный регулятор pi3k-сигналикации
qPCR	Quantitative Pcr Analysis	Количественный ПЦР-анализ
QU	Quercetin	Свободный кверцетин
Rac	Family Of Oncogenes	Семейство онкогенов
RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand	Лиганд активатора рецептора Nf-kB
RET	Oncoprotein	Онкобелок

RES	Resveratrol	Ресвератрол
Rex-1	Marker Of Pluripotency	Плюрипотентные клетки
RNA	Ribonucleic Acid	Рибонуклеиновая кислота, РНК
ROS	Reactive Oxygen Species	Реактивные (активные/радикальные) формы кислорода
rPS	Raphasatin	Изотиоцианат — рафасатин
rT-PCR	Reverse Transcription Pcr Method	Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
RUNX2	Runt domain Factor 2	Транскрипционный фактор регуляции остеогенеза 2
RXR	Retinoid X-Receptor	Ретиноидный X-рецептор
sAM	S-Adenosylmethionine	S-аденозилметионин
Sca-1	Stem Cells Mitogen-1	Стволовоклеточный митогенный фактор-1
Scf	Stem Cell Factor	Фактор стволовых клеток
sDF-1	Stromal Cell Derived Factor-1	Хемоаттрактант фактор стромы-1
sE product	Stem Enhance Product (L-Selectin & Migratose)	Природный продукт для мобилизации мезенхимальных СК, содержащий E-селектин и полисахарид "migratose"
sF product	Stem Flo Product	Природный продукт для облегчения миграции МСК с включением антиоксидантов и растительных экстрактов
SFN	Sulforaphane	Изотиоцианат — сульфорафан
siLAC	Stable Isotopic Labeling by Aminoacids in Cell Culture Method	Метод инкапсулирования нерадиоактивных, меченных изотопами атомов аминокислот в клетки культуры
siRNAs SIRT1	Small Interfering RNA Sirtuin 1	Малые интерферирующие РНК Гистондеацетилаза
SIRT3	Sirtuin 3	Сиртуин 3
sLe-x	Sialyl Lewis-X	Сиалил-льюис-антиген X (гликан)
snoRNAs	Small Nucleolar RNAs	Малые ядрышковые РНК
SOD	Superoxide Dismutase	Супероксиддисмутаза
SRE	Specific Receptor Response Element	Специфический регуляторный элемент
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein	Стеролрегулирующий фрагмент контактного белка
SSEA-1	Stage-Specific Embryonic Antigen-1	Статический специфический эмбриональный антиген-1
STATs	Signal Transducer And Activator Of Transcription	Белки сигнальной трансдукции и активации транскрипции
SULT	Sulfotransferase	Сульфотрансфераза
TAAAs	Tumor-Associated Antigens	Связанные с опухолью антигены
TAMs	Tumor Associated Macrophages	Опухоль-ассоциированные макрофаги

TANs	Tumor Associated Neutrophils	Опухоль-ассоциированные нейтрофилы
TGF- β	Transforming Growth Factor-B	Трансформирующий фактор роста- β
Ths	T helpers	T-хелперы
TILT	Toxicant Induced Loss Of Tolerance	Общая утрата толерантности, индуцируемая токсикантами
TIMPs	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases	Ингибиторы матриксных металлопротеиназ
TLRs	Toll-Like Receptors	Toll-подобные рецепторы
TNF	Tumor Necrosis Factor	Фактор некроза опухоли
TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand	TNF-связанный, апоптоз-индуцирующий лиганд
Tregs	T-Regulatory Cells	Регуляторные Т-клетки
TT	Tip-Top	Нанокapsулы, содержащие рыбий жир из тунца
TWIST	Family of Transcription Factors Twist	Семейство транскрипционных факторов
uPA	Urinary Plasminogen Activator	Активатор плазминогена мочи
VCAM 1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1	Молекула сосудистой адгезии 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Фактор роста эндотелия сосудов
VSEL	Very Small Embryonic-Like Stem Cells	Очень маленькие эмбриональноподобные стволовые клетки
UGT	Uridine Diphosphate-Glucuronosyl-Transferase	Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза
uPA	Urinary Plasminogen Activator	Активатор плазминогена мочи
UPR	Unfolded Protein Response	Внутриклеточный процесс анфолдинга протеинов
USP 17	Ubiquitin-Specific Protease 17	Убиквитинспецифическая протеаза 17
USP 1 USP 2 USP 3	Uncoupling Proteins 1, 2, 3	Разобщающие белки внутренней мембраны митохондрий 1,2,3
XRE	Xenobiotic Response Element	Ксенобиотикзависимый элемент
WB	Western Blotting	Иммуноблоттинг
WISP-1	Wnt-Induced Secreted Protein-1	Wnt-индуцированный секреторный протеин-
Wnt	Wnt Signaling	Сигнальный путь
ZEB	Zinc Finger E-Box-Binding	Транскрипционный фактор

нейтрофилы
фактор роста-β
активности, индуцируемая
металлопротеиназ
индуцирующий
рыбий жир из
функциональных факторов
мочи
адгезии 1
сосудов
эмбриональноподобные
муронилтрансфераза
мочи
процесс анфолдинга
протеаза 17
внутренней мембраны
элемент
секреторный протеин-1
фактор

Введение

Алиментарная антиоксидантная защита и гепатопротекция от ксенобиотиков в профилактике хронических неинфекционных заболеваний: поддержка нутриентами пищи функционального статуса мезенхимальных и контроль развития раковых стволовых клеток

Хронические мультифакторные заболевания (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, онкологические, иммуновоспалительные, аутоиммунные заболевания, диабет, ожирение, нейрокогнитивные расстройства) обуславливают высокие уровни заболеваемости и смертности населения в промышленно развитых регионах, а также являются распространенными в развивающихся странах [79–81]. Проведенный тщательный анализ роста заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями у людей трудоспособного возраста показал, что уровни снижения их здоровья не могут обуславливаться только редукцией смертности от инфекционных заболеваний. Таким образом, генетические причины, которые способствуют предрасположенности к развитию хронических процессов, не могут в полной мере помочь обосновать повсеместное распространение процесса хронизации неинфекционных заболеваний населения через 1–2 поколения. Эти процессы начали связывать с влиянием внешнесредовых факторов токсической природы [79–81]. В последнее время была отмечена прямая зависимость между токсическим влиянием /биораспределением ксенобиотиков в организме [23] и быстрым распространением хронических мультифакторных заболеваний (по данным ВОЗ [21]), а также выявлен их мутагенный потенциал [21, 76]. В связи с этим, представляется важным рассмотрение ряда вопросов — прежде всего, о роли токсикантов, механизмах их участия в процессах хронизации неспецифических мультифакторных заболеваний. Проанализировать, как регулируется взаимосвязь между токсикантами и неблагоприятными исходами. Уточнить основные принципы и механизмы детоксикации благодаря ослаблению нутриентами растительного происхождения выраженности проявлений многих хронических процессов путем усиления метаболизма и экскреции экзо- и эндотоксикантов. В дальнейшем представляется целесообразным обобщить особенности развития фундаментальных биологических процессов с участием стволовых клеток (СК) — мезенхимальных и раковых СК, а также уточнить их роль в редокс-зависимом противовоспалительном ответе, ускоренном старении, репаративном потенциале, опухолевом росте, химиорезистентности, клеточной дифференциации и апоптозе. Проанализировать современные профилактические и терапевтические подходы к модуляции природными и наномодифицированными компонентами продуктов питания жизнеспособности и функционирования мезенхимальных и раковых стволовых клеток.

Экологические причины хронических заболеваний. Известно, что среди токсических веществ и соединений, являющихся экологическими причинами хронических заболеваний, такие ксенобиотики, как кадмий [9], свинец [10], мышьяк [8], ртуть [7] в разных количествах находятся в питьевой воде, продуктах питания, комнатной пыли, потребительских товарах, товарах медицинского назначения (амальгама), пестицидах и др. Обладая канцерогенными свойствами вследствие связывания с сульфгидрильными группами белков, а также подавления функции ферментов и накопления в тканях и органах (в т.ч. мозге, коже, печени, почках), тяжелые металлы вызывают неврологические нарушения, хрупкость костей скелета и другие патологические реакции. Среди них известны свинец-ассоциированные нарушения эндокринной системы, ртутьзависимые расстройства иммунной регуляции.

Большую группу химических веществ, которые относят к стойким органическим загрязнителям (СОЗ), отличает длительное нахождение и рециркуляция в окружающей среде и живых организмах. СОЗ включают фураны и диоксин (экосоединения накапливающиеся в результате мусоросжигания, применения противомикробного

препарата — триклозана и др.); полихлорированные бифенилы и полибромированные дифениловые эфиры (антипирены); полифторированные репелленты и антипригарные соединения (например, тефлон); хлорорганические вещества (пестициды — например, ДДТ, гексахлорбензол и другие).

СОЗ, как правило, обладают низкой растворимостью в воде и являются липофильными веществами, концентрирующимися на границе раздела фаз. Накапливаясь в жировой ткани, СОЗ находятся там в виде массива токсикантов, ответственных за развитие альтеративных изменений, включая канцерогенез [45]. Многие СОЗ с сопряженной кольцевой структурой молекул являются эндокринотропными модификаторами, так как взаимодействуют с сайтами связывания гормонов. СОЗ связываются с арилгидрокарбонным рецептором (АНР), который вызывает каскадную реакцию диоксиноподобных цитотоксических ответных событий [19]. Знание механизмов АНР-зависимых токсических реакций способствует пониманию особенностей регулирования метаболизма химических веществ при заболеваниях сахарным диабетом [48], а также при ожирении, метаболическом синдроме и эндометриозе [41, 73].

Ещё одна большая группа химических веществ — летучие органические соединения (ЛОС) с малой молекулярной массой, которая включает растворители и ингредиенты топлива (в т.ч. бензин) [75]. ЛОС влияют на клеточную мембрану и вызывают неврологические эффекты. Представители группы ЛОС — формальдегид и бензол — являются канцерогенами и сенсibilизаторами [34].

Полимерные соединения представлены большой группой различных по химической природе композиций, которые также отличаются токсическими свойствами при длительной и неправильной эксплуатации, а токсичность мономеров и специальных добавок обуславливает возникновение проблем с утилизацией [52].

Известно, что полимерные материалы деградируют под влиянием температуры, УФ-излучения и химических соединений, а также в результате старения полимера. Токсичность полимеров возрастает при включении в их композицию стабилизаторов и ярких красителей, содержащих токсические металлы (свинец, кадмий), что является недопустимым при производстве посуды и упаковочных материалов для пищевых продуктов, а также игр и игрушек для детей.

Механизмы токсических эффектов ксенобиотиков. Особенности развития и обострения многих хронических неинфекционных заболеваний связаны с окислительным стрессом и апоптозом [2, 3, 32, 34]. Среди них — аллергические состояния и аутоиммунные заболевания [58], онкологические [59] и сердечно-сосудистые [14] болезни, неврологические дисфункции [26], заболевания легких и болевые синдромы [34]. Важная роль в развитии этих состояний токсикант-ассоциированного генеза связана с нарушением биогенеза митохондрий [22].

Экзо- и эндобиотики вызывают альтеративные изменения в эндокринной сфере через механизмы нарушения полового созревания и развития, возникновение инсулинорезистентности и неврологических расстройств. Действительно, взаимосвязь эффектов инсулиновой сигнализации, окислительного стресса и микрососудистой дисфункции токсикант-ассоциированного генеза побудила некоторых исследователей называть болезнь Альцгеймера «диабетом мозга» [77].

Токсикант-ассоциированная генотоксичность, окислительный стресс, ослабление иммунного надзора, иммуновоспалительный ответ и нарушения в эндокринной сфере вносят существенный вклад в мутагенез и канцерогенез, а также затрагивают

эпигенетические события в рамках изменения экспрессии генов через механизмы метилирования ДНК и ацетилирования гистонов [71].

Прямое влияние токсикантов обуславливается участием механизмов инактивации ими широкого спектра ферментов с последующим развитием множества побочных эффектов, а также изменений в функционировании микрофлоры кишечника, а следовательно, модификаций многочисленных функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [17, 35, 68]. И, наоборот, кишечные бактерии могут превращать такие токсические вещества, как мышьяк или полиароматические углеводороды, в нетоксические или малотоксические соединения [78]. Однако токсические эффекты ксенобиотиков обуславливают появление разнообразных осложнений со стороны ЖКТ и ослабление его функционирования, а также системное воспаление и целый ряд неврологических нарушений [16].

Общепризнанна очевидность других механизмов токсических эффектов ксенобиотиков. В их число входят: иммунологическая дисрегуляция [34], ухудшение функционирования вегетативной нервной системы [49], механизм биохимической альтерации (например, окись углерода вытесняет кислород из гемоглобина, а тяжелые металлы вытесняют цинк из неспецифического металлсвязывающего белка — глутатиона). А в целом токсиканты индуцируют общую утрату толерантности (TILT, toxicant induced loss of tolerance) [15].

Двухвалентные металлы связываются с сульфгидрильными группами специфических (металлотioneин, свинецсвязывающий белок, трансферрин, церулоплазмин) или неспецифических (сывороточный альбумин, глутатион и др. лиганды) белков, выполняющих транспортную функцию. Транспортные белки обуславливают как токсические так и нетоксические свойства металлов. Так, экстраклеточный комплекс «металл — протеин», образующийся в печени, является транспортной формой металла и способствует его фильтрации и абсорбции в почках [60]. Однако формирование внутриклеточного комплекса «металл — протеин» направлено на снижение цитоплазматической концентрации металла и играет антиоксидантную роль [39].

Полихлорированные бифенилы, диоксин и антипирены в качестве стойких органических загрязнителей участвуют в развитии ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета [62]. Эти химические соединения могут способствовать развитию дисфункции щитовидной железы и накапливаться в жировой ткани, с последующим выходом в кровоток на фоне потери массы тела при использовании низкокалорийного питания [42].

Такие ксенобиотики, как кадмий и мышьяк, уровень содержания которых повышается при окислительном стрессе в ткани поджелудочной железы, могут привести к развитию сахарного диабета. Устойчивые соединения с токсическими металлами (в частности, свинцом при окислительном стрессе, благодаря механизму комплексообразования) вызывают нарушения почечного, сердечного и мозгового кровообращения [51]. Однако до настоящего времени отсутствуют данные многоцентровых исследований о влиянии токсических элементов на микроциркуляторные реакции [24].

Если канцерогенные влияния токсических эффектов ксенобиотиков у работающих в условиях «вредных» производственных циклов являются хорошо изученными, то влияния химических веществ из окружающей среды остаются малоисследованными. Они, по-видимому, индуцируют экспрессию ДНК, стимулируют быстрый клеточный рост и нарушения механизмов функционирования гормоночувствительных тканей и происходя на фоне хронического воспалительного ответа низких градаций и ослабления иммунного надзора.

Следует отметить возникновение ранних эффектов широкого спектра экотоксикантов, в том числе тяжелых металлов, различных СОЗ, пестицидов, модифицирующих внимание, способность к обучению и агрессивное поведение у подростков [55]. В дальнейшем может возникать токсикантзависимая предрасположенность к болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона. Механизмы нейрокогнитивных расстройств включают нарушение эндокринной сферы, непосредственное ингибирование роста нейронов токсическими соединениями (ртуть, свинец) или замедление синаптической передачи нервного импульса. Часто пациенты представляют мультисистемные жалобы, что может свидетельствовать о вовлечении многих органов и систем и обуславливает сложности их клинического сопровождения.

Известны проблемы высокой уязвимости организма ребенка, в частности, к метилртути, находящейся в рыбе, используемой в питании матерями, у которых родились дети с тяжелыми неврологическими нарушениями [40]. Уникальная уязвимость плода была выявлена в период, когда химические соединения взаимодействовали с клетками в пределах так называемого «временного дифференцировочного окна». Так, свинец, пестициды, активно не затрагивая здоровье матери, могут причинять вред её потомству путем индукции токсикантзависимых неврологических, эндокринных и других эффектов [63]. И действительно, мать может биоаккумулировать токсические элементы (кадмий, свинец) в составе костной ткани, а также липофильные загрязняющие вещества в жировом депо и передавать плоду через плаценту или младенцу через грудное молоко. Тем не менее грудное молоко остается лучшим питанием для детей в младенческом периоде роста, и именно поэтому к безопасности питания матери должны предъявляться особые требования.

Отношение клиницистов к токсическим эффектам. Реальность современного мира такова, что токсиканты являются вездесущими, поэтому проблема избегания контакта с ними остается центральной в любой стратегии медицинского управления. Осознание того, что люди по всему миру уже несут бремя нагрузки на организм многими антропогенными соединениями [23], а также сопоставление этих нагрузок с серьезными медицинскими осложнениями привели ученых и врачей к необходимости рассмотрения возможных мер, связанных со снижением токсических нагрузок на организм человека в целях ограничения рисков, связанных со стремительным приростом числа новых ксенобиотиков [32].

Убеждение в том, что сам организм обладает врожденным свойством устранять все неблагоприятные химические соединения, является недостаточно обоснованным, так как многие токсиканты с длительным периодом полувыведения накапливаются в тканях или циркулируют в кровотоке и поэтому могут наносить вред на протяжении длительного времени. Так, металлы (свинец, кадмий) и многие галоидозамещенные соединения (антипирены, антипригарные соединения, репелленты, хлорорганические вещества) являются для человека стойкими загрязнителями. Во многих исследованиях подтверждается возможность перераспределения либо элиминации токсических соединений [37, 38] с целью уменьшения рисков, связанных с биологическим насыщением токсикантами организма.

Поскольку каждый токсикант имеет уникальную химическую структуру и индивидуально взаимодействует с протеинами в организме человека, по-видимому, не существует универсального механизма облегчения их элиминации. Учитывая подверженность организма человека большому количеству токсикантов, необходима комплексная

идентификация их присутствия, оценка общей нагрузки токсикантов на организм и показатели их биоаккумуляции [38]. Как оказалось, уровни токсических соединений в крови и моче существенно варьируют и изменяются в результате поступления в организм пищевых продуктов, фармпрепаратов, водной нагрузки, а также физических упражнений [11, 43]. Данные биопсии жировой ткани, тестирования слюны, анализа состава волос, проб стула и пота свидетельствуют об ограничениях валидности этих подходов (по времени и по локализации). К тому же многие диагностические процедуры остаются дорогостоящими, а результаты исследований имели ложноотрицательную направленность, что наглядно было показано у детей со ртуть-индуцированным аутизмом [6].

Рассматривая общие подходы к детоксикации, необходимо отметить три последовательных этапа в контроле токсикант-ассоциированных проблем, связанных со здоровьем:

- 1) максимальное ограничение контактов с токсикантами;
- 2) обеспечение эффективности эндогенных механизмов элиминации токсикантов;
- 3) выполнение направленных вмешательств для предупреждения токсических реакций, а также для облегчения уже возникших токсических проявлений, вызванных действием ксенобиотиков.

С клинической точки зрения, наиболее распространенные риски могут быть зафиксированы с помощью анкетирования респондентов по вопросам гигиены окружающей среды [53], а также контроля выполнения 6 направлений маршрутизации для ограничения (либо исключения) влияния токсического действия ксенобиотиков. К ним относятся

- поступление экотоксикантов с пищей;
- во время акта дыхания;
- через кожу;
- через обонятельный рецепторный аппарат;
- от матери к плоду/ребенку;
- контроль в условиях стоматологических, хирургических и других лечебных процедур.

Известно, что человеческий организм не в состоянии эффективно элиминировать некоторые токсиканты из-за их реабсорбции в энтерогепатической циркуляции [44] либо в результате их обратного всасывания в почечных канальцах [12]. Соответственно, отдельные токсиканты после освобождения из тканей поступают в периферические кровотоки для элиминации [36] и могут возвращаться обратно в ткани. Другие ксенобиотики длительное время сохраняют депозит в костной, жировой и мышечной тканях, где подвергаются биоаккумуляции и мешают нормальному функционированию органов. Поэтому терапевтические вмешательства оптимизации экскреции депонированных и циркулирующих токсических компонентов имеют важное значение в снижении заболеваемости, обусловленной накоплением токсических соединений.

Нейтрализация токсических эффектов ксенобиотиков: программы детоксикации и оздоровления организма после токсических поражений

Человек ежедневно оказывается под влиянием комплекса экзогенных токсических веществ, среди них — пестициды, тяжелые металлы, диоксины, пищевые добавки, целый ряд канцерогенных соединений, которые, попадая в организм с вдыхаемым воздухом, водой или пищей, формируют интоксикационный синдром, снижают иммунитет, ухудшают общее физическое и психическое здоровье. В случаях приема лекарственных

антов на организм и по-
токсических соединений
поступления в ор-
а также физических
слюны, анализа со-
валидности этих под-
ностические процедуры
ложноотрицательную
индуцированным аутиз-

мо отметить три последо-
ств, связанных со здоро-

минации токсикантов;
соединения токсических ре-
валений, вызванных дей-

риски могут быть зафик-
гигиены окружающей
утизации для ограниче-
стиком. К ним относятся:

и других лечебных про-

эффективно элиминировать
циркуляции [44]
[12]. Соответствен-
улают в периферический
ткани. Другие ксенобио-
и мышечной тканях, где
функционированию орга-
эксекреции депонирован-
ное значение в снижении
соединений.

тиков: программы де-
токсических поражений.

ксеногенных токсических ве-
лищевые добавки, целый
с вдыхаемым воздухом,
снижают иммунитет, ухуд-
приёма лекарственных

препаратов усиливается нагрузка на детоксикационные системы, иногда возникают побочные эффекты, вызванные самим препаратом. Все эти отравляющие факторы оставляют в организме трудновыводимые токсические соединения.

Любое отравление требует принятия неотложных мер для ликвидации причин и вредных последствий для организма. В качестве общих подходов к детоксикации можно назвать прежде всего применение препаратов, связывающих токсиканты (антидоты), проводится промывание желудочно-кишечного тракта, внутреннее введение лечебных растворов. При небольшом краткосрочном отравлении действие металлоторксикантов может ослабить приём пищи, богатой белком и витаминно-минеральным комплексом с Zn, Cu, Fe, Se, Ca, фосфатами, витаминами B, C, B₆, метионином.

В тяжелых случаях необходима госпитализация. Иногда следует проводить плазмаферез [29] и энтеросорбцию [13].

При остром и хроническом отравлении металлоторксикантами назначают комплексоны (комплексообразователи) — полиамино-поликарбонные хелатообразующие кислоты, содержащие в молекуле реакционноспособные группы. Они образуют с металлами внутрикомплексные соединения — комплексоны, обладающие высокими значениями констант устойчивости из-за образования хелатных циклических структур. Комплексообразование включает в себя использование в первую очередь солей этилендиамина тетрауксусной кислоты (ЭДТА), в частности, динатриевой соли (трилон Б), CaNa₂-ЭДТА). Кроме того, широко применяются диэтилентриаминпентауксусная (ДТПА) и триэтилентетрамингексауксусная (ТТГА) кислоты. В частности, для удаления Pb оказался эффективным d-пеницилламин (диметилцистеин) [18]. Для удаления Fe²⁺ применяют дефероксамин, а для удаления радиоактивных элементов оказался эффективным пентацин (соль CaNa₃ ДТПА). Для удаления Sr²⁺ найден высокоселективный полициклический реагент криптант, который «прячет» удаляемый ион в своём цикле, подобно ионофору.

Помимо хелатирующих препаратов, для удаления избыточных ионов могут быть использованы простые природные вещества. Среди них известен фитин — смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных поликислот. Фитин выводит связанные ионы металлов через ЖКТ, в отличие от ЭДТА, выводящей их через почки.

В качестве мягких комплексонов применяются полиуроновые кислоты, например, пектин. Его мономером является галактуроновая кислота, почти не подвергающаяся разложению в ЖКТ. Наконец, хорошим средством для нормализации металлолигандного гомеостаза является морская капуста (бурые водоросли рода *Laminaria*). Морская капуста на 70 % сухого веса состоит из альгината — смеси маннуриновой и гиппуроновой поликислот. Проходя по ЖКТ, частицы ламинарий не только связывают избыточные ионы металлов, но и отдают дефицитные ионы. При этом небольшая часть белков водорослей переваривается, образуя в итоге йодсодержащие аминокислоты — готовые молекулы для синтеза тиреоидных гормонов [46]. Другой вид морских водорослей — *Chlorella* — как оказалось, обладает уникальными свойствами, способствуя детоксикации и предотвращению поглощения нежелательных соединений [72, 74]. Отмечен высокий уровень выведения метилртути хлореллой в эксперименте на животных [74].

Известен метод оздоровления организма с помощью теплового очищения от ксенобиотиков через механизм потоотделения. Кожа является одним из основных органов детоксикации, позволяющим элиминировать многие токсические соединения [38]. Некоторые химические вещества, в частности, перфторированные соединения, оказались трудноэксcretируемыми [36]. В настоящее время большое внимание клиницистов-исследователей и врачей-реабилитологов обращено к возможностям сауны, а также

обогревателям инфракрасного диапазона. Однако не выявлены достоверные различия в эффективности детоксикации между сухой, влажной и ИК-сауной, а также физическими нагрузками [38].

Диетические добавки (ДД). ДД к пищевому рациону — новый шаг в дальнейшем развитии направления науки о детоксикации ксенобиотиков. Специалисты по питанию ВОЗ, нутрициологи как индустриально развитых, так и развивающихся стран высказывают обеспокоенность в связи с тем, что питание населения становится всё более несбалансированным и дефицитным по некоторым пищевым веществам (нутриентам). Неполноценное питание наносит ощутимый удар по защитным системам организма, угнетает неспецифическую резистентность, снижает трудоспособность, способствует высокой заболеваемости хроническими процессами. Особенно снижается антиоксидантная защита, что имеет большое значение в предотвращении воздействия таких вредных факторов, как тяжелые металлы, пестициды, радионуклиды, канцерогены.

В таких условиях особую значимость приобретают ДД к пище, которые представлены экстрагированными из натурального высококачественного сырья эссенциальными компонентами (макро- и микронутриентами), эффективность и усвояемость которых в 2–10 раз выше по сравнению с синтетическими [1, 70]. Усиление элиминации токсикантов с помощью фитонутриентов продуктов питания и компонентов ДД является новой областью клинических исследований в науке о питании. По данным экспериментальных исследований, в снижении побочных эффектов токсикантов высокая эффективность отмечена у растительных флавоноидов, в т.ч. кверцетина [54], ДД, включающих куркумин [22], в продуктах из морских водорослей [72, 74], а также у лимонной, яблочной, янтарной, фолиевой кислот [28], у пищевых волокон [50] и природных антиоксидантов [31]. Липоевая кислота оказалась эффективным соединением в качестве потенциального соединения для защиты от микотоксинов и в лечении микотоксикозов [61].

Поддержка нутриентами пищи (природными и наномодифицированными) функционального состояния мезенхимальных и контроль развития раковых стволовых клеток. Современные биологические исследования стволовых клеток указывают на огромный потенциал их как источника замещения поврежденных тканей в целях решения вопросов регенеративных приложений в условиях клиники. Успех этих инноваций во многом будет зависеть от методологической базы исследований потенциальных свойств стволовых клеток [5, 20, 30, 56, 64, 65].

Тканевой гомеостаз, регенерация и репарация сопровождаются кооперативным взаимодействием между вновь возникающими паренхиматозными клетками из недифференцированных предшественников. Мультипотентные стромальные прогениторные клетки, известные как мезенхимальные стволовые клетки (МСК), относятся к промежуточным тканеспецифическим СК [69].

Отвечая на вопрос об особенностях ускоренного старения мезенхимальных стволовых клеток, необходимо отметить следующее. Подобно соматическим клеткам, стволовые клетки постоянно подвержены различным влияниям (активных форм кислорода /АФК/, биотоксинов, губительному действию химических агентов или физических стресс-факторов), которые действуют часто совместно, приводя к биологическому старению ряда клеток, или провоцируют клеточную гибель — апоптоз, а также способствуют риску развития неконтролируемой клеточной трансформации [33, 47]. В этом контексте стволовые клетки склонны к усиленному восстановлению численности клеточного пула, либо используют механизмы защиты, которые позволяют им эффективно

достоверные различия
и физической

новый шаг в дальнейшем
Специалисты по питанию
и стран высказыва-
становится всё более не-
веществам (нутриентам).
системам организма,
способность, способству-
снижается антиоксидан-
воздействия таких
кислоты, канцерогены.

которые представле-
сырья эссенциальными
и усвояемость которых
и элиминации токсикан-
ДД является новой
экспериментальных
эффективность от-
включая куркумин
яблочной, янтар-
антиоксидантов [31].
потенциального со-
[61].

номодифицирован-
и контроль раз-
биологические исследования
источника замещения по-
приложений в услови-
методологической базы
30, 56, 64, 65].

кооперативным
клетками из недиф-
прогениторные
относятся к промежу-

мезенхимальных ство-
клеткам, ство-
активных форм кислоро-
агентов или физических
к биологическому
апоптоз, а также способ-
формации [33, 47]. В этом
численности кле-
позволяют им эффективно

участвовать в восстановлении чрезмерных повреждений. Важная роль отводится редокс-сигнализации в процессе старения мезенхимальных СК, однако механизмы индукции их преждевременного старения в условиях окислительного стресса остаются малоисследованными.

Опухоль-ассоциированные провоспалительные события тесно связаны с ролью мезенхимальных и раковых СК в развитии злокачественных новообразований. Оказалось, что опухоль может активно развиваться только тогда, когда в ней присутствуют раковые СК, которые отличаются способностью к обсеменению ткани бластом практически всех типов. Присутствие в них большого количества белков-транспортеров (удаляющих токсические вещества из клеток) обуславливает формирование устойчивости опухоли к действию широкого спектра противоопухолевых препаратов и возникновение состояния множественной лекарственной устойчивости. Такая клетка приобретает способность к миграции, формированию метастазов и развитию рецидивов [57].

Хорошо изучены биологические эффекты АФК и биологические механизмы регуляции уровней АФК в опухолевых клетках, однако мало известно об этих событиях в раковых стволовых клетках [27]. Поэтому анализ данных о регуляции уровней генерации АФК в опухолевых и раковых стволовых клетках представляет потенциальный терапевтический подтекст изучения влияний редокс-ассоциированных событий, обусловленных альтеративным действием ксенобиотиков на раковые СК.

Обширные исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что большинство хронических неинфекционных заболеваний, включая злокачественные новообразования, диабет, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и легочные заболевания, опосредуются через возникновение и развитие хронического вялотекущего воспаления низких градаций [4]. Поэтому контроль хронических воспалительных событий имеет принципиальное значение в ограничении, предотвращении и даже терапии хронических неинфекционных заболеваний человека, включая опухолевые процессы. Многие нутриенты пищи (фруктов, овощей, бобовых, а также продуктов традиционной китайской и аюрведической медицины) способствуют подавлению провоспалительной сигнальной трансдукции в клетке, однако их низкая биодоступность ограничивает эффективное использование природных биосоединений в профилактике и лечении болезней человека. Сегодня, благодаря потенциалу нанобиотехнологий, удастся восполнить этот пробел, и многие нутриенты после упаковки в составе наночастиц-переносчиков доказывают свою потенциальную полезность при их использовании в таких медицинских направлениях, как нанохимиопрофилактика и нанохимиотерапия [66, 67].

Эти и другие важные особенности молекулярных механизмов регуляции функционального состояния мезенхимальных и раковых СК нутриентами пищи, а также вопросы алиментарной антиоксидантной защиты и гепатопротекции от ксенобиотиков в профилактике мультифакториальных заболеваний человека представлены в данной монографии.

В целом такое сравнительно новое направление нутрициологии, как алиментарная антиоксидантная защита и гепатопротекция от ксенобиотиков, находится на этапе своего научного становления и развития. Поэтому, чтобы ответить на вопрос — располагает ли человеческий организм способностью в какой-то степени нейтрализовать вредные влияния ксенобиотиков, а также наметить лечебно-профилактическую стратегию и тактику мероприятий по защите от агрессии токсикантов, необходимо в дальнейшем провести подробный анализ биохимических механизмов гепатотоксичности ксенобиотиков и рассмотреть молекулярную основу их цитотоксичного действия. Важно также

обобщить современные механизмы детоксикации агрессивного действия токсикантов природными продуктами питания растительного происхождения с целью научного обоснования принципов алиментарной профилактики хронических воспалительных неинфекционных заболеваний в условиях многокомпонентного загрязнения окружающей среды.

ого действия токсикантов
дения с целью научного
ических воспалительных
ого загрязнения окружаю-

Часть 1

Токсическое действие ксенобиотиков: роль нарушений регуляции активации /подавления процессов стресса эндоплазматического ретикулума и анфолдинга белков в развитии гепатотоксичности. Ацетаминофен-индуцированное повреждение печени и его модуляция биоактивными соединениями растительного происхождения

Глава 1

Механизмы гепатотоксичности ксенобиотиков

Печень играет важную роль в биотрансформации и клиренсе многих химических веществ и поэтому отличается высокой чувствительностью к токсическим влияниям ксенобиотиков (пестицидов, токсинов, поллютантов), а также к лекарственным соединениям и к окислительному стрессу [80]. Печень также является органом, высокочувствительным к кислородному голоданию, и может страдать при действии соединений, снижающих печеночный кровоток. Некоторые лекарственные вещества (при передозировке /при приёме в терапевтических дозах), а также химические соединения (растворители, лабораторные реагенты и ряд других) и даже растительные препараты в т.ч. некоторые компоненты биодобавок, могут вызывать поражения печени.

Вещества, вызывающие повреждения печеночной ткани, принято называть гепатотоксическими (гепатотоксикантами) [37]. Существует большая группа химических веществ, используемых в промышленности или сельском хозяйстве либо образующихся в процессе производственных операций, которые относят к гепатотоксическим ядам.

Функциональной единицей печени является ацинус, состоящий из трёх концентрических зон гепатоцитов, расположенных вокруг портальной триады (терминальная ветвь воротной вены, печеночная артериола и желчный проток). Гепатоциты зоны 1 наиболее близкие к портальной триаде, более устойчивы к повреждению. Гепатоциты зоны 3, наиболее отдаленные от портальной триады, получают меньшее количество питательных веществ и особенно восприимчивы к ишемическому токсическому повреждению [56].

Процессы первой фазы метаболизма ксенобиотиков непосредственно контролируются микросомальной монооксигеназной системой; основным компонентом контроля — цитохром P450 — определяет функционирование всей системы метаболизма ксенобиотиков [1, 72]. Цитохром P450 представлен набором белков, близких по строению, но разных по субстратной специфичности. Сегодня уже идентифицировано более 100 сегментов цитохрома P450 [72, 85]. Многие ксенобиотики, первично нетоксичные для печени, в процессе биотрансформации в организме способны превращаться в токсические метаболиты [2, 85].

Благодаря реакциям второй фазы, происходит конъюгация образовавшихся метаболитов с глюкуроновой, уксусной кислотой и глутатионом, что приводит к повышению их водорастворимости и облегчает выведение почками. Конъюгирование метаболитов предотвращает дальнейшее повреждение печени, так как большинство конъюгатов являются биологически инертными веществами [49, 70]. Химические соединения, имеющие кривую зависимости «доза — эффект», обладают хорошо изученными механизмами гепатотоксического действия, такими как прямое повреждение гепатоцитов либо блокада тех или иных метаболических процессов в печени [74, 107, 109].

Типичным примером прямой гепатотоксичности является гепатотоксичность ацетаминофена (парацетамола) при передозировке, связанная с насыщением его обычного пути метаболизма (имеющего ограниченную пропускную способность) и включением альтернативного пути биотрансформации ацетаминофена, при котором образуется токсический высокореактивный нуклеофильный метаболит. При этом само по себе

КСЕНОБИОТИКОВ

енсе многих химических
стью к токсическим влия-
также к лекарственным
является органом, высо-
ать при действии соеди-
ственные вещества (при
химические соединения
астительные препараты,
жения печени.

принято называть гепа-
я группа химических ве-
стве либо образующихся
атотоксическим ядам.

стоящий из трёх концен-
триады (терминальная
ток). Гепатоциты зоны 1,
вреждению. Гепатоциты
ют меньшее количество
скому токсическому по-

редственно контролиру-
компонент контроля —
ы метаболизма ксеноби-
лизких по строению, но
цировано более 100 сег-
ю нетоксичные для пече-
вращаться в токсические

образовавшихся мета-
приводит к повышению
рирование метаболитов
шинство конъюгатов яв-
ские соединения, имею-
изученными механизма-
дение гепатоцитов либо
107, 109].

епатотоксичность ацета-
снением его обычного
способность) и включени-
при котором образует-
При этом само по себе

включение альтернативного пути биотрансформации ацетаминофена еще не приводит к повреждению печени. К прямому повреждению гепатоцитов ведет накопление токсического метаболита ацетаминофена в таких количествах, при которых он не может быть эффективно обезврежен путем связывания с глутатионом (GSH) [70].

GSH восстанавливает любую дисульфидную связь (S—S), образующуюся между цистеинами цитозольных белков. При этом восстановленная форма глутатиона превращается в окисленную (GSSG). Восстанавливается окисленный глутатион под действием фермента глутатионредуктазы, который постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при окислительном стрессе. Отношение восстановленный / окисленный глутатион является одним из важнейших параметров, который показывает уровень внутриклеточной токсичности (уровень окислительного стресса) [56].

Известно, что многие лекарственные препараты подвержены метаболизму в печени. Этот обмен может существенно различаться у разных людей из-за генетических различий в активности ферментов биотрансформации лекарств, наличия дефектов в защитных механизмах, что увеличивает чувствительность к токсическим метаболитам, продуктам конъюгации метаболитов с белками и другим макромолекулам [4, 113].

Повреждения печени ксенобиотиками весьма многообразны и могут быть острыми и хроническими. Острое повреждение печени классифицируется как цитотоксическое, холестатическое и смешанное. Хроническое повреждение печени проявляется хроническим гепатитом, стеатозом, фосфолипидозом, веноокклюзивной болезнью и другими болезнями [27, 51, 73, 118].

Механизм влияния ксенобиотиков на нарушение функции печени проявляется индукцией метаболизирующих ферментов [91]. Хотя индукция метаболизирующих ферментов направлена на быстрее удаление чужеродного соединения из организма, длительное повышение активности ферментов нарушает обмен стероидных гормонов, витаминов (особенно ретинола и холекальциферола). Стимуляция синтеза гема может провоцировать гипербилирубинемия [13] и развитие порфирии [6, 18].

Известны два основных механизма гибели гепатоцитов — некроз и апоптоз [4, 32]. Основными этапами некроза являются: набухание клетки, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов клетками воспаления. *In vivo* некротическая гибель клетки сопровождается существенными повреждениями тканей и развитием воспалительного процесса. Непосредственными причинами некроза являются окислительный стресс и пероксидация липидов, связывание токсических метаболитов ксенобиотиков с биологически важными макромолекулами, повреждение митохондрий и нарушение продукции энергии, разрушение цитоскелета, массивный выход кальция и других факторов [39].

Апоптоз представляет собой генетически запрограммированную гибель клетки, при которой клетка сама активно способствует своей гибели [4, 38]. Этот процесс запускается через специальные рецепторы смерти на клеточной поверхности (рецепторным путем) и ведет к активации ферментативных каскадов и ряда регуляторных белков, которые останавливают митотическую клеточную активность (p53), вызывают фрагментацию ДНК (эндонуклеазы), деградацию белков (каскад протеолитических ферментов со специфичностью к определенным протеинам), нарушают связь клетки с неклеточным матриксом и т.д. Одним из ранних проявлений апоптоза является снижение величины электрохимического потенциала митохондриальной мембраны и повышение продукции активных форм кислорода (ROS) [54]. Морфологически апоптоз характеризуется образованием мембранных пузырей, агрегацией хроматина вблизи ядерной мембраны,

конденсацией структур (сжатием клетки), фрагментацией клетки с образованием апоптотических телец и последующим их фагоцитозом. В отличие от некроза, при апоптозе не возникает выраженного воспалительного ответа [58].

Традиционно считалось, что некроз инициируется нефизиологическими факторами, а апоптоз — преимущественно физиологическими. Однако исследования последних лет показывают, что различия между апоптотическим и некротическим сценарием клеточной гибели не столь очевидны, как это представлялось ранее. Одни и те же факторы могут стимулировать оба процесса, как это доказано в отношении радикальных форм кислорода и азота [39]. Гепатотоксины способны вызывать гибель клеток как по механизму некроза, так и нефизиологического ускоренного апоптоза [23]. Оба механизма лежат в основе токсического действия парацетамола, тетрахлорметана и других гепатотоксинов, а соотношение между ними определяется дозой гепатотоксического соединения, применением протективных веществ и другими факторами [54].

Каким образом ксенобиотики включают механизм апоптоза, предстоит еще выяснить. Возможно, решающее значение принадлежит рецептор-независимому механизму, который запускается неспецифическими факторами — оксидом азота, ROS и т.д., молекулами, способными повреждать макромолекулы и без апоптоза [38, 54]. Важная роль оксида азота подтверждается не только увеличением его образования после введения гепатотоксинов [24], но и протективной активностью ингибитора синтеза оксида азота — амингуанидина — при повреждении печени тетрахлорметаном или парацетамолом [25].

Сам по себе оксид азота, особенно после взаимодействия с сульфоксидным радикалом и превращения в пероксинитрит, является реакционноспособным соединением, и его неконтролируемое увеличение оказывает мощное повреждающее действие на биологические структуры, вызывая их некротизирование и инициацию апоптоза [24, 25].

Этанол инициирует апоптоз и ROS [54]. Предполагается, что способность этанола вызывать апоптоз клеток HepG2 связана с окислительным стрессом. ROS могут появляться как побочный продукт каталитического цикла реакций, катализируемых цитохромом P450, синтетазой оксида азота, НАДФН-редуктазой, диафоразой и другими ферментами, либо вследствие участия семихинонных метаболитов ксенобиотиков в реакциях одноэлектронного переноса с кислородом [54], либо в результате активации митохондриальных цитохромоксидаз, являющихся мощными продуцентами ROS [38].

Еще один механизм токсического действия ксенобиотиков связан с образованием реакционноспособных метаболитов. Многие ферментные системы способны превращать молекулу токсина в активные ацетилирующие, алкилирующие либо арилирующие метаболиты, которые ковалентно связываются с критическими для гепатоцита макромолекулами [30, 68]. Так, цитохром-P450-зависимое окисление ксенобиотиков (типа бромбензола или парацетамола) ведет к образованию электрофильных интермедиатов, способных образовывать ковалентные аддукты с тиолсодержащими мембранными белками, регулирующими гомеостаз кальция. Возрастание содержания внутриклеточного кальция может стать причиной гибели печеночных клеток.

Наряду с цитохромом P450, другие ферменты также способны генерировать гепатотоксические метаболиты. В частности, алкогольдегидрогеназа катализирует окисление аллилового спирта в токсический метаболит — ненасыщенный альдегид акролеин, который вызывает окислительный стресс, обуславливая истощение восстановленного глутатиона и блокируя сульфгидрильные группы белков [56].

Одной из причин гепатотоксичности некоторых лекарств является полиморфизм генов ферментов, обеспечивающих их метаболизм. В число этих ферментов входят семейства цитохрома P450 (CYP), глутатион-S-трансферазы (GST), N-ацетилтрансферазы (NAT) и другие [3, 5].

В последнее время в качестве возможной причины токсического поражения печени изучается гиперпродукция провоспалительных цитокинов [55, 67]. Показана их роль в развитии стеатоза, гепатита различной этиологии: вирусного, аутоиммунного, септического, а также вызванного действиями ксенобиотиков, в том числе медикаментов и алкоголя, в процессах фиброобразования в печеночной ткани [20, 41, 108]. Развитие окислительного стресса, стимулированного активацией ферментов системы цитохромов P450, усиливает синтез в печени провоспалительных цитокинов. Существует мнение, что на гепатотоксичность препаратов существенное влияние оказывает индивидуальный воспалительный статус. Наиболее значительными в развитии заболеваний печени являются провоспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8) [20].

Отмечено влияние некоторых видов полиморфизма генов цитокинов, влияющих на уровень их синтеза и ассоциированных с печеночной патологией. Полиморфизм генов TNF и IL-1 β оказывает существенное влияние этих цитокинов и на развитие патологии печени токсического генеза [3, 55]. Выявлено влияние курения на развитие фиброгенеза и рака печени [57, 106], что может быть связано не только с действием канцерогенов табачного дыма, но также с повышением уровней маркеров воспаления.

Наиболее значимой мишенью гепатотоксического действия ксенобиотиков являются цитохромы. Их дисфункция сопряжена с нарушением энергетического обмена и внутриклеточным окислительным стрессом с последующим образованием избыточных количеств ROS и пероксинитрита [24, 54]. Индукция цитохромов P450, в частности CYP2E1, также способствует развитию окислительного стресса и повреждению гепатоцитов [56, 98].

Нарушение функции печеночных клеток приводит к накоплению желчных кислот, что усугубляет стресс и цитотоксический ответ.

Повреждение печеночных клеток эндотоксинами кишечника или их комбинациями активизирует также купферовские клетки и вызывает приток в печень нейтрофилов [56]. В определенных условиях эти воспалительные клетки вызывают дополнительное поражение печени. Повреждение и гибель клеток печени определяется не только природой и дозой ксенобиотика, но также такими факторами, как индивидуальный генетический профиль (в частности, полиморфизм генов ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, и цитотоксинов), антиоксидантный статус и способность к регенерации [3].