

DOI: 10.26693/jmbs03.03.214

УДК 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

Стеценко С. О., Бондарева А. В.

## СУЧАСНІ БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ СИСТЕМИ ЗНЕШКОДЖЕННЯ КСЕНОБІОТИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Харківський державний медичний університет, Харків, Україна

Bondareva.alla@i.ua

Метою роботи було узагальнити дані сучасних поглядів на біохімічні аспекти системи знешкодження ксенобіотиків. Біотрансформація ксенобіотиків є складним багатостадійним процесом за участі цілого ряду речовин, перш за все, ензимів. У літературі є повідомлення про те, що активність ензимів визначається генетичними особливостями організму, залежить від статі та віку, наявності індукторів або інгібіторів, характеру харчування. З іншого боку доводиться їх низька селективність внаслідок значної кількості синтезованих ксенобіотиків, різноманітних до того ж за наявністю функціональних груп, широким діапазоном молекулярних мас, структурною організацією тощо. Посилення біосинтезу ензимів відбувається звичайно при надходженні ксенобіотиків до організму.

Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури щодо особливостей трьох фаз біотрансформації ксенобіотиків: активації, нейтралізації та виведення з організму. Сполучена дія перших двох фаз звичайно призводить до підвищення гідрофільності та зниження активності й токсичності ксенобіотиків.

Поглиблене розуміння біохімічних механізмів знешкодження ксенобіотиків дозволить узагальнити уявлення про процес знешкодження ксенобіотиків. Наведені вище теоретичні узагальнення та наукові підходи слід враховувати при вивченні біохімічних механізмів порушень процесів знешкодження ксенобіотиків та розробленні засобів їх корекції.

**Ключові слова:** ксенобіотики, детоксикація, активація, нейтралізація, екскреція.

**Зв'язок з науковими планами, роботами, темами.** Робота є фрагментом НДР ХНМУ «Біохімічні механізми розвитку дисметаболических процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

**Вступ.** До розповсюджених на даний час факторів довкілля, здатних проявляти негативний вплив на організм, відносяться чужорідні хімічні речовини, які звичайно розглядають під терміном

«ксенобіотики» (КБ). Доведено, що більшість КБ не чинять прямого біологічного ефекту внаслідок їх попередньої біотрансформації (метаболізму) [5, 7, 14]. Процес біотрансформації ґрунтується, в основному, на знешкодженні КБ, внаслідок чого його розглядають як один із захисно-приспосувальних механізмів. Порушення біохімічних механізмів знешкодження КБ є однією з причин розбалансування гомеостазу та розвитку патологічних процесів.

*Мета дослідження* – узагальнити дані сучасних поглядів на біохімічні аспекти системи знешкодження ксенобіотиків.

Біотрансформація КБ є складним багатостадійним процесом за участі цілого ряду речовин, перш за все, ензимів [5, 14]. У літературі є повідомлення про те, що активність ензимів визначається генетичними особливостями організму, залежить від статі та віку, наявності індукторів або інгібіторів, характеру харчування [1, 10]. З іншого боку доводиться їх низька селективність внаслідок значної кількості синтезованих КБ, різноманітних до того ж за наявністю функціональних груп, широким діапазоном молекулярних мас, структурною організацією тощо. Посилення біосинтезу ензимів відбувається звичайно при надходженні КБ до організму [7].

До недоліків системи знешкодження КБ у науковій літературі відносять, по-перше, її реалізацію по відношенню до будь-яких молекул, у тому числі й життєво необхідних для організму (медіаторів, гормонів, метаболітів та ін.) [16, 23, 25]. По-друге, у деяких випадках метаболіти КБ становляться, навпаки, більш токсичними сполуками, а також й такими, що можуть змінити характер токсичної дії або ініціювати інший токсичний процес. Останнє є вагомим фактором ризику хімічного пошкодження важливих біомолекул, зокрема, білків і нуклеїнових кислот, з втратою їх функціонального призначення.

У процесі знешкодження КБ розрізняють три фази: активації, нейтралізації та виведення з організму. Сполучена дія перших двох фаз звичайно призводить до підвищення гідрофільності та зниження активності й токсичності КБ [5, 7].

Перша фаза ґрунтується переважно на окислювальних перетвореннях за участі ензимів родин цитохрому Р-450, флавінзалежної монооксигенази, алкогольдегідрогенази, альдегіддегідрогенази, простагландинсинтетази. Також у цій фазі можуть відбуватися й реакції гідролізу за участі арилестераз, карбоксилестераз [5, 7]. Основні функції ензимів першої фази спрямовані на приєднання до КБ гідрофільних груп, що робить їх, з одного боку, більш розчинними у воді, а з іншого боку, утворений проміжний метаболіт може бути більш реакційноздатним і токсичним [23]. Посилення полярності КБ зменшує їх ліпофільність і значно підсилює можливість більш легкої екскреції.

Найбільш важливою ланкою у першій фазі знешкодження КБ є монооксигеназна система (МОС), яка локалізована у мембранах ендоплазматичного ретикулула (ЕПР) і представлена цитохромами Р450 і  $b_5$ , НАДФН- і НАДН-редуктазами. Загальною властивістю субстратів МОС є їх гідрофобність. У літературі виокремлюються характерні особливості МОС: індукування багатьма екзо- та ендогенними сполуками, органна і тканинна специфічність, вигода та індивідуальна варіабельність, локалізація на головних шляхах надходження КБ до організму (шлунково-кишковий тракт, печінка, легені), різноманітність шляхів перетворень КБ (реакції гідроксилювання, окислення, відновлення, дезамінування, десульфатації, пероксидації та ін.) [5]. Серед недоліків МОС звичайно відмічаються: відсутність у багатьох життєво важливих органах (наприклад, у головному мозку та нирках), низький рівень захисту організму при надходженні через слизуваті, рани, ін'єкції, а також токсифікація ряду речовин [4].

Слід відзначити існування позамікросомних реакцій першої фази знешкодження КБ, наприклад, перетворення етанолу за дії алкоголь- і альдегіддегідрогеназ, окислення пуринів за дії ксантиноксидази, окислення амінів за дії моно- та діамінооксидаз, гідроліз вуглеводів і серцевих глікозидів за дії глікозидаз та інших, локалізованих переважно у гіалоплазмі та лізосомах, рідше – у мітохондріях [9].

Провідне місце у першій фазі знешкодження КБ займає система цитохрому Р-450 (СYP) – група гемовмісних ензимів, що функціонують в комплексі з відповідними редуктазами, локалізованими в мембранах ЕПР, та беруть участь у метаболізмі екзогенних та ендогенних (стероїдів, жовчних кислот, жирних кислот, ейкозаноїдів, біогенних амінів) сполук. Цитохром Р-450 виявлений в кишечнику, нирках, легенях, головному мозку, шкірі, плаценті, міокарді, шлунково-кишковому тракті, але найбільша його кількість знаходиться в печінці [6, 24]. Основним типом реакцій, що каталізуються монооксигеназами або різновидами цитохрому Р-450, є

окисно-відновне гідроксилювання. Слід уточнити, що у мікросомній мембрані локалізовані дві системи ензимів, що окислюють НАДФН<sub>2</sub> та НАДН<sub>2</sub>. НАДФН-залежна система діє з цитохромом Р-450 як кінцевою ланкою, НАДН-система – з цитохромом  $b_5$  як акцептором електронів [14].450P45

Цитохром  $b_5$  може брати участь у процесах гідроксилювання, виконуючи роль донора електронів для цитохрому Р-450 [3]. Для цитохрому  $b_5$  доведено існування ізоформ, які поділяють на дві групи – розчинні (локалізовані в еритроцитах і цитозолі) та мембранозв'язані (локалізовані в мітохондріях і мікросомах) [3]. У літературі розглядаються випадки щодо неоднозначного впливу цитохрому  $b_5$  на ферменти МОС [30]. Наприклад, стимулювальний вплив на ізоформи цитохрому Р450 може реалізуватись шляхом:

1) прямого передавання електрону в монооксигеназній реакції без участі НАДФН-цитохром Р450-редуктази;

2) взаємодії цитохрому  $b_5$  з цитохромом Р450, утворення комплексу двох гемовмісних білків і наступного перенесення двох електронів від НАДФН-цитохром Р450-редуктази (цей механізм впливу збільшує швидкість утворення активного кисню та усуває необхідність повторної взаємодії цитохрому Р450 та НАДФН-цитохром Р450-редуктази);

3) захисної дії цитохрому  $b_5$  на молекули термінальної оксигенази, не пов'язаної з реакціями окисно-відновного циклу, що попереджує її руйнування. Науковими дослідженнями встановлено, що у присутності цитохрому  $b_5$  швидкість метаболізму деяких КБ може збільшуватись, у різних видів цитохром  $b_5$  може стати незамінним компонентом для окислення КБ або чинити стимулювальний вплив, за наявності цитохрому  $b_5$  може змінюватись спектр метаболітів при біотрансформації КБ однією й тією ж ізоформою цитохрому Р450 [29].

Негативним ефектом знешкодження КБ цитохром Р450-залежною МОС є можливість генерації вільних радикалів та активних метаболітів, здатних інтенсифікувати процеси ліпопероксидації у клітинних мембранах з наступним порушенням їх структури та функцій [14, 23, 25]. У свою чергу, руйнування клітинних мембран може призвести до інактивації цитохрому Р450 як найбільш чутливого елементу МОС.

Система цитохрому Р450, ймовірно, є найбільш чисельною мультигенною родиною із відомих на сьогодні. Переважна більшість цитохромів Р450 належить до мікросомного класу та знаходиться у мембранах ЕПР. Ці ферменти синтезуються на мембранозв'язаних полірибосомах і включаються у ліпідний бішар через системи впізнання [7, 20]. Наявність значного числа ізоформ

цитохрому P450 ставить перед дослідниками питання щодо їх раціональної систематизації. Остання, як правило, ґрунтується на спільності походження генів, ідентичності амінокислотного складу. Так ізоформи з ідентичністю більше 40 % об'єднуються в родини, а з ідентичністю амінокислотного складу більше 55 % – у підродини [20]. Для багатьох цитохромів P450 відомі високо специфічні субстрати, але однією з їх особливостей є здатність до перетворення різноманітного спектра субстратів. Тому ізоформи цитохрому P450 перетинаються за своєю субстратною специфічністю, а за даними деяких авторів [12] – високо специфічні субстрати можуть навіть піддаватися метаболізму багатьма з них. Поряд із селективними субстратами також є такі, що метаболізуються за умов дії багатьох форм цитохрому P450 [5, 12].

У результаті досліджень, пов'язаних із розшифруванням нуклеотидної послідовності геному людини, ідентифіковано близько 57 індивідуальних форм цитохрому P450. Суперродина генів, що кодують різні ізоформи цитохрому P450, представлена генами, характерними для різних хромосом. Згідно номенклатури назва гена складається з:

- 1) префіксу CYP;
- 2) номеру (римська або арабська цифра), що позначає родину;
- 3) букви, що позначає підродину;
- 4) арабської цифри, що відповідає тій або іншій ізоформі [284].

Для деяких ізоформ цитохрому P450 характерна видова специфічність (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1). Наприклад, CYP1B1 людини каталізує реакцію о-деетилування етоксирезорфіну, тоді як ізоформа мишей є неактивною по відношенню до цієї реакції. Також значні відмінності існують для CYP1A2 людини і CYP1A2 щурів по відношенню до варфаринмонооксигеназної активності, що пов'язують з відмінностями в їх амінокислотному складі [18].

Раніше передбачалось, що КБ безпосередньо є факторами регуляції свого метаболізму, але у подальшому було обґрунтовано генетичні механізми процесу індукування [10].

За механізмом дії на мікросомні монооксигенази розрізняють наступні групи:

- 1) інгібітори прямої дії;
- 2) зворотні інгібітори непрямої дії через вплив на мікросомні ензими з утворенням проміжних продуктів свого метаболізму, що формують комплекс з цитохромом P450;
- 3) інгібітори, що руйнують цитохром P450;
- 4) інгібітори, що гальмують синтез і/або прискорюють розпад цитохрому P450 [8].

Стан першої фази знешкодження КБ дуже широко оцінюється за фармакокінетикою тестових

лікарських препаратів – субстратів конкретних ізоформ ензимів, або за вмістом їх метаболітів. Такий підхід дозволяє отримати уявлення щодо внеску поліморфізму генів, що кодують ензими знешкодження КБ, але при цьому науковці [2] звертають увагу на існування недоліків у методі фенотипування: необхідність одноразового прийому тестових ліків, додатковий модифікуючий вплив віку, характеру харчування, шкідливих звичок, неможливість використання у разі значних популяційних досліджень.

Міжвидові, внутрішньотканинні та індивідуальні відмінності у швидкості знешкодження КБ дозволяють виокремити популяційні групи залежно від активності ензимів цього процесу: екстенсивні метаболізатори – середньостатистична швидкість знешкодження КБ (характерна для більшості населення, а також видів та популяцій тварин); повільні метаболізатори – знижена швидкість знешкодження КБ за рахунок відсутності ензиму або синтезу «дефектного» ензиму наслідком чого є зниження ензимної активності або її відсутність; у цьому випадку КБ накопичуються в організмі у досить високих концентраціях, що може спровокувати розвиток негативних ефектів; швидкі метаболізатори – збільшення швидкості знешкодження КБ.

**Заключення.** Друга фаза знешкодження КБ, фаза кон'югації, також спрямована на підвищення гідрофільності та зниження токсичності КБ за рахунок дії в основному ензимів класу трансфераз: глутатіонтрансферази, УДФ-глюкуронілтрансферази, ариламін-N-ацетилтрансферази, сульфотрансферази, ацетилтрансферази, метилтрансферази. Хімічна модифікація ліпофільних КБ ферментами другої фази збільшує їх гідрофільні властивості, що сприяє швидкій екскреції. Серед особливостей дії цих ензимів у літературі відмічаються наступні: наявність практично у всіх клітинах; функціонування на тлі різних шляхів надходження КБ до організму; забезпечення або завершення, а іноді й виправлення, помилок першої фази [4]. Виявлено також, що ензими другої фази у деяких випадках можуть токсифікувати КБ, але це відбувається значно рідше, ніж при роботі системи цитохрому P450 [4-5]. Важливим є той факт, що значна частина реакцій кон'югації відбувається на мембранах ЕПР, безпосередньо у місцях утворення високореактивних метаболітів у процесі функціонування мікросомних монооксигеназ. Це дозволяє звести при певних рівнях до мінімуму токсичну дію продуктів біотрансформації. Найбільше значення відводиться трьом типам кон'югації: з глутатіоном, глюкуроновою кислотою та сульфатами. Останні становлять основу біохімічних механізмів другої фази знешкодження КБ, а утворення типу кон'югатів залежить від їх дози [17].

Глутатіонтрансферази (GST) – забезпечують кон'югацію з відновленим глутатіоном за двома можливими варіантами: шляхом приєднання всієї молекули глутатіону до субстрату (алкени, епоксиди); шляхом нуклеофільного заміщення по електрофільним атомам карбону, нітрогену, сірки, фосфору (галоген- і нітроалкани, тринітрогліцерин, дисульфіді та ін.). У подальшому глутатіонові кон'югати перетворюються на меркаптурові кислоти або меркаптани. GST – це мультигенна родина відповідних ферментів [4]. Синтез GST контролюється генами, що містяться на різних хромосомах, для кожного з них описаний ряд поліморфних варіантів, які впливають на функціональну активність ензимів. У свою чергу, поліморфізм ензимів родини GST визначає індивідуальну чутливість організму до дії КБ. У людини родина GST представлена 16 білками, що експресуються у цитозолі та 6 білками мембран мітохондрій й ЕПП. На даний час описано декілька класів цитозольних GST, зокрема, GST A, GST M, GST P, GST T. Розподіл на класи відбувається, як правило, за ступенем гомології амінокислотних послідовностей ензимів та їх імунореактивності. Слід відзначити, що GST відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до ліпопероксидації та процесів, пов'язаних з окисною модифікацією білків і нуклеїнових кислот.

У реакціях кон'югації з глюкуроновою кислотою по аміногрупі, спиртовому та фенольному гідроксилам, тіольній та карбоксильній групам бере участь УДФ-глюкуронілтрансфераза (UGT), локалізована в основному в ЕПП. UGT також представлена родиною ензимів, які розподіляються на підродини – UGT1 та UGT2. У людини описано 16 ізоформ UGT, активність яких найбільш виражена в печінці, легенях, нирках, кишечнику [27]. У деяких випадках кон'югація з глюкуроновою кислотою може призвести до утворення активних глюкуронідів гідроксамових і карбонових кислот, що лежить в основі канцерогенної дії ариламінів.

Згідно літературних даних, у людини ідентифіковано близько 10 ізоформ сульфотрансфераз, які беруть участь у реакціях сульфатації. Приєднання сірчаної кислоти до субстратів, що знешкоджуються (фенольні сполуки, аліфатичні та ароматичні спирти, ароматичні та гетероциклічні аміни тощо), супроводжується підвищенням гідрофільності та посиленням виведення отриманих продуктів з організму. Крім того, дані ряду робіт свідчать про випадки метаболічної активації похідних ароматичних амінів та гідроксиамінів, бензилового та алілового спиртів [19].

У нейтралізації КБ значну роль відіграють ариламін-N-ацетилтрансферази (NAT), які каталізують переніс ацетильної групи з ацетил-КоА на кінцевий

атом нітрогену арилгідразинів та ариламінновмісних речовин. За умов такої реакції відбувається біотрансформація ароматичних і гетероциклічних амінів, що мають гідрозгрупу та перетворюються на аміди або гідрази [22]. Відомо існування трьох генів NAT у людини, один з яких є псевдогеном. Два гени NAT1 та NAT2 містяться на одній хромосомі та кодують відповідно NAT1 та NAT2. NAT експресуються переважно у гепатоцитах, але виявляються також у клітинах нирок, легень, кишечника. Деякі автори [26] відмічають, що NAT2 має менш виразну специфічність і метаболізує широкий спектр речовин, тому привертає більшу увагу дослідників. Проміжний етап детоксикації здійснюють також епоксидгідролази шляхом приєднання до утворених цитохромом P450 епоксидам води та утворення трансгідродіолів, які у подальшому за дії інших ензимів перетворюються на кон'югати з глюкуроною кислотою та глутатіоном. Розрізняють два типи епоксидгідролаз, локалізованих переважно у печінці, мікросомні та цитозольні.

Окремо слід підкреслити, що ферменти другої фази відіграють важливу роль не тільки у знешкодженні КБ, а також в ендogenous метаболізмі. Наприклад GST активно беруть участь в знешкодженні токсичних продуктів ліпопероксидації, перетворенні ейкозаноїдів; UGT – в знешкодженні білірубину, метаболізмі стероїдів, жовчних кислот; сульфотрансферази – в метаболізмі деяких мукопротеїнів і гліколіпідів; ацетилтрансферази – в перетворенні гексозамінів; метилтрансферази – в синтезі креатину, холіну, тиміну, адреналіну тощо [4].

Узагальнення інформації щодо роботи ферментів першої та другої фаз знешкодження КБ дозволяє виділити їх загальні властивості: низьку субстратну специфічність, що дозволяє перетворювати різні за хімічною природою сполуки; наявність ізоформ з різною та перехресною субстратною специфічністю; індукційність; можливе порушення процесів індукування ензимів обох фаз при одночасному надходженні декількох КБ різної хімічної структури, що може призвести до підвищення процесів інактивації або до збільшення токсичності КБ. Ефективність роботи системи знешкодження КБ зумовлюється індивідуальними генетичними особливостями організму, що визначають диференційну чутливість індивідів до факторів довкілля у формі компенсаторно-адаптаційних реакцій або дезадаптації. Останнє є фактором ризику виникнення мультифакторіальної патології [14]. Десинхронізація процесу знешкодження може наступити внаслідок одночасної дії різних КБ або в результаті несприятливого сполучення різних за своєю активністю ізоформ ензимів, що беруть участь у даному

процесі. У разі виникнення десинхронізації, як правило, підвищується чутливість організму до дії різних КБ [5].

У літературі наводяться наступні комбінації взаємодії першої та другої фаз: 1) КБ послідовно перетворюються на менш токсичні продукти за участі як цитохром Р450-залежних монооксигеназ, так й реакцій кон'югації; 2) КБ перетворюються на менш токсичні продукти у цитохром Р450-залежних реакціях, але їх токсичність збільшується у реакціях кон'югації; 3) КБ перетворюються на більш токсичні продукти у цитохром Р450-залежних реакціях, але їх токсичність знижується у реакціях кон'югації; 4) КБ перетворюються на більш токсичні продукти за участі як цитохром Р450-залежних монооксигеназ, так й реакцій кон'югації.

На третій фазі знешкодження КБ системи активного транспорту кон'югованих похідних забезпечують виведення з організму продуктів детоксикації через легені, нирки, шлунково-кишковий тракт [7]. КБ зі значною гідрофобністю та молекулярною масою виводяться з жовчю [4]. Існують різні механізми виведення кон'югатів з організму: шляхом АТФ-залежного іонного насоса, за участі високоспеци-

фічних транспортерів органічних аніонів (OAT) і динітрофенольних кон'югатів глутатіону (Dnp-SG ATPase), Р-глікопротеїну та ряду білків, здатних викликати множинну стійкість до КБ (MRP) [13,21]. У транспортуванні КБ через клітинні мембрани важлива роль відводиться суперродині транспортних білків, яку у науковій літературі позначають як ABC (ATP-binding cassette) [15]. До числа таких білків відноситься Р-глікопротеїн, основна роль якого ґрунтується на енергозалежному трансмембранному транспорті ряду субстратів, у тому числі КБ та їх метаболітів. Р-глікопротеїн кодується геном людини *ABCB1* (*MDR1*), належить до родини плазмомембранних білків, які кодуються *MDR* генами та діють як трансмембранна помпа, що виводить КБ з клітинних мембран та цитоплазми [13].

Представлений вище аналітичний огляд літератури щодо загальних уявлень про процес знешкодження КБ в організмі людини та тварин не претендує на повноту його охоплення. Наведені вище теоретичні узагальнення та наукові підходи слід враховувати при вивченні біохімічних механізмів порушень процесів знешкодження ксенобіотиків та розробленні засобів їх корекції.

## References

- Gerych OKh, Pentyuk OO. Vplyv perevantazhennya ratsionu zhyrnyamy na enzymatychni systemy metabolizmu u shchuriv. *Ukr biokhimichnyy zhurnal*. 2008; 80 (1): 73-82. [Ukrainian]
- Zharyn VA, Fedorovych SV, Markova AG. Polymorfizm genov byotransformatsyy ksenobyotykov. *Voennaya medyt-syna*. 2013; 3: 122-4. [Russian]
- Krzhechkovskaya VV. Membranosvyazannyi tsytokhrom V5. Rol tsytokhroma V5 v regulyatsyy aktivnosti yzoforn tsytokhroma R-450. *Krytycheskiye tekhnology. Membrany*. 2005; 2 (26): 10-22. [Russian]
- Kulynskyy VY. Obezvrezhyvanye ksenobyotykov. *Sorovskyy obrazovatelnyy zhurnal*. 1999; 1: 8-12. [Russian]
- Marchenko MM, Ketsa OV, Velyky MM. Biokhimichna transformatsiya ksenobiotyky u organizmi. *Chernivtsi: Chernivetskyy nats un-t*, 2011. 280 s. [Ukrainian]
- Padalko VY, Sevastyanova TV. Klynycheskiye aspekty funktsyonyrovanyya systemy tsytokhroma R450 mykrosom pecheny. *Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universytetu im VN Karazina*. 2005; 705 (11): 110-21. [Russian]
- Stolyar OB, Kalinina IV, Yukalo VG. *Ksenobiotyky: nakopychennya, detoksykatsiya ta vyvedennya z zhyvykh organiz-miv*. Ternopil: Vydavnytstvo TNTU im I Pulyuya, 2012. 384 s. [Ukrainian]
- Chernyak YuY, Kolesnykov SY, Chernyak EV. *Tsytoekhrom R450: osnovnye predstavlenyya, metody yssledovanyya, znachenye dlya prakticheskoy medyt-syny*. Yrkutsk: Yzd-vo YGU, 2014. 47 s. [Russian]
- Anzenbacher P, Zanger UM. Anzenbacher P. *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. Wiley-VCH, 2012. 724 p. <https://doi.org/10.1002/9783527630905>
- Abraham NG, Levere RD, Freedman ML. Effect of age on rat liver heme and drug metabolism. *Exp Gerontol*. 1985; 20: 277-84. PMID: 3841517. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(85\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0531-5565(85)90053-1)
- Amacher DE. The effects of cytochrome P450 induction by xenobiotics on endobiotic metabolism in pre-clinical safety studies. *Toxicol Mech Methods*. 2010; 20 (4): 159-66. PMID: 20218941. DOI: 10.3109/15376511003690307
- Buehler CJ, Urlacher VB. A novel P450-based biocatalyst for the selective production of chiral 2-alkanols. *Chem Commun*. 2014; 50: 4089-91. <https://doi.org/10.1039/c4cc00647j>
- Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today*. 2001; 6: 835-9. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01892-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01892-X)
- McGill MR, Du K, Weemhoff JL, Jaeschke H. Critical review of resveratrol in xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2015; 10 (86): 309-18. PMID: 26561740. PMID: PMC4710062. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.003
- Hohl M, Briand C, Grutter MG, Seeger MA. Crystal structure of a heterodimeric ABC transporter in its inward-facing conformation. *Nature Str Mol Biol*. 2012; 19: 395-402. PMID: 22447242. DOI: 10.1038/nsmb.2267

16. Danielle K, Pelkonen O, Ahokas T. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012; 44: 257-65. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.11.011>
17. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers.* 2010; 154 (2): 103-16. PMID: 20668491. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.017>
18. Juchau M, Boutelet-Bochan H, Huang Y. Cytochrome P-450-dependent biotransformation of xenobiotics in human and rodent embryonic tissues. *Drug Metab Rev.* 1998; 30 (3): 541-68. PMID: 9710705. DOI: 10.3109/03602539808996324
19. Kodama S, Negishi M. Sulfotransferase genes: regulation by nuclear receptors in response to xeno/endobiotics. *Drug Metabolism Reviews.* 2013; 45 (4): 441-9. PMID: 24025090. PMCID: PMC4049416. DOI: 10.3109/03602532.2013.835630
20. Lamb DC, Waterman MR. Unusual properties of the cytochrome P450 superfamily. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013; 368 (1612): 20120434. PMID: 23297356. PMCID: PMC3538423. doi: 10.1098/rstb.2012.0434
21. Li Z, Langhans SA. Transcriptional regulators of Na,K-ATPase subunits. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3: 66-75. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00066>
22. Meisel P. Arylamine N-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics.* 2002; 3 (3): 349-66. PMID: 12052143. DOI: 10.1517/14622416.3.3.349
23. Niwa T, Murayama N, Yamazaki H. Oxidation of endobiotics mediated by xenobiotic-metabolizing forms of human cytochrome P450. *Current Drug Metabolism.* 2016; 17 (Iss 7): 700-12. PMID: 19594405
24. Ortiz de Montellano PR. Cytochrome P450-activated prodrugs. *Future Med Chem.* 2013; 5: 213-28. PMID: 23360144. PMCID: PMC3697796. DOI: 10.4155/fmc.12.197
25. Maity S, Rajkumar A, Matai L, Bhat A, Ghosh A, Agam G, Kaur S, Bhatt NR, et al. Oxidative homeostasis regulates the response to reductive endoplasmic reticulum stress through translation control. *Cell Reports.* 2016; 16: 851-65. PMID: 27373166. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.025
26. Pande JN, Pande A, Singh SP. Acetylator status, drug metabolism and disease. *Natl Med J India.* 2003; 16 (1): 24-6. PMID: 12715953
27. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2013; 45 (6): 1121-32. PMID: 23500526. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.02.019.
28. Sekine T, Cha SH, Endou H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family. *Eur J Physiol.* 2000; 440: 337-50. PMID: 10954321. <https://doi.org/10.1007/s004240000297>
29. Samhan-Arias AK, Gutierrez-Merino C. Purified NADH-cytochrome b5 reductase is a novel superoxide anion source inhibited by apocynin: sensitivity to nitric oxide and peroxynitrite. *Free Radic Biol Med.* 2014; 73: 174-89. PMID: 24816293. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.033
30. Schenkman JB, Jansson I. The many roles of cytochrome b5. *Pharmacol Ther.* 2003; 97 (2): 139-52. PMID: 12559387. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00327-3)

УДК 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

### **СОВРЕМЕННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ (обзор литературы)**

**Стеценко С. А., Бондарева А. В.**

**Резюме.** Целью работы было обобщить данные современных представлений о биохимических аспектах системы обезвреживания ксенобиотиков. Метаболизм ксенобиотиков является сложным многостадийным процессом с участием целого ряда веществ, прежде всего, энзимов. В литературе имеются сведения о том, что активность энзимов определяется генетическими особенностями организма, зависит от пола и возраста, наличия индукторов или ингибиторов, характера питания. С другой стороны приходится их низкая селективность вследствие значительного количества синтезированных ксенобиотиков, различных по наличию функциональных групп, широким диапазонам молекулярных масс, структурной организацией. Усиление биосинтеза ферментов происходит обычно при поступлении ксенобиотиков в организм.

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы об особенностях трех фаз биотрансформации ксенобиотиков: активации, нейтрализации и выведения из организма. Взаимодействие первых двух фаз обычно приводит к повышению гидрофильности и снижения активности и токсичности ксенобиотиков.

Углубленное понимание биохимических механизмов обезвреживания ксенобиотиков позволит обобщить представление о процессе обезвреживания ксенобиотиков. Приведенные выше теоретические обобщения и научные подходы следует учитывать при изучении биохимических механизмов нарушений процессов обезвреживания ксенобиотиков и разработке средств их коррекции.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, детоксикация, активация, нейтрализация, экскреция.

UDC 577.125.33:616.36-092.9-199:543.395

**Modern Biochemical Aspects of Xenobiotic Detoxification System  
(Literature Review)**

**Stetsenko S. O., Bondareva A. V.**

**Abstract.** Foreign chemicals that are usually considered as "xenobiotics" are commonly used environmental factors, which can have a negative impact on the body. It is proved that most xenobiotics do not have a direct biological effect due to their previous biotransformation (metabolism). The process of biotransformation is based mainly on the xenobiotics detoxification, which is why it is considered to be one of the protective and adaptive mechanisms. Violation of biochemical mechanisms of xenobiotics detoxification is one of the reasons for the imbalance of homeostasis and the development of pathological processes. The process of xenobiotics detoxification consists of three phases: activation, neutralization and excretion from the body. The combined action of the first two phases usually leads to increased hydrophilicity and decreased activity and toxicity of xenobiotics.

The most important link in the first phase of xenobiotics detoxification is the monooxygenase system, which is localized in the membranes of the endoplasmic reticulum and is represented by cytochromes P450 and b5, NADH and NADH reductases. The first phase is based primarily on oxidative transformations involving enzymes of cytochrome P-450 families, flavin-dependent monooxygenase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, prostaglandin synthase. In this phase there may also occur hydrolysis reactions with the participation of arylsterase, carboxyletherase. Increasing the xenobiotics polarity decreases their lipophilicity and greatly enhances the possibility of excretion.

The second phase of xenobiotics detoxification, the conjugation phase, is also aimed at increasing hydrophilicity and reducing the toxicity of the xenobiotics due to the action of mainly enzymes of transferases class: glutathione transferase, UDP-glucuronyltransferase, arylamine-N-acetyltransferase, sulfotransferase, acetyltransferase, methyltransferase. The effectiveness of the xenobiotics detoxification system is due to the individual genetic features of the organism, which determine the differential individual's sensitivity to environmental factors in the form of compensatory-adaptive reactions.

The third phase of xenobiotics detoxification ensures the detoxification products excretion from the body through the lungs, kidneys, gastrointestinal tract. Xenobiotics with significant hydrophobicity and molecular weight are excreted with bile. There are various mechanisms for the conjugates elimination from the body: through the ATP-dependent ion pump, with the participation of highly specific transporters of organic anions and dinitrophenol conjugates of glutathione, P-glycoprotein and a number of proteins that can cause multiple resistance to xenobiotics.

The above-mentioned analytical review of literature on general ideas about the process of xenobiotics detoxification in the human body and animals does not claim to be its complete coverage. The theoretical generalizations, which are given above and scientific approaches should be taken into account when studying the biochemical mechanisms of neutralization xenobiotics processes violations and the development of means for their correction.

**Keywords:** xenobiotics, detoxification, activation, neutralization, excretion.

Стаття надійшла 17.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування