

КСЕНОРАН

Детоксикация ксенобиотиков.

Содержит комплекс коферментов системы детоксикации ксенобиотиков (биотрансформации).

Состав:

- УДФ глюконозилтрансфераза, сульфотрансфераза, ацетил-КоА-амин-N-ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза, хинон-редуктаза, цистеинконъюгирующая лиаза;
- уридинилдифосфоглюкуроновая кислота;
- глутатион;
- токоферол (витамин E);
- ретинол;
- каротин;
- пантотеновая кислота;
- тиамин;
- липоевая кислота;
- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа;
- ксантиндегидрогеназа;
- пероксидаза;
- эпоксидгидролаза;
- бутирилхолинэстераза;
- карбоксилэстераза;
- параоксоназа;
- Р-гликопротеин;
- ингибиторы аллергического ответа на ксенобиотики;
- активаторы моноцитарно-фагоцитарной системы verte;
- низкомолекулярные индукторы цитокинов;
- тимоген;
- цитохром P-450;
- супероксиддисмутаза;
- S-аденозилметионин;
- фолиевая кислота;
- витамины B2, B6 и B12;
- железа сукцинат протеин;
- микросомальная эпоксидгидролаза;
- унитиол MB;
- глицин;
- хиноноксидоредуктаза;
- NADPH-зависимый флавопротеин.

Ксенобиотики – это группа веществ, биохимические свойства которых оказывают разрушительное действие на живые организмы. Большинство ксенобиотиков – рукотворного происхождения. Это результаты хозяйственной деятельности человека (выбросы отработанных веществ и отходы производства), вещества бытовой химии и строительные материалы (синтетические красители, моющие средства, яды для борьбы с насекомыми и плесенью, пестициды и т.д.), продукция химической промышленности (лекарства, краска для волос, химические добавки, пластмассы), результаты вулканической деятельности, пожаров и техногенных катастроф (радионуклиды, диоксины) и тому подобные вещества. Попадая в окружающую человека среду, ксенобиотики накапливаются в высоких концентрациях и, соприкасаясь с организмом человека, вызывают изменения на уровне генных структур, биохимических процессов.

Ксенобиотики могут стать причиной:

- наследственных изменений;
- пониженного иммунитета;
- аллергических реакций;
- группы специфических заболеваний, вызванных токсинами ртути, свинца, кадмия и др.;
- нарушений обмена веществ;
- канцерогенеза (развитие раковых опухолей).

В организме человека существует на клеточном уровне механизм детоксикации ксенобиотиков, который снижает их токсичность в определенной степени: клеточный метаболизм связывает и частично выводит вредные вещества (в клетках происходит деактивация ксенобиотиков), но они не удаляются полностью из организма, хотя человек получает, таким образом, возможность выживать на загрязненных территориях, но приобретает неизлечимые заболевания.

В деактивации ксенобиотиков участвуют группы ферментов, а в выведении ксенобиотиков большую роль играют клетки печени и почечные каналцы. Эти системы детоксикации организма берут начало у истоков эволюции, когда природа придумывала механизмы защиты живых организмов от вредного влияния окружающей среды. Но существует также и система депонирования ксенобиотиков в некоторых тканях организма (коже, костях, жировой ткани). Особое внимание ученых сегодня привлекает способность ксенобиотиков накапливаться в жировой ткани по причине их липофильности (родственности к жирам), поскольку это имеет большое значение при передаче токсичных веществ по пищевой цепочке от различных живых организмов к животным и к человеку.

Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организмы.

До настоящего времени научные исследования по оценке влияния химического фактора на организм человека в основном направлены на изучение токсических проявлений, обоснование гигиенических нормативов

на основе пороговости, поиск соответствующих биомаркеров эффектов. В меньшей степени это касается критериев оценки экспозиции восприимчивости (чувствительности/резистентности) организма конкретного человека влиянию химических веществ в определенных условиях.

Вместе с тем, современное методическое и диагностическое оснащение позволяет решать задачи как по изучению общих закономерностей глубинных патогенетических, в том числе нарушения защитных механизмов токсического процесса, так и по выявлению индивидуальной наследственно обусловленной предрасположенности ответной реакции организма на конкретное химическое воздействие на основе методологии персонафицированной медицины. Новые достижения в области генетики, эпигенетики, иммунологии, развития омиксных технологий расширяют наши знания о роли многоуровневой системы детоксикации химических веществ в обеспечении постоянства гомеостаза и, соответственно, сохранения здоровья лиц, подвергающихся воздействию разнообразных химических соединений.

КСЕНОРАН – это новый подход, лечебно-профилактическое средство для обеспечения химической безопасности.

Сокращения:

- АГ – артериальная гипертензия;
- АДГ- алкогольдегидрогеназа;
- АЗКЦТ – антителозависимая клеточная цитотоксичность;
- АОА – антиоксидантная активность;
- АОЗ – антиоксидантная защита;
- АОС – антиоксидантная система;
- АРС – антигенраспознающая система;
- АТ- антитело;
- АФК – активные формы кислорода;
- АХЭ – ацетилхолинэстераза;
- БА – бронхиальная астма;
- БАВ – биологически активные вещества;
- БОВ – боевое отравляющее вещество;
- БП – бензпирен;
- БХЭ – бутирилхолинэстераза;
- ГБ – гипертоническая болезнь;
- ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа;
- ГП – гликопротеины;
- ГЭБ – гистоэнцефалический барьер;
- ДК – диеновые конъюгаты;
- ЕКК – естественные киллерные клетки;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИЛ – интерлейкин;
- ИФА – иммуноферментный анализ;
- ИФН- интерферон;
- ИКК - иммунокомпетентные клетки;

- КД-СТ – кетодиены и сопряженные триены;
- КНФ – отравляющие вещества кожно-нарывного действия;
- КОЕ – колониестимулирующая единица;
- КЭ – карбоксилэстераза;
- ЛП – липопротеины; (липопротеиды);
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
- ЛС – лекарственные средства;
- МДА – малоновый диальдегид;
- МКА – моноклональные антитела;
- МНС – главный комплекс гистосовместимости;
- МПО – миелопероксидаза;
- МФЗ – мультифакториальные (многофакторные) заболевания;
- НДМГ – несимметричный диметилгидразин (1,1-диметилгидразин);
- НРО – неспецифическая резистентность организма;
- НТЭ – нейротоксическая эстераза;
- ОВ – отравляющее вещество;
- ОМ – окислительная модификация;
- ОМЛ – острая миелоидная лейкемия;
- ОСФ – оксидаза смешанной функции;
- ОНТ – отставленная нейротоксичность;
- ОУХО – объекты уничтожения химического оружия;
- ОХВ – опасные химические вещества;
- ОХХО – объекты хранения химического оружия;
- ПАУ – полициклические ароматические углеводороды;
- ПДК – предельно допустимая концентрация;
- ПДКр – предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны;
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- Путь введения – внутривенный, подкожный, пероральный – в/в, п/к, п/о;
- РЛ – рак легкого;
- РНК – рибонуклеиновая кислота;
- СОД – супероксиддисмутаза;
- ТБ – туберкулез;
- ТХДД – 2, 3, 7, 8-тетрахлордibenзо-р-диоксин;
- ТФР - трансформирующий фактор роста;
- ФАБ – физиологически активные вещества;
- ФМБА – Федеральное медико-биологическое агентство России;
- ФНО – фактор некроза опухолей;
- ФОБ – фосфорорганические отравляющие вещества;
- ФОП – фосфорорганические пестициды;
- ФОС – фосфорорганические соединения;
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

- ХОО – химически опасный объект;
- УДТ – уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы;
- УХО – уничтожение химического оружия;
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит;
- Ац-КоА – ацетил-кофермент А;
- САТ – каталаза;
- ЕРХН - эпоксидгидролаза;
- FMO – флавинодержащие монооксигеназы;
- GPX – глутатионпероксидаза;
- GSH – глутатион восстановленный;
- GST – глутатион-S-трансфераза;
- Ig – иммуноглобулин;
- IFN – интерферон;
- IL – интерлейкин;
- КоQ – коэнзим Q;
- MMP – матриксная металлопротеиназа;
- NAD – никотинамидадениндинуклеотид
- NAT – N-ацетилтрансфераза;
- P-gr – P-гликопротеин;
- PON – параоксоназы;
- SAM – S-аденозилметионин;
- SOD – супероксиддисмутаза;
- SULT – сульфотрансфераза;
- TNF – фактор некроза опухолей;
- TGF – трансформирующий ростовой фактор;
- UGT – уридиндифосфат-глюкуронозил трансфераза.

Термины и определения.

Антиген – это любое чужеродное вещество, которое при попадании в организм тем или иным путем вызывает иммунный ответ и способен специфично взаимодействовать с продуктами этой реакции: антителами и иммунными Т-клетками (с точки зрения биохимии – это любая молекула, которая специфично связывается с антителом). Основными свойствами антигенов являются иммуногенность и специфичность.

Антидот (противоядие) – фармакологическое средство, обезвреживающее яд путем химического или физико-химического взаимодействия с ним или уменьшающее вызванные им нарушения в организме: препарат, устраняющий или ослабляющий специфические эффекты да в результате его иммобилизации уменьшения концентрации или противодействия на уровне рецепторов.

Антитело – особый класс гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-лимфоцитов в виде мембраносвязанных рецепторов, а также в сыворотке крови и других биологических жидкостях, которые синтезируются в ответ на введение антигена и обладают способностью специфически взаимодействовать с антигеном, вызвавшим их образование.

Антиоксидантная система – система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода и др.).

Барьерные функции организма – функции, осуществляемые особыми физиологическими механизмами – барьерами, способствующими защите организма или отдельных его частей от изменений окружающей среды, а также одновременно регулирующими необходимый для их жизнедеятельности обмен с внешней средой.

Биотрансформация – биохимическое превращение проникающих в организм ксенобиотиков (ядов), в результате чего образуются либо менее токсичные вещества (обезвреживание или детоксикация), либо соединения, более токсичные, чем исходное вещество.

Выделительная система – совокупность органов, выводящих из организма избыток воды, соли, а также ядовитые вещества, попавшие в организм извне или образовавшиеся в нем.

Гаплоид – клетка, ядро с одинарным (гаплоидным) набором хромосом. У человека гаплоидны только половые клетки, а соматические клетки диплоидны.

Гаптен – простое вещество, которое может вызывать продукцию специфических антител, если они находятся в комплексе с белком-носителем.

Генотип – совокупность всех генов организма, являющихся его наследственной основой.

Детоксикация - процесс естественного и искусственного удаления токсинов из организма.

Иммунная система – система органов и тканей, обеспечивающая защиту организма от генетически чужеродных клеток или веществ.

Интоксикация – патологическое состояние, возникающее вследствие воздействия неблагоприятного химического фактора.

Ксенобиотики – вещества, чужеродные по отношению к живым организмам и не входящие в естественные биологические циклы.

Лечебно-профилактическое питание – специально подобранные рационы питания лиц, работающих в условиях неблагоприятного воздействия производственной среды или окружающей среды.

Окислительный (оксидативный) стресс – процесс повреждения клетки в результате окисления (накопление свободных радикалов, прооксидантов, ведущих к нарушению обмена веществ и энергии, развитию различных патологических состояний).

Полиморфизм генов – разновидности генов (аллели), представленные в популяции и обуславливающие разнообразие признаков внутри вида. Эти различия подразделяют на четыре основные категории:

- а) фенотипически невыраженные (например, полиморфные участки ДНК, используемые для идентификации личности молекулярно-генетическими методами);
- б) вызывающие фенотипические различия (в цвете волос, росте и т.п.), но не предрасположенность к заболеванию;
- в) играющие некоторую роль в патогенезе заболевания (при полигенных болезнях);
- г) играющие основную роль в развитии заболевания (при моногенных болезнях).

Производственно обусловленные заболевания – общие заболевания (заболеваемость стандартизована по возрасту) различной этиологии (преимущественно полиэтиологичные), количество которых имеет тенденцию повышаться в профессиональной группе по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда, и превышает число таковых болезней в группах лиц, не контактирующих с вредными факторами.

Профессиональные заболевания – заболевания, в возникновении которых решающая роль принадлежит воздействию неблагоприятных производственных факторов производственной среды и трудового процесса.

Химические факторы – вредные и опасные химические вещества, оказывающие неблагоприятное воздействие на организм человека, производственную и окружающую среду.

Фенотип – совокупность всех признаков и свойств организма.

Экскреция - удаление, выведение ядов во внешнюю среду (мочой, фекалиями, потом, выдыхаемым воздухом и др.).

Элиминация – полное выведение яда из организма, включает биотрансформацию и экскрецию.

Медицинское сопровождение работ с опасными химическими веществами предусматривает мониторинг здоровья персонала химических предприятий и населения, проживающего на территории их расположения. Оценка состояния здоровья людей при воздействии химических токсикантов является многоплановой задачей воздействия многообразия факторов, влияющих на развитие разнообразной патологии.

Для ОХВ наиболее характерно то, что чем больше воздействие, тем сильнее токсическая реакция. У большей части популяции, включая работающих в контакте с химическими веществами, токсический ответ характеризуется средними (стандартными) отклонениями функции (эффекта) от дозы.

Однако, могут быть и чувствительные лица – это индивидуумы с повышенной реакцией на относительно малую дозу или воздействие, а также могут быть и устойчивые к воздействию индивидуумы – с пониженной реакцией на более высокую дозу или воздействие.

ФМБА России и его научно-практическими учреждениями в связи с возможным риском для здоровья действия ОХВ на химически опасных объектах (ХОО – объектах по уничтожению боевых отравляющих веществ,

предприятиях ракетно-космической деятельности, Минатома и т.д.) организована система медико-биологического сопровождения данных работ.

Изучение санитарно-эпидемиологической обстановки показало эффективность контроля состояния производственной и окружающей среды, а также соблюдения разработанных мер защиты на объектах; определило основные этапы улучшения условий труда и среды обитания населения, внедрение их в практику.

Комплексные медико-гигиенические исследования здоровья работающих на предприятиях получения и испытания компонентов ракетного топлива, бывших производствах фосфорорганических отравляющих веществ и других производств химических веществ, выявили прямую зависимость состояния здоровья от условий труда (в первую очередь, от степени загрязненности производственной среды), стажа и возраста работающих.

Полученные данные свидетельствуют, что для прогнозирования риска последствий (особенно низкоуровневого воздействия) ОХВ (в частности, VX) целесообразно использование комплексных методов диагностики, включающих оценку индивидуальной чувствительности к токсичным химическим веществам. В этом плане пристальное внимание должно быть обращено на изучение процессов детоксикации организма от чужеродных веществ – ксенобиотиков (промышленные загрязнители, сельскохозяйственные яды, фармакологические препараты и др.), проведение поиска биомаркеров детоксикации конкретных ОХВ, патогенетически значимых метаболизирующих ферментов и полиморфизма генов системы метаболических превращений (биотрансформации), иммунологической реактивности.

На современном этапе сложность представляет исследование многофакторности воздействия на здоровье наблюдаемых контингентов лиц как внешнего, так и внутреннего характера. Данному аспекту в области промышленной токсикологии и экологии посвящено достаточно большое число публикаций.

Вместе с тем имеется мало работ обобщающего характера. В немногих работах названные процессы рассматривались как согласованные функционирующие звенья целостной системы. Поэтому актуально выявление не только токсических эффектов различных ксенобиотиков, но и изучение процессов многоуровневой системы их детоксикации, установления взаимосвязанных механизмов поддержания гомеостаза при многообразных воздействиях внешних факторов.

Широко ведутся исследования обмена веществ, процессов биотрансформации, генетического полиморфизма, эпигенетических изменений у человека с целью оздоровления, разработки кардинальных методов борьбы с онкологическими, сердечно-сосудистыми и другими мультифакториальными заболеваниями, нахождением путей увеличения продолжительности жизни.

Данные изыскания на стыке биохимии и медицины дали новый толчок для

изучения многообразия структур, участвующих в обеспечении гомеостаза и процессов обезвреживания ксенобиотиков с учетом индивидуальных полиморфизмов генов.

В патогенезе интоксикации большую роль играют физико-химические свойства ксенобиотиков и ответные реакции организма, в том числе защитные механизмы барьерных, метаболических, иммунной и других систем.

Степень и характер вызываемых нарушений также зависит от пути попадания в организм, дозы, концентрации, времени воздействия вещества, его растворимости, летучести, температуры атмосферного давления, влажности других характеристик окружающей среды. Так, высокая температура влияет на летучесть газа, скорость испарения токсиканта и т.д..

При высокой температуре воздуха опасность отравления повышается; повышение влажности воздуха усиливает токсичность некоторых ядов.

Все химические вещества по степени опасности для организма делятся на 4 класса: чрезвычайно опасные, высоко опасные, умеренно опасные и малоопасные. В понятие опасные химические вещества, относящиеся к 1 и 2 классам опасности (чрезвычайно и высоко опасные).

По характеру развития и длительности течения патологического процесса при воздействии химических соединений различают две основные формы отравлений – острые и хронические интоксикации.

Острая интоксикация наступает, как правило, внезапно после кратковременного воздействия относительно высоких концентраций яда и выражается более или менее бурными и специфическими клиническими симптомами.

Хронические интоксикации вызваны поступлением в организм малых доз веществ при длительном их воздействии, иногда определяющемся несколькими годами. Большинство промышленных ядов вызывают как острые, так и хронические отравления.

По токсикологической классификации в зависимости от характера действия на организм химические вещества подразделяются на:

- общетоксического действия (1-4 классов опасности: углеводороды, хлорированные углеводороды, спирты, анилин, синильная кислота, соли ртути, оксид углерода, пестициды и др.);
- вещества с остро направленным механизмом действия (отравляющие вещества кожно-нарывного действия, фосфорорганические соединения, хлор и другие);
- раздражающего действия (слизистые оболочки дыхательных путей, глаз, легких, кожа – диоксид серы, хлор, фтор, аммиак, ацетальдегид, пары кислот, щелочей и т.д.), в том числе удушающие вещества (оксид углерода, оксиды азота);
- мутагены (этиленамин, свинец, хлорированные углеводороды, соединения ртути и др.);
- канцерогены (бензпирен, винилхлорид, гидразины, ароматические углеводороды, циклические амины, асбест, никель, хром и др.);

- сенсibilизирующего действия (аллергены: ПХА, формалин, лаки на основе нитро- и нитрозосоединения и др.);
- вещества, опасные для репродуктивного здоровья (эмбриогены, тератогены и др.);
- метаболические яды (диоксины, бензофураны, метилхлорид, диметилсульфат, этиленоксид и др.).

Многие вещества обладают смешанным типом действия.

По «избирательной токсичности», отражающей опасность для органов-мишеней, химические вещества подразделяются на:

- нейротоксиканты (спирты, ароматические углеводороды, ФОС, ФОВ, алкоголь и его суррогаты, наркотики и др.);
- кардиотоксические (соли калия, бария);
- легочные (оксиды азота, озон, хлор, ОВ);
- печеночные (хлорированные углеводороды, фенолы, альдегиды);
- почечные (соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота);
- гемотоксические (анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород);
- эндокринные разрушители (бисфенол, диоксины и др.);
- гастроэнтерологического действия (крепкие кислоты, щелочи, соединения тяжелых металлов, мышьяка).

Изучение влияния условий труда на здоровье работающих на химически опасных объектах, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России, показало, что наиболее часто встречаемой явилась невропатология. Также распространены заболевания органов пищеварения, кожи и подкожной клетчатки, сердечно-сосудистой системы.

Ряд загрязнителей производственной среды, по данным ретроспективного анализа, представлял опасность формирования канцерогенного и мутагенного эффектов (НДМГ, винилхлорид, диоксин и др.).

У наиболее чувствительных лиц наблюдалась активация аутоаллергических процессов, снижение антиинфекционной резистентности и другие иммунологические изменения.

Полученные нами данные явились основой для разработки средства профилактики и лечения препарата КСЕНОРАН для пострадавших от действия разнообразных химических веществ.

Критериями начальных признаков воздействия ОХВ, обладающих общетоксическим действием, являются изменения психофизиологических показателей центральной нервной системы, вегетативной нервной системы, органов чувств (обонятельный, зрительный анализаторы), гемограммы и иммунологической резистентности.

При длительном воздействии ОХВ у персонала химически опасных объектов отмечается рост общей заболеваемости, хронической патологии

пораженных органов и систем, нарушения репродуктивной функции, отдаленные последствия, включая канцерогенный эффект.

Функциональные изменения у работников отмечались с первого года контакта с ОХВ; в дальнейшем отклонения здоровья или стабилизировались, или прогрессировали с увеличением стажа работы.

В первый год работы действие химического фактора вызывало у работников повышение числа острых заболеваний верхних дыхательных путей, кожи и подкожной клетчатки, гастрита. Ухудшение самочувствия являлось причиной «текучести» кадров, которая была особенно высокой в период опытно-промышленного освоения новых технологий. Это могло быть обусловлено токсическим средством и связанным с ним высоким нейropsychическим напряжением.

Особенно выраженный стресс наблюдался при работах с нейротоксикантами (ФОВ, НДМГ, СУРТ и др.). Он характеризовался нейроэндокринными нарушениями, сопровождающимися психическими отклонениями по типу пограничных психических расстройств.

Изменения, характерные для специфического воздействия ОХВ, вплоть до развития хронической профинтоксикации, у большинства работников выявлены при стаже более 10-15 лет.

Высокая индивидуальная чувствительность наблюдалась у лиц, работающих в контакте с синтетическими углеводородами, нитроэфирами и другими ОХВ.

Вопрос своевременного выявления и оценки возможных проявлений токсических эффектов ОХВ актуален до настоящего времени.

При выборе методов ранней диагностики сочетанного действия производственных факторов на организм следует отметить, что существует большое количество причин, влияющих на состояние здоровья человека.

Среди значимых внешних факторов, влияющих на состояние здоровья работников химических производств, превышение допустимых уровней содержания в производственной среде химических соединений, связанное с несоблюдением санитарно-гигиенических требований, развитием нештатных и аварийных ситуаций, относится к основному опасному производственному фактору.

Из числа внутренних факторов наиболее важными являются наследственная предрасположенность, общее состояние здоровья человека, пол, возраст. Работник может занижать или переоценивать свою работоспособность, самочувствие и т.д..

При оценке влияния ОХВ на организм в различных группах профессионального риска важным является выбор патогенетически значимых критериев нарушения здоровья с учетом профессии, стажа работы, степени загрязненности производственной среды и других показателей условий труда, образа жизни и т.д..

В современных условиях в области промышленной токсикологии и профпатологии основное внимание уделяется изучению токсического процесса в рамках токсикодинамики.

Однако, так как организм представляет собой сложную систему, состоящую из большого числа компартментов (отделов: кровь, ткань, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое и т.д.) с различными свойствами, отделенных друг от друга биологическими барьерами, влияние на человека ксенобиотиков при поступлении (аппликации) в организм целесообразно исследовать и с позиций токсикогенетики (резорбции, распределения ксенобиотиков в тканях и органах, их биотрансформации и элиминации из организма), а также реагирования на эти процессы нейроэндокринной, иммунной, сигнальной и других систем, участвующих в механизмах защиты от чужеродного воздействия.

Токсикогенетические характеристики вещества обусловлены как его свойствами, так и особенностями структурно-функциональной организации клеток, органов, тканей и организма в целом.

В рамках токсикогенетики изучаются следующие процессы:

- 1) **Растворение** - накопление вещества в жидкой фазе (растворителе) в молекулярной или ионизированной форме. Проникнуть во внутренние среды организма могут лишь растворившиеся (в поте, жировой смазке кожи, желудочном или кишечном соке и т.д.) вещества.
- 2) **Конвекция** – механическое «перемешивание» среды, приводящее к уравниванию концентрации ксенобиотика, растворенного в ней.

Вещества, проникшие в кровоток, распределяются в организме, прежде всего, путем конвекции. Так как скорость кровотока в капиллярах существенно ниже, чем в крупных сосудах, перемешивание токсиканта в крови, в основном, осуществляется в сердце, аорте и крупных сосудах.

- 3) **Диффузия** – перемещение массы вещества в среде в соответствии с градиентом концентрации, приводящее к самопроизвольному выравниванию концентраций по всему занимаемому объему.
- 4) **Фильтрация** – движение растворенного вещества вместе с растворителем через пористые мембраны под действием гидростатического давления.
- 5) **Осмоз** – процесс перемещения растворителя через мембрану, непроницаемую для растворенного вещества, в сторону более высокой концентрации последнего, под влиянием силы осмотического давления. Осмотическое давление раствора пропорционально количеству частиц растворенного вещества.

К свойствам химического вещества, определяющим его токсикокинетику, относятся:

- сродство токсикантов к структурным элементам клеток различных тканей и органов;
- агрегатное состояние. Биодоступность ксенобиотика, то есть его способность поступать во внутренние среды организма, а также пути проникновения, во

многим определяются агрегатным состоянием. Так, пары синильной кислоты поступают в организм через легкие, жирная синильная кислота может попасть в организм через кожу (в очень ограниченном количестве) и через желудочно-кишечный тракт; через желудочно-кишечный тракт поступают также соли синильной кислоты и их растворы;

- отношение растворимости вещества в неполярных растворителях (в том числе липидах) к растворимости в воде. Этот показатель влияет на способность соединений преимущественно накапливаться в соответствующей среде (жирорастворимые накапливаются в липидах; водорастворимые – в водной фазе плазмы крови, межклеточной и внутриклеточной жидкости), а также преодолевать биологические барьеры;

- размер молекулы. Чем больше молекула, тем меньше скорость ее диффузии, тем в большей степени затруднены процессы фильтрации и т.д.. Поэтому размеры, прежде всего, влияют на проницаемость ксенобиотиков через биологические барьеры. Так, молекула CO (оксид углерода, угарный газ) практически мгновенно проникает в организм через легкие и быстро распределяется в крови и тканях, а молекуле ботулотоксина (МВ более 150 000) для этого требуются часы.

- наличие заряда в молекуле. Влияет на прохождение вещества через барьеры и его растворимость в различных биосредах. Заряженные молекулы (ионы) плохо проникают через полные каналы, не проникают через липидные мембраны, не растворяются в липидной фазе клеток и тканей. Даже ионы одного и того же элемента, имеющие различный заряд, по-разному преодолевают биологические барьеры: ионы двухвалентного железа – всасываются в желудочно-кишечном тракте, а ионы трехвалентного железа – нет.

- величина константы диссоциации солей, слабых кислот и оснований. Определяет относительную часть молекул токсиканта, диссоциировавших на ионы в условиях внутренней среды. Важнейшими характеристиками организма, влияющими на токсикокинетику ксенобиотиков, являются свойства его органов и систем, а также разделяющих их биологических барьеров.

Основными свойствами компартментов являются:

- соотношение воды и жира. Биологические структуры, ткани, органы могут содержать большое количество липидов (биологические мембраны, жировая ткань, мозг) либо преимущественно состоять из воды (мышечная ткань, соединительная ткань и т.д.). Чем больше жира в структуре, тем в большем количестве в ней накапливаются жирорастворимые вещества. Так, хорошо растворимые в липидах молекулы фосфорорганических соединений легко проникают в мозг;

- наличие молекул, активно связывающих токсикант. Например, клетки тканей с высоким содержанием цистеина (кожа и ее придатки) активно накапливает вещества, образующие прочные связи с сульфгидрильными группами

(мышьяк, талий и т.д.). Белки костной ткани активно связывают двухвалентные металлы (стронций, свинец).

К биологическим барьерам относятся структуры самого разного строения. Это клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (например, гематоэнцефалический, плацентарный и т.д.), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки). Все барьеры – гидрофобные образования, богатые липидами, поэтому их легко преодолевают вещества с высоким значением коэффициента распределения в системе «масло/вода» (хорошо растворимые в липидах). Многие барьеры содержат «поры» - заполненные водой каналы в биологическом барьере.

К основным свойствам барьеров относятся толщина и суммарная площадь. Чем тоньше барьер и чем больше площадь его поверхности, тем большее количество вещества может через него пройти в единицу времени.

Среди барьеров, образованных покровными тканями, наибольшую поверхность имеет альвеолярно-капиллярный барьер легких и слизистая тонкого кишечника. Через органы дыхания в организм могут поступать вещества, находящиеся в воздухе в газообразном и аэрозольном состоянии (ФОС, ФОВ, МДМГ, диоксины, NO₂, CO₂ и т.д.).

Некоторые токсиканты подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они способны разрушить саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функцию, что ведет к развитию токсического отека легких.

При наличии в воздухе аэрозолей в дыхательных путях происходит два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс задержки влияет агрегатное состояние аэрозолей (твердые, жидкие) и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд). В верхних дыхательных путях задерживается 80-90% частиц величиной более 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70-90% частиц размером менее 5 мкм.

Ряд жирорастворимых соединений – фенолы, некоторые соли, особенно цианиды, при пероральном пути поступления всасываются в кровь уже в полости рта. На протяжении ЖКТ существуют различные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ.

Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются.

Напротив, неионизированные основания (например, морфин, ноксирон) поступают из крови в желудок и отсюда в виде ионизированной формы движутся далее в кишечник.

В основном, всасывание ядовитых веществ происходит в тонком кишечнике, рН секреты которого 7,5-8,0. Химические вещества могут проникать через кожу, через эпидермис, придатки кожи (волосяные фолликулы и сальные железы). Общая поверхность кожи человека приблизительно 1,5 м². Вещество, проникающее через кожу, проходит через все слои эпидермиса до базальной мембраны включительно и только после

этого всасывается в кровеносные капилляры или лимфатическую систему дермы.

Наибольшее значение в барьерной функции кожи придается верхней части рогового слоя эпидермиса, пропитанной кожным салом, выделяющимся из сальных желез, и нижней очень плотной части рогового слоя. Эпидермис можно рассматривать как липопротеиновый барьер, через который быстро проходят газы и растворимые в липидах органические вещества.

Эпидермальная проницаемость – это первая фаза проникновения яда, второй фазой является эвакуация химических соединений из дермы в кровь.

Следующим этапом после преодоления внешнего барьера и всасывания токсичного вещества в крови является его распределение в организме.

Различные токсические вещества и их метаболиты транспортируются в различных формах. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами, которые обладают способностью образовывать с металлами комплексы.

Существует 3 главных сектора распределения чужеродных веществ:

- **внеклеточная жидкость (14 л для человека с массой тела 70 кг);**
- **внутриклеточная жидкость (28 л);**
- **жировая ткань.**

Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации.

Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе (около 42 л), жирорастворимые вещества накапливаются преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распределения водорастворимых веществ являются мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление веществ во внутриклеточном объеме, то есть переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) и распределению в 42 л.

Жирорастворимые вещества накапливаются преимущественно в липидах.

Важным элементом распределения некоторых ксенобиотиков в организме является их депонирование. Депонирование – это накопление и длительное сохранение химического вещества в относительно высокой концентрации в одном или нескольких органах (или тканях).

В основах депонирования лежат два явления:

- высокое физико-химическое сродство ксенобиотика к неким компонентам биосистемы (химическое взаимодействие с элементами биосистемы или избирательное накопление липофильных веществ в жировой ткани);
- кумуляция (благодаря избирательному, активному захвату токсиканта тканями или клетками органа).

Ряд токсикантов депонируется в тканях настолько прочно, что выведение их из организма практически невозможно (например, период полувыведения кадмия из организма человека составляет более 20 лет).

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно определяют так называемый «тотальный клиренс».

Основные процессы биохимической адаптации организма к ксенобиотикам осуществляются системой биотрансформации (окисление, конъюгация, выведение) и неразрывно связанных с ним энергообеспечением детоксирующих процессов.

Детоксикация токсических веществ является одним из ведущих механизмов поддержания химического гомеостаза.

Исходя из современных сведений, система детоксикации представляет собой сложный комплекс биохимических и биофизических реакции, обеспечиваемых функциональным взаимодействием барьерных структур, специальных ферментов, антиоксидантной и выделительных систем, с целью повышения функционирования организма в целом.

Систематизацию процессов детоксикации следует проводить исходя из физико-химических свойств (молекулярной массы, водо- и жирорастворимости, ионизации и др.) ксенобиотиков, путей и последовательности стадий детоксикации.

Защитные системы по назначению подразделяют на:

- **системы ограничения токсического воздействия ксенобиотиков (барьеры, тканевые депо);**
- **системы, служащие для устранения токсического воздействия ксенобиотиков (транспортная, ферментная);**
- **система экскреции ксенобиотиков и их метаболитов из организма.**

Основными способами очищения организма от чужеродных агентов являются внешние барьеры на пути их поступления в организм, гистогематические и другие внутренние барьеры, ферментные системы биотрансформации ксенобиотиков, особые транспортные механизмы их поступления к органам-мишеням, тканевые депо, где накапливаются некоторые ксенобиотики, органы выведения из организма.

Принято выделять три фазы детоксикации: 1-я и 2-я фазы биотрансформации и 3-я фаза (выведение из организма ксенобиотиков и продуктов их метаболизма, осуществляемое через легкие, кожу, почки, кишечник).

Биотрансформация ксенобиотиков в комплексе с системой антиоксидантной защиты, объединяющей антирадикальные и антиперекисные механизмы, рассматривается как универсальная биохимическая система естественной детоксикации.

Эти процессы могут сопровождаться активацией клеточного иммунитета, образованием антител и белковым комплексам с ксенобиотиками (гаптенами – генетически чужеродными агентами), антиканцерогенными и другими механизмами иммунной защиты при химическом воздействии.

При ослаблении детоксикационных систем возможно образование более реакционноспособных метаболитов по сравнению с исходными

соединениями, а также образование активных форм кислорода. В результате могут развиваться мутации ДНК, окислительный стресс, являющиеся основной причиной повреждения внутриклеточных мембран, инактивации многих ферментов и других патологических процессов.

Рассогласованность систем детоксикации является одним из общих механизмов токсичности, приводящим к нарушению гомеостаза.

Биотрансформации чужеродных соединений, катализируемой с помощью специальных ферментных систем барьерных органов, придается особое значение, так как она направлена на подготовку ксенобиотика к выведению из организма.

КСЕНОРАН содержит кофакторы микросомальных и немикросомальных механизмов метаболизма ксенобиотиков.

Биотрансформация при применении препарата КСЕНОРАН включает две основные фазы. Первая фаза – это метаболические реакции превращения эндогенных и экзогенных веществ с помощью микросомальных ферментов в более полярные метаболиты (окисление, восстановление, гидролиз, протекающие с затратой необходимой для этого энергии). Вторая фаза включает реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Эти реакции направлены на образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами. Активация ферментов 2-й фазы также отвечает за антимуtagenные и антиканцерогенные свойства метаболических систем детоксикации.

В настоящее время выделяют третью фазу биотрансформации, направленную на выведение ксенобиотиков из организма.

КСЕНОРАН содержит ряд кофакторов для активации первой фазы биотрансформации ксенобиотиков.

В реакциях 1-й фазы биотрансформации участвуют оксидазы смешанной функции (семейства изоформ цитохрома P-450) и другие суперсемейства энзимов: флавинсодержащие монооксигеназы – ФМО; простагландинсинтазы – гидропероксидазы и другие пероксидазы; дегидрогеназы (алкогольдегидрогеназы; альдегиддегидрогеназы и т.д.); редуктазы (флавопротеинредуктаза, НАДФН-хиноноксидоредуктаза), гидролазы (эпоксидгидролазы, эстеразы), амидазы и др..

Наиболее важное место в поддержании метаболического гомеостаза организма отводится ферментам микросомальной системы (монооксигеназная система – МОГС), локализованная, в основном, в мембранах эндоплазматического ретикулума.

Первая фаза биотрансформации осуществляется главным образом с помощью большой группы ферментов семейства цитохрома P-450 (СУР), отвечающих за метаболизм чужеродных органических соединений, лекарственных препаратов.

Печень является основным органом метаболизма ксенобиотиков. Вместе с тем микросомальные монооксигеназы обнаружены в коже, легких, тонком кишечнике, почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте. Из них кожа, легкие и кишечник служат первыми барьерами для токсических веществ, проникающих в организм.

Ферменты семейства цитохрома Р-450 МОГС разнообразны по функциям (окисление, восстановление и гидролиз), типам ферментативной активности. Зачастую обладают малой субстратной специфичностью. Они могут проявлять как монооксигеназную, так и оксигеназную активность, поэтому их относят к оксидазам со смешанной функцией.

Цитохром Р-450 в ферментативном каскаде многоцелевых оксигеназ играет роль конечной оксидазы, принимающей электроны, необходимые для последующей активации кислорода, используемого для окисления метаболизируемых субстратов.

КСЕНОРАН активирует систему МОГС, задачей МОГС является образование функциональных гидрофильных групп. Эта система отличается высокой мощностью и многообразием осуществляемых метаболических реакций:

- 1) Гидроксилирование алифатических и ароматических углеводородов (бензол, фенол, ПАУ), барбитуратов. Гидроксилирование по ароматическому кольцу связано с образованием фенолов, а в результате альфа-окисления – по боковым цепям.
- 2) Окисление по азоту и сере (аминазин, никотин, аминофлюорон). В результате окисления атома азота могут образовываться гидроксиламины, оксимы и N-оксиды. Окисление по атому серы приводит к образованию сульфоксидов.
- 3) Эпоксидирование (ПАУ, например, бензпирена, нафтадена). Эпоксиды, возникающие в процессе метаболизма, могут подвергаться неферментативному гидролизу с образованием нафтанола, либо, взаимодействуя с эпоксидгидролазой. В ходе биологического окисления ароматических углеводородов в клетках инициируются свободно-радикальные процессы, образуются ареноксидазы, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, нуклеиновыми кислотами и т.д.) и активирующие перекисное окисление липидов клеточных мембран. Аренокиды могут вызывать некроз клеток, являются канцерогенами.
- 4) Окислительное деалкилирование гетероатомов (O-, N-, S- и S-деалкилирование). Легко протекает O- и S-деалкилирование/гидролиз сложных эфиров и тиоэфиров); труднее – N-деалкилирование аминов. N-деметилирование является основным способом метаболизма вторичных и третичных аминов с образованием в качестве конечных продуктов альдегида, а широко используемого ракетного топлива – 1,1-диметилгидразина – с образованием гидразина.

- 5) Окислительное дезаминирование ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ.
- 6) Дегалогенирование (галогенсодержащие пестициды: гексахлоран, ДДТ и др.),
- 7) Восстановление нитро- (нитробензол) и азосоединений (азокрасителей). Реакции восстановления протекают в эндоплазматическом ретикулуме в присутствии NADPH-зависимого флавопротеина и цитохрома P-450.
- 8) Десульфирование. Ферментативный процесс отщепления сероводорода или элементарной серы от органических соединений, в том числе с замещением серы кислородом, протекает при участии цитохрома P450.

К наиболее распространенным реакциям первой стадии биотрансформации ксенобиотиков относят реакции окисления, в первую очередь, это гидроксילирование ксенобиотика по типу монооксигеназной многофункциональные реакции, которая осуществляет восстановление до воды одного атома кислорода и внедрение второго атома кислорода в молекулу субстрата. Цитохром P-450 также катализирует TV-окисление, разрыв сложноэфирной связи дегидрирования.

Цитохром P-450 представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, эйкозаноидов (тромбоксана A₂, простаглицина I₂). Цитохром P450 является наиболее важным ферментом метаболизма канцерогенов, имеет прямое отношение к метаболизму лекарств и ксенобиотиков. Высокая концентрация цитохрома P450 имеет место в легких у курильщиков из-за индукции ПАУ, присутствующих в табачном дыме. Цитохромы P-450 осуществляют метаболизм лекарств, гетероциклических соединений, фенобарбитала, эндогенных стероидов. Цитохромы P-450 метаболизируют большинство химических соединений, утилизируют канцерогены табачных продуктов и холестерин. Участвуют в метаболизме ацетона, бензола, бензпирена, тетрахлористого углерода и др..

НАДФ(Н)-хинон оксидоредуктаза 1 (NQO1) является цитозольным ферментом, который катализирует двухэлектронное восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных молекул кислорода, таким образом защищая клетку от окислительного стресса. FMO катализируют окислительные реакции многих N-, S-, P-, Se- и гетероатомсодержащих химикатов и лекарств, образуя нетоксичные метаболиты. P-450 инактивируют огромное число токсинов, например, аллиловый спирт, бензпирен, бензол, винилхлорид, гексан, дихлорэтан, диметилнитрозамин, P-аминофенол, тетрахлорметан, хлороформ и др..

КСЕНОРАН содержит ряд кофакторов, активирующих вторую фазу биотрансформации ксенобиотиков. Реакции второй фазы связаны со спариванием водорастворимой эндогенной молекулы с химическим веществом (или метаболитом 1-й фазы) с целью образования гидрофильных

конъюгатов и облегчения их экскреции. Реакции этой фазы называют реакциями конъюгации или дериватизации.

Ко 2-й фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся реакции глюкуронизации, сульфатирование, ацелирование, метилирование, конъюгации с глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты) и с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота, а также трансформации эпоксидов в дигидродиолы с участием эпоксидгидролаз. Кофакторы этих реакций реагируют с функциональными ферментами 1-й фазы, за исключением метилирования и ацелирования.

Основным органом 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков, как и 1-й фазы, является печень, однако уровень некоторых ферментов биотрансформации высок в желудочно-кишечном тракте, гонадах, легких, мозге и почках.

КСЕНОРАН обогащен энзимами, активирующими процесс биотрансформации 2-й фазы: УДФ-глюкоронозилтрансфераза, сульфотрансфераза, ацетил-КоА-амин-N-ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза, хинон-редуктаза, цистеинконъюгирующая лиаза.

Ферменты этой фазы биотрансформации осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков и приводят к значительному увеличению их гидрофильности для дальнейшей экскреции из организма.

Функциональная характеристика основных ферментов 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков.

Глюкуронилтрансфераза. Глюкуронирование – наиболее важная реакция 2-й фазы метаболизма веществ. Представляет присоединение ксенобиотика (или его метаболиты) к субстрату с помощью уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтранс-феразы). Является основным путем биотрансформации ксенобитиков. В качестве кофактора эта реакция требует присутствия уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФ).

Сайтом глюкуронидации обычно является электрон-богатый нуклеофильный атом кислорода, азота или серы.

Субстраты для УДФ содержат такие функциональные группы, как карбоксигруппу, спиртовую или фенольную (в результате реакции формируется О-глюкуроновый эфир), первичные или вторичные аминогруппы (N-глюкурониды) или свободную сульфгидрильную группу (S-глюкурониды). Глюкуроновые конъюгаты являются полярными соединениями, которые легко экскретируются с мочой или желчью.

УДФ катализирует глюкуронирование большого количества ксенобиотиков, включая лекарственные средства и их метаболиты, пестициды и канцерогены.

Глюкуронизация обычно представляет собой детоксикационный процесс, однако, субстратами для УДФ могут служить эндогенные соединения, типа билирубина, стероидных и гормонов.

Глутатион-S-трансфераза. Конъюгация ксенобиотиков с глутатионом катализируется глутатион-S-трансферазой (GST). Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотиками с различной химической структурой:

эпоксиды, ареноксиды, гидроксилламины (некоторые из них обладают канцерогенным действием). Изоферменты GST играют важную роль в метаболизме канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикального окисления, в обмене катехолэстрогенов, в детоксикации афлатоксина В1-8, 9-эпоксида. GST обладает каталитической активностью по отношению к реактивному метаболиту БП - БП-4,5-оксиду.

Кроме метаболизма канцерогенов и других ксенобиотиков, GST участвует в биосинтезе биологически активных молекул, включая лейкотриены и простагландины, а также в связывании билирубина, стероидных гормонов, обеспечивая их транспорт, в обеспечении устойчивости к продуктам перекисного окисления липидов, алкилированию белков, нуклеиновых кислот.

N-ацетилтрансфераза. Ацетилирование относят к одним из ранних механизмов адаптации.

Интенсивность ацетилирования в организме человека контролируют бета-адренорецепторы, пантотеновая кислота, пиридоксин, тиамин, липоевая кислота.

N-ацетилтрансфераза осуществляет ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов и гидразинов, в том числе многих канцерогенов.

N-ацетилирование – основной путь трансформации для ароматических аминов, в том числе и лекарств, содержащих гидразогруппу, которые превращаются в ароматические амиды или гидразиды.

Сульфотрансфераза. Многие ксенобиотики, после реакции O-глюкуронизации подвергаются сульфатной конъюгации. К ксенобиотикам, не требующим предварительной активации ферментами 1-й фазы, относятся первичные и вторичные спирты, фенолы, желчные кислоты, катехолы, определенные ароматические амины, например, анилин и 2-амнонафтаден, конъюгирующие с PAPS с образованием соответствующих сульфаматов.

Сульфатные конъюгаты ксенобиотиков экскретируются в основном с мочой. Метаболиты, экскретируемые с желчью, могут быть гидрализованы арилсульфатазами, присутствующими в микрофлоре кишечника, что способствует энтеропеченочной циркуляции ксенобиотика. Некоторые сульфатные конъюгаты подвергаются дальнейшей биотрансформации. Сульфатирование способствует декодированию тироксина и трийодтирозина и может определять скорость элиминирования тиреоидных гормонов.

Сульфотрансфераза сульфатирует большое количество фенольных ксенобиотиков, метаболизирует первичные и вторичные спирты, включая неароматические гидроксистероиды, метаболизирует ароматические гидроксистероиды, метаболизирует тирозин, метиловые эфиры, желчные кислоты. К эндогенным субстратам сульфотрансферазы относится 17 β -эстрадиол, а к экзогенным – такие лекарственные препараты, как миноксидил, ацетаминофен, морфин, алициламид, изадрин и др.. Маркерным

субстратом является 4-нитрофенол. Сульфаминотрансфераза катализирует реакции сульфатирования фенолов моноаминов: дофамина, серотонина, норадреналина. Маркерным субстратом фермента является дофамин.

В целом, сульфатирование эффективно снижает фармакологическую и токсикологическую активность ксенобиотиков.

Метилтрансфераза. Метилированию с помощью метилтрансферазы могут подвергаться молекулы, содержащие в структуре гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы. Путем метилирования конъюгации подвергаются фенолы, амины, серосодержащие соединения, тиоловые яды (ртуть, свинец, мышьяк, олово и др.) и некоторые эндогенные соединения.

Метилирование ксенобиотиков по сравнению с другими реакциями конъюгации имеет особенность, которая заключается в том, что в результате присоединения метильной группы не образуются полярных метаболитов, но зато устраняются чрезвычайно реакционноспособные SH- и NH-группы.

Метилтрансфераза метаболизирует ряд эндогенных веществ: катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), эстрагены, тирозин, триптофан, которые участвуют в нейрофизиологической регуляции, в том числе токсикокинетических процессов при стрессовых реакциях воздействия химического фактора.

Чувствительность к ряду токсикантов наиболее отчетливо проявляется у новорожденных и лиц пожилого возраста. Это связано с тем, что у новорожденных недостаточно развита система метаболизма ксенобиотиков, что повышает предрасположенность лиц этих групп к усилению токсического эффекта по сравнению с лицами молодого возраста.

Нарушение метаболизма ксенобиотиков в старческом возрасте также может являться следствием уменьшения интенсивности печеночного кровотока, хронических патологических процессов в печени, связанных с возрастом.

Развитие алкогольного поражения печени на фоне алкогольной интоксикации всего организма является следствием несостоятельности ферментативной системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующей в метаболизме этанола.

Фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6-ФД) играет критическую роль в образовании и поддержании NADPH.

Недостаточность Г-6-ФД в эритроцитах человека обуславливает блокирование первого этапа обмена глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, в результате чего уменьшается количество восстановленных нуклеотидов (НАДФ2 и НАДН2), а также восстановленной формы глутатиона, что способствует окислительному стрессу и дестабилизации мембран эритроцитов.

Низкий уровень или отсутствие активности Г-6-ФД может привести к тяжелому гемолизу, вызванному лекарствами или ксенобиотиками, из-за отсутствия нормального уровня восстановленного глутатиона в эритроците.

Установлено, что тиозосульфен вызывает два типа распространения гемолитической анемии среди популяций, проходивших курс лечения. Индивидуумы с дефицитом Г-6-ФД и медленной ацетальцией как минимум в 40 раз более восприимчивы к гемолизу, вызванному тиозосульфеном, чем индивидуумы с нормальным уровнем Г-6-ФД и быстрой ацетальцией.

Отмечено, что из немикросомальных ферментов дегидродиолдегидрогеназа участвует в окислении ПАУ, молибденовые гидроксилазы - альдегидоксидаза и ксантиндегидрогеназа/ксантинооксидаза, сульфитоксидаза – окисляют токсичный сульфит до относительно безопасного сульфата.

Ксантиндегидрогеназа и ксантинооксидаза участвуют в процессах, связанных с оксидативным стрессом, пероксидном окислении липидов. Альдегидоксидаза – в пероксидном окислении липидов, катаболизме биогенных аминов и катехоламинов. Моноаминооксидаза – в окислительном дезаминировании первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин. Флавиномоноксигеназа окисляет нуклеофильный азот, серу и фосфор в молекулах ксенобиотиков.

В ходе последующего восстановления гидроперекисей окисляются другие субстраты и среди них ксенобиотики. Этот механизм лежит в основе метаболизма целого ряда чужеродных соединений, особенно в тканях с низкой активностью Р-450.

Эпоксидная гидролаза обеспечивает детоксикацию преимущественно эпоксидов, образующихся на предшествующих стадиях биотрансформации. Присоединяет воду к эпоксидам алкенов и оксидам аренов.

Эпоксидгидролаза гидролизует связь углерод-кислород в оксирановом кольце.

Эпоксидгидролаза играет важную роль в детоксикации эпоксидов, образовавшихся на первом этапе биотрансформации ПАУ, афлатоксинов и других соединений. Низкая ее активность повышает риск возникновения рака легких у курящих, карциномы печени – среди людей, контактирующих с афлатоксинами. Высокая активность этого фермента снижает риск развития рака легких. Эпоксидгидролаза блокирует промежуточные метаболиты ксенобиотиков, которые могут связываться с нуклеиновыми кислотами, поражая геном и запуская процессы мутагенеза и канцерогенеза.

Бутирилхлинэстераза (БХЭ). Детоксическая функция БХЭ проявляется при воздействии многих лекарственных и токсических веществ.

Экспрессия обнаружена во всех клетках (кроме эритроцитов). Наиболее высокие концентрации БХЭ определяются в коже, печени, легких, тонком кишечнике, что свидетельствует об участии БХЭ в детоксикации токсинов, поступающих в организм с пищей или воздухом.

БХЭ гидролизует аспирин, сукцинилхолин, мивакуриум, героин; превращает пролекарство СРТ-11 (иринотекин) в активный противоопухолевый препарат SN-38/

БХЭ стехиометрически связывается с ФОВ, что препятствует их воздействию на АХЭ вследствие быстрого взаимодействия ФОВ с БХЭ с последующим «старением» фосфорилированного фермента. Профилактическое введение животным БХЭ значительно повышает их выживаемость при действии летальных доз ФОВ,

Помимо ФОС и ФОВ, ингибиторами БХЭ и других сериновых эстераз является фенилметилсульфонилфторид и фторид натрия.

Низкая активность БХЭ может стать причиной неблагоприятных эффектов гуперзина А и донепезила, применяемых при лечении болезни Альцгеймера. Дефицит БХЭ также связан с повышенной чувствительностью к фосфорорганическим пестицидам и отравляющим веществам.

Карбоксилэстеразы (КЭ). КЭ катализируют реакции гидролиза разнообразных эфирных соединений – водорастворимых субстратов.

Основная биологическая роль КЭ заключается в метаболизме ксенобиотиков. Широкая субстратная специфичность карбоксилэстераз определяет возможность клетки метаболизировать ароматические и алифатические эфиры, фосфорорганические инсектициды, ФОВ и др..

Энзим расщепляет сложноэфирные, амидные и тиоэфирные связи широкого спектра соединений, отличающихся по химической структуре. Фермент ингибируется аналогами паратиона – хлотионом, диазиномом, систоном и фоздрином.

КЭ участвуют в трансформации холестерина и жирных кислот в печени и периферических тканях; контролируют липолиз, при этом гидролиз эфиров холестерина предотвращает их накопление в макрофагах человека и, таким образом, снижает риск развития атеросклероза и метаболического синдрома.

КЭ снижает липотоксичность и проявления сахарного диабета.

КЭ человека участвуют в синтезе тестостерона и метаболизме ретинола. КЭ участвуют в транспортировке и удерживании протеинов в эндоплазматическом ретикулуме.

Карбоксилэстеразы связываются с С-реактивным протеином и удерживают этот протеин до его высвобождения в цитоплазму, а также связываются в эндоплазматическом ретикулуме с Р-глюкуронидазами – энзимами второй фазы метаболизма ксенобиотиков.

Благодаря широкой субстратной специфичности и высокой стереоселективности КЭ являются перспективными биокатализаторами энантиоселективного гидролиза и синтеза обширного ряда ациклических, карбоциклических и гетероциклических соединений.

КЭ гидролизует кокаин, катализирует реакции трансэстерификации: например, ее ацетилтрансферазная активность способствует образованию эфиров холестерина из жирных ацил-КоА производных и свободного холестерина. КЭ гидролизует меперидин (демерол) с образованием неактивных продуктов, активирует пролекарства капецитабин, темокаприл, циклезонид.

КЭ осуществляет детоксикацию пиретроидных инсектицидов, гидролизует пролекарство СРТ-11 (иринотекан) с образованием активного противоопухолевого препарата SN-38, ингибирующего топоизомеразу 1.

Следует отметить, что КЭ имеют много общих субстратов (нитрофенилацетат, нафтилацетат, иринотекан, кокаин и др.) и ингибиторов (диизопропилфторфосфат, тетраизопропилпирофосфорамид, параоксон, ФОВ, крезилбензодифосфоринноксид и др.) с БХЭ. Отличие между ними состоит в том, что БХЭ лучше взаимодействует с положительно заряженными соединениями (экотиопат, VX, бутирилтилхолин), а КЭ - с нейтральными.

Параоксоназа инактивирует ФОС, органофосфаты, карбонаты, эфиры уксусной кислоты, БОВ (зарин, зоман, табун). Физиологической функцией параоксоназы является гидролиз гомоцистеинтиолактона, что предотвращает гомоцистеинилирование белков и предупреждает развитие атеросклероза. Фермент гидролизует и другие эндогенные и природные лактоны. Обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя окислению липидов в ЛПНП путем их гидролиза, дифференцировке моноцитов в макрофаги, захвату макрофагами окисленных ЛПНП и превращению макрофагов в пенистые клетки. В организме параоксоназа тесно связана с комплексом липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Антиатерогенные свойства ЛПВП зависят частично от антиоксидантной активности параоксоназы, ассоциированной с апобелками ЛПВП (апо А-1 и апо J).

Реакции восстановления, катализируемые немикросомальными ферментами, включают: восстановление сульфидов в меркаптаны; гидроксамовых кислот в амиды; N-оксидов в амины; дегидроокислирование ароматических или алифатических гидроксилпроизводных, а также восстановление хинонов, азо- и нитросоединений, алкенов, некоторых металлов и других соединений.

КСЕНОРАН также активизирует третью фазу биотрансформации ксенобиотиков. В настоящее время особо выделяют третью фазу биотрансформации: так называемую фазу эвакуации, в которой основную роль отводят специфическим транспортным системам – специфическим белкам.

Транспортеры 3-й фазы присутствуют во многих тканях, включая печень, кишечник, почки и мозг, где обеспечивают барьер против проникновения ксенобиотиков.

Они играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств и других ксенобиотиков, участвуют в выведении вновь образованных продуктов 2-й фазы биотрансформации из клетки. Транспортные белки также препятствуют всасыванию ксенобиотиков в кишечнике.

Наиболее изученными среди этих транспортеров являются члены семейства аденозинтрифосфатов – АТФ-связывающие кассетные транспортеры (АВС-транспортеры).

Из 48 белков человека ABC-транспортёров важнейшим является Р-гликопротеин (входящий в состав препарата КСЕНОРАН), участвующий в экскреции ксенобиотика (в желчь, кровь), который действует как трансмембранная помпа, удаляющая лекарственные средства и другие ксенобиотики из клеточной мембраны и цитоплазмы.

Р-гликопротеин использует энергию, перенесенную из гидролиза АТФ, удаления широкого ряда химических соединений, включая большое число клинически используемых лекарств.

Особенно важную роль данный пептид играет в эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, регулируя поступление ксенобиотиков (ЛС и др.) из крови в паренхиму головного мозга, а также в субапикальной части клеток эпителия сосудистых сплетений желудочков головного мозга, где он участвует в элиминации токсических продуктов метаболизма из крови в цереброспинальную жидкость.

При нарушении работы Р-гликопротеин опосредованного транспорта продуктов метаболизма недостаточность выведения метаболитов в условиях мощного оксидантного стресса создает условия для накопления и токсического воздействия ксенобиотиков на структуры головного мозга.

Кроме того, показано, что Р-гликопротеин используется здоровыми клетками в качестве защиты от химиотерапевтических препаратов при химиотерапии опухолей.

Транспортёры органических анионов, катионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков с различными химическими свойствами, в том числе, лекарственных средств и их метаболитов, общее свойство которых – гидрофильность.

Данные транспортёры участвуют в абсорбции, распределении и выведении из организма лекарственных средств и других ксенобиотиков, функционируя в тесной связи с ферментами биотрансформации.

К субстратам транспортёров органических анионов и катионов относят ряд широко применяемых лекарственных средств, включая бета-лактамы антибиотики, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НВПС), противовирусные и противоопухолевые средства, статины.

Решающее значение в процессах детоксикации и развития токсического эффекта имеют свойства ксенобиотиков (включая лекарственные средства), влияющих на активность энзимов биотрансформации и транспортёров.

Существует три основных вида формирования токсических эффектов химическими агентами, которые связаны с процессами биотрансформации: ксенобиотики делятся на не влияющие на активность энзимов метаболизма, ингибиторы и индукторы.

Одно и то же вещество может выступать как индуктор и как ингибитор метаболизма другого вещества, в зависимости от того и в каком порядке ксенобиотики поступают в организм – сукцессии или комбинации.

В настоящее время описано более 250 химических соединений, вызывающих индукцию микросомальных ферментов.

Индукторами процессов биотрансформации являются хлорорганические пестициды; полициклические углеводороды, диоксины, этиловый и другие спирты, никотин; ионы тяжелых металлов, барбитураты, кетоны, стероиды и другие вещества.

Несмотря на разнообразие химического строения, все индукторы имеют ряд общих признаков; их относят к числу липофильных соединений, и они служат субстратами для ферментов биотрансформации.

Чаще всего имеют длительный период полувыведения.

Индукция ферментов биотрансформации препаратом КСЕНОРАН ведет к ускорению биотрансформации и к снижению активности ксенобиотика. Индукция транспортеров может приводить к различным изменениям концентрации химического вещества в плазме крови, в зависимости от функций данного транспортера. КСЕНОРАН может повышать активность фермента или транспортера у различных индивидуумов в 15-100 раз.

Усиление метаболизма ксенобиотиков приводит к снижению их токсичности. Так, повторное проникновение ксенобиотика приводит к увеличению резистентности организма примерно в полтора раза.

У человека индукция микросомальных ферментов нередко становится следствием различных привычек (курение, прием алкоголя и т.д.), профессионального и экологического контакта с веществами (ПАУ, органические растворители, диоксины, галогенированные инсектициды и т.д.), длительного приема некоторых лекарств (барбитураты, антибиотики и т.д.).

Токсические факторы, оказывающие ингибирующее влияние на ферменты окислительных систем микросом, тормозят метаболизм ряда лекарственных средств и других ксенобиотиков, что приводит к усилению и удлинению их фармакологического эффекта, способствует проявлению отрицательного действия на организм. К ингибиторам метаболических процессов относятся оксид углерода, фенолы, бензол, соединения тяжелых металлов, особенно свинца, никеля, кадмия, ртути, цинка, мышьяка.

Ксенобиотики – ингибиторы метаболизма подразделяются на следующие группы:

- конкурентные ингибиторы ферментов (альтернативные субстраты). Вещества, обладающие высоким сродством к определенным изоферментам, например, цитохрома Р-450, ингибируют биотрансформацию с более низким сродством к этим изоферментам. В частности, этиловый спирт - ингибитор метаболизма этанола или этиленгликоля; никотинамид – угнетает N-деметилирование аминопирена и т.д.);
- неконкурентные ингибиторы. Происходит прямая инактивация изоферментов. Это, как правило, алкилирующие агенты, угнетающие активность энзима, но не конкурирующие с субстратом;

- суицидные ингибиторы – вещества, образующиеся в процессе метаболизма ксенобиотика при участии данного фермента и одновременно являющиеся его ингибиторами;
- реакционноспособные промежуточные метаболиты, ингибирующие активность энзимов нескольких типов в месте их образования - метаболиты четыреххлористого углерода, дихлорэтана и т.д.;
- ингибиторы синтеза кофакторов и простетических групп энзимов.

К числу таких относятся, например, кобальт, блокирующий синтез гемма, являющегося простетической группой цитохром Р450 зависимых оксидаз; вещества, истощающие запасы глутатиона в клетках.

По способу влияния продуктов биотрансформации на органы и системы-мишени ксенобиотики классифицируются в виде трех групп. В первую группу входят вещества, органами-мишенями которых являются сами органы, где происходят метаболические процессы. Ко второму типу относятся ксенобиотики, первично метаболизируемые в органе (печени), который не в состоянии биотрансформировать этот исходный токсикант в реакционноспособный метаболит.

Однако в других органах-мишенях может происходить биоактивация его первичных промежуточных продуктов (химически инертных) во вторичные метаболиты, которые обладают реакционной способностью, достаточной для того, чтобы вызывать повреждение органа, в котором они образуются.

Третья группа – химические соединения, вызывающие повреждения органов и тканей, которые либо вообще не участвуют, либо участвуют в минимальной степени в биоактивации ксенобиотиков.

Основами для развития токсического процесса являются: поступление большого количества метаболита с притекающей кровью, активный захват метаболитов, недостаточность механизмов детоксикации, высокая чувствительность механизмов клеток органа к метаболиту, недостаточность механизмов репарации повреждений.

Детоксикационная роль основного органа детоксикации - печени - заключается в микросомальной биотрансформации, главным образом среднемолекулярных ксенобиотиков и эндогенных токсикантов с гидрофобными свойствами, которая может сопровождаться повышением образования активных форм кислорода, в том числе продуктов перекисного окисления липидов.

Развитие токсических эффектов ряда химических веществ наиболее часто наблюдается при активации 1-й фазы и снижения активности 2-й фазы биотрансформации.

Повышенное образование активных форм кислорода может вызывать различные патологические реакции.

Последствия оксидативного стресса, обусловленного АФК, включают в себя перекисное окисление липидов клеточных мембран, разрыв нитей ДНК, окисление белков.

Под действием реакционноспособных метаболитов, образующихся в результате активации субстратов (суперокисные, гидроксильные радикалы, перекись водорода и других АФК), в ходе реакций некоторые изоформы цитохрома Р-450 подвергаются инактивации.

Действие АФК на различные белки выражается в модификации определенных аминокислот, среди которых цистеин, тирозин, гистидин, триптофан наиболее подвержены окислительной модификации.

Токсические вещества выводятся из организма тем же путем, что и при поступлении: через легкие, органы пищеварения, кожу, а также через мочевыделительную систему. Попавшие в организм ксенобиотики и продукты их биотрансформации выводятся из организма с мочой, желчью, калом, выдыхаемым воздухом, потом.

В рамках иммунотоксикологии участие иммунной системы в токсическом процессе традиционно рассматриваются с позиции неблагоприятного влияния ксенобиотиков на ее защитные механизмы.

Прямое (и/или не прямое) действие ксенобиотиков, их метаболитов может вызывать супрессию иммунных реакций, проявление гиперчувствительности (немедленного или замедленного типов), нарушение продукции цитокинов, развитие аутоиммунных реакций. Возможно образование антител к антигену, образованному в виде комплекса: низкомолекулярное вещество (гаптен) – белок-носитель, с развитием химической сенсibilизации – алергизации.

Гаптены отличаются очень высоким уровнем специфичности. Алергенность химических веществ зависит от размера молекулы гаптена, способного образовывать с белком-носителем комплексный антиген, интенсивности взаимодействия последнего с активным центром антитела или рецептором эффекторных клеток.

Степень сенсibilизации зависит от пути поступления химического алергена в организм, дозы, его кумулятивных свойств, состояния нервной и эндокринной систем.

В зависимости от особенностей комбинированного поражения различных звеньев иммунитета, могут быть выделены разные типы нарушения иммунного статуса. В основном ксенобиотики вызывают нарушения неспецифической резистентности организма, контактную и респираторную алергические реакции, аутосенсibilизацию, иммунодефицит.

Причиной вторичных (постинтоксикационных) иммунодефицитных состояний может быть повреждение структуры ДНК лимфоцитов и/или процессов репарации ДНК.

Обезвреживание эффектов ксенобиотиков может осуществляться иммунными механизмами контроля индивидуальности и целостности организма (распознавание и уничтожение чужеродного агента) при образовании их комплексов с собственными белками организма (антигенов).

В упреждающих защитных механизмах ключевую роль отводят участию FOXP3 (одного из факторов транскрипции, регулирующих работу генов, кодирующих определенные белки) в превращении Т-клеток в Treg-клетки,

которые предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний у человека, в том числе обусловленных действием иммунотоксикантов.

Была сформулирована концепция функционального единства механизмов иммунологического и химического гомеостаза, связанных с функциями печени и других барьерных органов: в процессе защиты организма от чужеродных химических соединений возникают сопряженные реакции двух типов: индукция синтеза микросомальных монооксигеназ печени и индукция синтеза специфических антител, связывающих ксенобиотики.

Монооксигеназную систему, детоксицирующие ксенобиотики, рассматривают как систему надзора чужеродных низкомолекулярных веществ – «химический иммунитет».

Единство МОГС и иммунной системы подтверждается сходными реакциями на ингибирующие и стимулирующие вещества. Иммунная система объединяет регуляцию процессами метаболизма и детоксикации химических веществ.

В настоящее время исследуются природные абзимы – каталитические антитела, продукция которых в организме не была индуцирована какими-либо внешними воздействиями. Они обладают свойствами ферментов, катализирующих определенные химические реакции: протеолитическая (протабзимы), ДНК-гидролизующая активность (ДНК-абзимы), гидролиз РНК.

Абзимы выявляются при ряде аутоиммунных заболеваний (бронхиальная астма, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гепатит, лейкемия и др.), их возникновение связывают с аутоиммунизацией организма.

Природные ДНК-абзимы, обнаруживаемые при аутоиммунной, вирусной и опухолевой патологии, встречаются и у здоровых лиц. В здоровом организме эти антитела - ферменты к собственным компонентам, включая ДНК и РНК, находятся в очень небольшом количестве, их содержание у женщин больше, чем у мужчин и возрастает при беременности.

Синтез абзимов, обладающих протеинкиназной активностью, является общей тенденцией ответа иммунной системы высших организмов при тяжелых поражениях, в том числе обусловлен действием химических токсикантов.

Также выявлены интратела – группа рекомбинантных антител, способных связывать и инактивировать определенные внутриклеточные белки или блокировать взаимодействие последних с другими белками. Мишенями интрател являются онкогенные молекулы ErB-2, p21ras, p53.

Интратела вызывают апоптоз опухолевых клеток, блокируют внутриклеточную репликацию вирусов, сборку вирионов. Значение этих антител в патогенезе иммунопатологии химического канцерогенеза несомненно.

По современным представлениям, иммунная защита является универсальной против всех чужеродных организму соединений; включает неспецифический (врожденный) и специфический (адаптивный, то есть

приобретенный – клеточный и гуморальный) типы иммунитета человека от экзогенных и эндогенных чужеродных агентов.

До недавнего времени неспецифический и специфический иммунитет рассматривались как две независимые системы. Однако, теперь установлено, что неспецифическая и специфическая иммунные системы находятся в постоянном взаимодействии и регулировании одна другую.

Кроме этих систем, выделена группа клеток, имеющих общие функции с клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, названных специализированными клетками.

При воздействии ксенобиотиков, как показала практика, зачастую выявляется нарушение специфического и неспецифического иммунитета. На отдельных производствах сенсибилизация к производственным аллергенам была отмечена практически у всех работников и характеризовалась гиперчувствительностью замедленного, немедленного или смешанного типов. Также наблюдалось формирование аутоиммунных процессов, иммунодефицита, которые наиболее часто отмечались у лиц, длительно работавших на химически опасных предприятиях.

Учитывая ведущую роль иммунной системы в поддержании гомеостаза и развитии разнообразной патологии при нарушении иммунологической резистентности, зависящей, как от индивидуальной предрасположенности, так и от нарушения взаимосвязанных с ней механизмов детоксикации, необходимо более подробно остановиться на новых достижениях в области иммунологии, применяемых при создании препарата КСЕНОРАН.

Иммунный ответ на патоген (в том числе химический аллерген) по современным представлениям включает следующие этапы:

- контакт с антигеном (гаптеном) и индукция воспалительной реакции. В воспалении участвуют клетки, поглощающие антигены (антигенпрезентирующие клетки; дендритные клетки, макрофаги, эндотелиальные и другие клетки). Происходит выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- распознавание антигена, которое происходит в периферических лимфоидных органах;
- формирование антигена при связывании ксенобиотика (гаптена) с иммуногенным носителем (альбумином, липопротеинами);
- начало специфического иммунного ответа (пролиферации и дифференцировка эффекторных и регуляторных лимфоцитов);
- деструкция антигена и поврежденных патогеном антигена и поврежденных патогеном тканей. При этом для выполнения эффекторных функций одни лимфоциты (хелперы) активируют другие лимфоциты (эффекторные) и/или воспалительные лимфоциты (нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы), тучные клетки, а также гуморальные литические системы типа комплемента;
- выведение продуктов распада с участием систем выделения.

При изучении иммунного ответа на антигенный стимул с помощью моноклональных антител выявлены особые молекулы (антигенраспознающие рецепторы), расположенные на поверхности цитоплазматической мембраны клеток иммунной системы, которые служат маркерами функций разнообразных типов иммунокомпетентных клеток.

Многочисленные функциональные свойства различных субпопуляций лимфоциты и других ИКК сводятся к базисному процессу – активации. Именно на основе этого феномена происходят практически все иммунные реакции.

Процесс активации сопровождается появлением, а чаще увеличением количества на внешней мембране ИКК определенного набора эссенциальных, то есть обязательных для данного функционального состояния клетки молекул. Это так называемые маркеры активации или активационные антигены.

Активационные рецепторы при этом по своей функциональной принадлежности могут относиться к самым различным группам, например, рецепторы цитокинов (CD25), молекулы адгезии (ICAM-1 и ICAM-3), продукты главного комплекса гистосовместимости (HLA 1 и 2 класса), ферменты (CD26, CD38) и т.д..

Вместе с тем, одним из важных способов контроля функционирования компонентов иммунной системы является ингибирование (супрессия) иммунных реакций. Ингибирование иммунного ответа наступает под действием множества факторов; супрессия обусловлена элиминацией антигена, исчезновением антигенной стимуляции, а также развитием апоптоза простимулированных лимфоцитов и другими причинами.

Неспецифические реакции организма на чужеродный агент формируют неспецифический иммунитет. Неспецифические факторы защиты действуют стереотипно, определяя общую сопротивляемость организма. Врожденная иммунная система образует первую линию защиты на пути патогенных агентов, проникающих в организм человека.

Компоненты врожденного иммунного ответа не изменяются в процессе жизни организма, контролируются генами зародышевой линии и передаются по наследству. Различают два типа неспецифического иммунитета: клеточный и гуморальный.

К факторам клеточного неспецифического иммунитета относят фагоциты, клетки-киллеры, а также толл-рецепторы, рецепторы цитокинов; к гуморальным факторам – лизоцим, интерфероны, систему комплемента, интерлейкины и другие белки крови.

Роль моноцитарно-фагоцитарной системы в детоксикации ксенобиотиков заключается в их распознавании, поглощении и метаболизме.

В процессе фагоцитоза, активизируемого препаратом КСЕНОРАН, в фагоцитирующих лейкоцитах усиливается поглощение кислорода и активных радикалов. Избыточное выделение АФК может привести к окислительному стрессу, инициируя так называемый, «респираторный взрыв».

Из иммунотропных эффектов ксенобиотиков, как правило, наблюдается угнетение моноцитарно-фагоцитарной функции.

Ряд компонентов комплемента обладают эстеразной активностью. Антихолинэстеразные токсиканты (ФОВ), хлорированные углеводороды существенно снижают активность комплемента.

Проявлением начального ответа на антигенный стимул является воспаление, которое инициируется совокупностью полипептидных химических мессенджеров, продуцируемых активированными клетками неспецифической иммунной системы, а также некоторыми ксенобиотиками, патогенифицированными и опухолевыми клетками. Эти химические мессенджеры включают хемокины и цитокины, которые быстро диффундируют из тканей в циркуляторное русло.

Основная функция провоспалительных хемокинов и цитокинов состоит в привлечении дополнительных клеток воспаления из других областей организма. Эффекторные функции осуществляются до тех пор, пока стимулирующая патогенная структура не подвергается разрушению и удалению, после чего противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета), индуцируют прекращение неспецифических иммунных ответов, активацию репарации ткани и ремоделирование энзимов и белков. В тех случаях, когда иммунные функции оказываются недостаточными или несостоятельными, наблюдается продолжение воспалительной реакции, принимающее хроническое течение и вызывающее повреждение тканей, рубцевание или фиброз, что нередко наблюдается при хроническом воздействии ОХВ в концентрациях, превышающих допустимые уровни.

Наряду с клетками неспецифического иммунитета, в иммунном ответе участвуют промежуточные (специализированные) Т-лимфоциты, а также В1-клетки, которые отвечают на Т-независимые антигены. Популяция специализированных лимфоцитов присутствует в крови, лимфоидных органах и в тканях организма. Они имеют общие черты, как с клетками врожденного иммунитета, так и с клетками адаптивной иммунной системы (главным образом, с Т-лимфоцитами).

Т-лимфоциты быстро реализуют иммунный ответ на чужеродный антиген, но не вырабатывают антиген-специфический эффект при повторном попадании в организм этого антигена.

Неспецифические факторы иммунитета участвуют в ранних стадиях формирования иммунного ответа, презентации Т-лимфоцитам для развития специфического ответа при контакте с ксенобиотиками, а также в защите организма от формирования вторичной инфекции, наблюдаемой у лиц с низкой иммунологической резистентностью, например, обусловленной контактом с вредными и опасными химическими веществами.

В защите организма от вредного воздействия ксенобиотиков особую роль играет приобретенный (специфический/адаптивный) иммунитет,

характеризующийся синтезом антител при контакте с чужеродными агентами (в том числе антигенными детерминантами ксенобиотиков).

Специфическая иммунная система – это совокупность особых лимфоидных клеток: Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Центральными органами специфического иммунитета являются красный костный мозг, вилочковая железа, а также печень.

К периферическим органам иммунной системы относят селезенку, лимфоидные образования: миндалины, аденоиды, аппендикс, лимфатические узлы, лимфатические фолликулы.

Лимфоциты являются иммунокомпетентными клетками крови, осуществляющими специфические иммунологические реакции; образуются из стволовых клеток костного мозга и играют основную роль в идентификации и биотрансформации токсикантов.

Специфический иммунный ответ развивается при следующих условиях:

- наличие чужеродного агента (антигена), способного индуцировать начало процесса;
- наличие в организме ИКК, способных к взаимодействию с определенным антигеном (один антиген – одна ИКК/одно антитело);
- способность ИКК после контакта размножаться, дифференцироваться, формировать многочисленный зрелый пул популяции клеток, обуславливающих иммунный ответ;
- неспособность организма вырабатывать иммунный ответ на собственные антигенные вещества (аутоотолерантность).
- наличие иммунологической памяти, обеспечивающей более выраженный количественный и качественный ответ на повторное действие антигена (вторичный ответ) или ареактивность, если организм обладает толерантностью к соответствующему антигену.

Выделяют три стадии иммуногенеза:

- первая – наличие и дифференцировка клеток лимфоидного и миелоидного ряда (до попадания в тимус или костный мозг);
- вторая – взаимодействие ИКК (Т- и В-лимфоцитов и макрофагов) после выхода из тимуса и костного мозга;
- третья – образование эффекторных клеток (киллеров, антителообразующих, клеток памяти и др.),

В результате дифференцировки образуются две популяции лимфоцитов, являющихся основными элементами иммунной системы, осуществляющими специфический иммунитет: Т-лимфоциты, дифференцировка которых происходит в тимусе (клетки клеточного иммунитета), и В-лимфоциты – приобретающие необходимые свойства в мозге (клетки, вырабатывающие антитела).

Наиболее важный результат дифференцировки - появление на поверхности лимфоцитов рецепторов для антигенов.

Физиологические проявления иммунитета связаны с регуляцией пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, которые затем в ответ

на антиген формируют эффекторные клетки, способные связать, нейтрализовать и вывести из организма патоген.

Одним из важнейших процессов в иммунном ответе является представление антигена. Совокупность взаимосвязанных молекул выполняет множество функций, связанных с распознаванием «своего» и «чужого», представлением антигена, активацией продукции медиаторов, генерацией и проведением сигнала в клетку («иммунологический синапс»).

Специфический иммунный ответ – условно подразделяется на клеточный и гуморальный.

Развитие избыточного воспаления с последующим повреждением тканей напрямую связано с активностью Т-лимфоцитов.

Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в иммунной системе. Благодаря уникальной способности контролировать иммунный ответ, они предупреждают аутоиммунные заболевания, аллергию, реакцию отторжения трансплантата, поддерживать пищевую и трансплацентарную толерантность; также могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции широкого круга иммунокомпетентных клеток.

В периферической крови среди всех Т-клеток природные регуляторные Т-лимфоциты составляют 5-10%. Основная функция этих клеток – супрессия аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов (подавление аутоиммунной реакции). Дефекты этих клеток, вызываемые ксенобиотиками, могут способствовать аутоаллергии, развитию тяжелого воспаления, нарушению аутоиммунитета, развитию полиэндокринопатии, энтеропатии, сахарного диабета, тиреоидита и анемии.

Детоксикация ксенобиотиков обеспечивает нормальное функционирование Т-регуляторов, необходимое для поддержания гомеостаза иммунной системы и предотвращения развития аутоиммунных заболеваний. Нарушение детоксикации ксенобиотиков приводит к развитию аутоиммунных заболеваний или иммунодефицитов.

Специфичность гуморальной реакции генетически детерминирована и состоит в том, что в ответ на появление в организме антигена начинает синтезироваться только тот клон иммуноглобулинов, который комплементарен антигену, то есть обеспечивает селективное связывание соответствующего ксенобиотика-антигена.

Наряду с плазматическими клетками при контакте с антигеном возникают В-клетки памяти, которые после контакта с антигеном не выделяют иммуноглобулины, а сохраняют информацию о структуре антигена. При последующем контакте с антигеном они под влиянием Т-хелперов и Т-клеток памяти, могут незамедлительно продуцировать большие количества антител.

В зависимости от характера действия, антитела делят на лизины (растворяют чужеродные элементы), агглютинины (склеивают), преципитины (образуют осадок) и антитоксины (нейтрализуют токсины).

Участие цитокинов в иммунном ответе. Цитокины – это полипептидные межклеточные медиаторы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками

(около 200 полипептидов). Участвуют в межклеточных коммуникациях при иммунном ответе (пролиферация, дифференцировка лимфоцитов), в гемопоэзе, развитии воспаления и апоптоза, лишены специфичности в отношении антигенов. Обеспечивают согласованность взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем как в норме, так и при патологии, развившейся вследствие вредного воздействия разнообразных факторов. Являются эффекторами некоторых реакций иммунитета.

К цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины, трансформирующие ростовые факторы, тимозины, фактор некроза опухолей и другие медиаторы.

Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию препаратом КСЕНОРАН, не депонируются, долго не циркулируют по кровеносной системе, живут короткое время и оказывают местное воздействие на ближайшие клетки-мишени. В связи с коротким периодом жизни их регуляция осуществляется точно и быстро на транскрипционном уровне.

Цитокины обладают плеiotропностью биологического действия: могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней. Цитокины действуют на клетки различными путями: аутокринно – на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно – на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно-дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию.

Цитокины выполняют гемопоэтические ростовые, дифференцировочные, провоспалительные, противовоспалительные, регуляторные, активирующие функции. Активация интерлейкинов вызывает антиаллергическое действие. Цитокины проявляют противовоспалительные и антиатерогенные свойства.

С целью раннего выявления и коррекции химически обусловленных заболеваний, исходя из многогранной регуляторной функции цитокинов при иммунном ответе, следует шире внедрять изучение цитокинового профиля у людей, имеющих контакт с отравляющими химическими веществами.

Реализация иммунотоксического эффекта ксенобиотиков и их метаболитов разнообразна. Прямое действие химических веществ на иммунную систему сочетается с опосредованным их влиянием через нервную и эндокринную системы на факторы неспецифической резистентности организма, морфофункциональные структуры специфического иммунитета.

Велика роль процессов метаболизма ксенобиотиков и нарушения механизмов их взаимодействия с Р-450-зависимыми монооксигеназами иммунокомпетентных клеток в возникновении иммунопатологических состояний.

Иммуномодулирующий эффект цитохрома Р-450 реализуется через изменения метаболизма эндогенных структур иммунорегуляторов или путем запуска индукции/ингибирования (в том числе ксенобиотиками), что

изменяет функцию иммунокомпетентных клеток. Тимоген, входящий в состав препарата КСЕНОРАН активирует Р-450-зависимые монооксигеназы печени.

Повышение активности Т-киллеров, Т-супрессоров и естественных киллеров происходит в результате индукции цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ в этих иммуноцитах.

Легочные альвеолярные макрофаги, содержащие Р-450-зависимые монооксигеназы, играют решающую роль в детоксикации вдыхаемых ксенобиотиков.

Повышение иммунотоксичности может быть обусловлено образованием более токсичных метаболитов, чем поступившее в организм соединение, например, после применения индукторов монооксигеназ (этиленгликоль) наблюдается усиление супрессии гуморальных и клеточных иммунных реакций под влиянием их высокотоксичных метаболитов (гликолевого альдегида, гликолевой, глиоксиловой и щавелевой кислот).

При действии химических веществ в иммунотропных эффектах принимают участие различные медиаторы (ацетилхолин, катехоламины, нейропептиды и т.п.), гормоны гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и других эндокринных органов.

Ксенобиотики и продукты их биотрансформации (в печени, легких, коже, лимфоцитах) оказывают прямое воздействие на иммуноциты и их предшественники, вплоть до полипотентной стволовой кроветворной клетки. Ряд из них обладает аллергенным действием (в качестве антигена – гаптена): взаимодействуют с белками крови и других тканей с образованием комплекса, который действует на иммуноциты и другие клетки, участвующие в иммунной реакции.

ОХВ могут вызывать супрессию иммунных реакций или проявление реакций гиперчувствительности (немедленного или замедленного типов), аутоаллергию. Возможно действие ксенобиотика в качестве толерогена (при этом токсикант отменяет или снижает реализацию гуморальных или клеточных иммунных реакций).

Нарушение клеточного иммунитета может быть связано с действием токсиканта на поглощение, переработку, представление его с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II Th1-лимфоцитами, продуцирующими интерферон гамма и другие цитокины, на предшественники Т-клеток-киллеров, регуляторных Т-лимфоцитов, функцию Т-киллеров, осуществляющих цитотоксическую реакцию.

Причиной вторичных (в том числе постинтоксикационных) иммунодефицитных состояний может быть повреждение структуры ДНК лимфоцитов и/или процессов репарации ДНК под влиянием ксенобиотиков и их метаболитов.

Нарушения функционирования иммуноцитов могут быть обусловлены неполноценностью процессов реаранжировки генов иммуноглобулинов, так как в этих процессах участвуют те же ферменты, что и в репарации ДНК.

Дефекты иммунной системы при вторичных иммунодефицитах могут возникать в различных звеньях: Т- и В-лимфоцитарном, макрофагальном, гранулоцитарном, комплементном.

Общий механизм возникновения вторичных иммунодефицитов заключается в нарушении естественно существующих идиотип-антиидиотип-взаимодействий между рецепторами клеток и циркулирующими иммуноглобулинами под влиянием различных стрессовых и патогенных агентов и воздействий.

Большинство ОХВ действует как на Т- и/или В-системы иммунитета, так и на МНС и другие факторы, определяющие НПО.

Установлено, что в начальный период интоксикации хлорид марганца, некоторые пестициды, метилмеркаптан и нитроаминосоединения активируют фагоцитоз.

Полигалогенизированные ароматические углеводороды, метилизоцианат, инсектицид токсафен, хлорофос, сероводород, аммиак, различные инсектициды, анилин, гербицид 2,4-Д и карбофос, свинец, двуокись кремния, трихлорэтан, оксид бутилолова, роданистый аммоний и тиомочевина, растворитель 2,5-гексадион и другие вещества угнетают макрофаги.

Активность нейтрофилов при хронической интоксикации снижают многие пестициды, ароматические, хлорированные и фторсодержащие углеводороды, бензин, свинец, ртуть, бериллий, сероуглерод, формальдегид.

Уменьшение бактерицидной активности сыворотки крови, лизоцимной, комплементарной, а также других неспецифических факторов резистентности организма отмечено при хроническом действии сернистого ангидрида, фенола, акролеина, оксида углерода, соединений фенола, стерола, комбинированном действии различных химических соединений.

Тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий) существенно увеличивают восприимчивость организма к различным инфекционным агентам.

Показано, что повышение уровня заболеваемости различными инфекциями при контакте с большинством ОХВ связано со снижением неспецифической резистентности организма.

Т- и В-иммунодефицитное состояние вызывают ксенобиотики, нарушающие гуморальные и клеточные иммунные реакции при острой и хронической интоксикациях. К ним относятся: хлорорганические пестициды и карбаматы, фосфорорганические соединения, диоксид азота, озон, полигалогенизированные ароматические углеводороды, в частности, диоксин, полихлорированные дифенилы. Так, диоксин нарушает дифференцировку В-лимфоцитов.

Снижение функции и содержания Т- и В-лимфоцитов в крови вызывает бензол, для которого характерно поражение преимущественно Т-супрессоров. Полициклические ароматические углеводороды снижают гуморальный и клеточный иммунные ответы, воздействуя на нуклеиновый обмен ИКК, вызывают супрессию продукции макрофагами интерлейкина-1 и Т-хелперами интерлейкина-2. Диоксин, метилизоцианат, озон, полихлорированные

дифенилы, хлорорганические и другие пестициды вызывают формирования ГЗТ.

Снижение ГЗТ и антителообразования вызывает растворитель 2,5-гексадион. К ксенобиотикам, подавляющим преимущественно В-систему иммунитета, относятся трихлорэтан, свинец, диметилнитрозамин, тиоизоцианат селена и др..

Супрессию антителообразования наряду с уменьшением фагоцитарной активности вызывают при хронической интоксикации различные пестициды, хлорированные, ароматические, фторированные углеводороды, ртуть, свинец, бериллий, сернистый ангидрид, сероуглерод и другие соединения.

Наряду с супрессией в ряде случаев при действии ОХВ может отмечаться противоположный эффект: повышенная чувствительность к отдельным веществам, вызывающим развитие аллергии (хром, никель, кадмий, НДМГ и др.).

Формальдегид, являющийся основным загрязнителем атмосферы промышленных городов, вызывает при хроническом действии антигенную стимуляцию иммунной системы, образование антител к данному соединению (иммуноглобулины М, G, E), увеличение содержания Т-клеток памяти.

Повышение содержания клеток с фенотипом CD8 и CD4 зарегистрировано у лиц, связанных с переработкой алюминия, причем количество Т-клеток CD8 (Т-супрессоры) увеличивается в большей степени.

Влияние некоторых токсичных химических веществ, загрязняющих атмосферу, на иммунный гомеостаз и возникновение различных заболеваний.

Формальдегид. Приводит к увеличению иммуноглобулинов М, G, E, Т-клеток памяти. вызывает аллергию, бронхиальную астму, способствует развитию инфекционных заболеваний, заболеваний верхних дыхательных путей, экземы, нейродермитов, контактной крапивницы, отека Квинке.

Оксиды азота. Приводят к увеличению иммуноглобулинов А, G, стимуляции клеточного иммунитета, кратковременной активации альвеолярных макрофагов. Вызывают аутоиммунные реакции, заболевания дыхательных путей, легких, способствуют развитию острых респираторных инфекций.

Фенол. Приводит к активации антителообразования. Вызывает аутоиммунные реакции, способствует развитию инфекционных заболеваний, заболеваний дыхательных путей и легких.

Аммиак. Приводит к кратковременной стимуляции синтеза антител. Способствует развитию аутоиммунных реакций, инфекционных заболеваний, заболеваний дыхательных путей и легких, контактной крапивницы.

Сероуглерод. Способствует развитию инфекционных заболеваний.

Диоксид серы. Способствует развитию инфекционных заболеваний, заболеваний дыхательных путей и легких, стоматитов, контактной крапивницы.

Свинец. Приводит к увеличению синтеза иммуноглобулинов А, М, G, Е. Вызывает поражение стволовых кроветворных клеток.

Фтористый водород. Стимулирует синтез иммуноглобулинов А и Е. способствует развитию инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, пневмоний.

Озон. Стимулирует Т-супрессоры, способствует развитию инфекционных заболеваний.

Окись углерода. Вызывает лейкоцитоз или лейкопению, лимфоцитоз, моноцитоз. Вызывает крапивницу.

ПАУ (бензпирен, антрацен, бензантрацен, дибензантрацен, 3-метилхолантрен, 7, 12 диметилбензантрацен). Вызывает стимуляцию макрофагов, угнетение продукции интерлейкинов, индукцию синтеза антител к токсиканту. Вызывает аутоиммунные реакции. Проявляет сенсibilизирующий, аллергический, канцерогенный, мутагенный, гепатотоксический эффекты. Провоцирует инфекционные и онкологические заболевания.

Диоксин (2, 3, 7, 8 тетрахлорбензо-п-диоксин). Вызывает нарушение дифференцировки В-лимфоцитов, ослабление продукции интерлейкина 2, усиление бласттрансформации лимфоцитов. Провоцирует аутоиммунные реакции. Проявляет сенсibilизирующий, аллергический, канцерогенный, мутагенный, гепатотоксический эффекты. Провоцирует инфекционные заболевания, хлоракне, гиперкератоз.

Металлы и их соли. В зависимости от элемента химического соединения поражается преимущественно Т- или В-система иммунитета; происходит активация макрофагов и др.; проявляются модулирующие эффекты. Возникают аллергозы (аллергический дерматит, лекарственная аллергия, ринит, пищевая аллергия, поллиноз). Проявляют сенсibilизирующий, канцерогенный, мутагенный эффекты. Вызывают аутоиммунные расстройства, бронхиальную астму, пневмокониоз, респираторные заболевания, рак полости рта, носа, гортани, желудка, саркому, В-клеточную лимфому.

Метилмеркаптан. Стимулирует фагоцитарную активность. Вызывает огромное количество заболеваний.

Пестициды. В зависимости от химического строения и экспозиции может наблюдаться как супрессия, так и стимуляция НРО. Провоцируют инфекционные, онкологические заболевания, вызывают экзему, дерматит, бронхиальную астму, конъюнктивит, холинергическую крапивницу (ФОС).

Некоторые ОХВ разнонаправлено изменяют функцию Т- и В-систем иммунитета. Так фосфорорганические пестициды и карбаматы при хроническом воздействии на людей приводят к уменьшению содержания Т-лимфоцитов и увеличению В-клеток в циркулирующей крови. Пестицид

сульфазан подавляет первичный гуморальный иммунный ответ и усиливает ГЗТ.

Диметилнитрозамин подавляет функцию Т-лимфоцитов и усиливает бласттрансформацию В-клеток, активность ЕКК, реакцию ГЗТ. Хлористый кадмий тормозит генерацию аллореактивных Т-лимфоцитов путем активации антигенспецифических супрессоров и стимулирует секрецию В-клетками иммуноглобулинов М и G. В целом аналогично влияет на иммунитет интоксикация хлористым свинцом. Углеводороды нефти у рабочих понижают функциональную активность Е-клеток, уменьшают содержание в крови Т-супрессоров и усиливают синтез иммуноглобулинов G и M.

В-лимфоциты по сравнению с Т-лимфоцитами и нулевыми клетками более чувствительны к действию формальдегида.

Химические токсиканты, вызывающие аллергизацию организма и активацию аутоиммунных процессов можно разделить на следующие группы:

- ксенобиотик или его метаболиты являются полными антигенами;
- вещество или его метаболиты являются гаптенами, способными образовывать с белками крови иммуногены и аутоантигены;
- ксенобиотики или его метаболиты являются полными антигенами;
- вещество или его метаболиты ковалентно связываются с макромолекулами легких, кожи, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей;
- вещество непосредственно повреждает иммунную систему, активируя В-лимфоциты, Т-лимфоциты, увеличивая соотношения хелперов/супрессоров;
- вещество вызывает повреждение органа с высвобождением «скрытых» антигенов, превращающихся таким образом в аутоантигены;
- ксенобиотик имеет общие антигенные детерминанты с макромолекулами тканей организма.

Сенсибилизирующий эффект может быть обусловлен наличием гаптенных свойств в виде эпоксидных, альдегидных, кетонных, ангидридных группировок. Гаптенными свойствами обладают ионы металлов (Be, Cr, Ni, Co, Mn). Подобную роль могут играть активные метаболиты, в образующие в результате микросомального окисления с участием цитохрома P-450, также продукты неполного восстановления кислорода (супероксидный анион-радикал, пероксид водорода, анион-радикал), также приводящие к канцерогенным и мутагенным эффектам.

У чувствительных лиц даже от доз токсикантов значительно ниже допустимых уровней могут развиваться гиперреактивные аутоиммунные и аллергические реакции.

После воздействия патогена (ксенобиотика) первым в течение минут и часов развивается врожденный защитный ответ, через 1-3 дня после распознавания антигенов осуществляется специализированный иммунный ответ, а затем к 5-7 дням формируется Т-клеточный адаптивный иммунитет.

Ведущую роль при детоксикации ксенобиотиков играют метаболические и иммунные механизмы, обезвреживающие токсические вещества экзогенного

и эндогенного происхождения. Однако, в процессе биотрансформации, защитной реакции иммунокомпетентных клеток и прямого воздействия ксенобиотиков на органы-мишени могут образовываться свободные радикалы, вызывающие окислительный (оксидативный) стресс.

Свободно-радикальное окисление – многообразный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, нуклеиновых кислот, белков и других соединений под действием свободных радикалов, а перекисное окисление липидов (ПОЛ) – одно из его последствий.

Свободные радикалы – это активные частицы, имеющие неспаренный электрон на внешней электронной оболочке и обладающие высокой реакционной способностью. Основные радикалы, образующиеся в клетках – это радикалы кислорода, монооксид азота, радикалы ненасыщенных жирных кислот, радикалы, образующиеся в окислительно-восстановительных реакциях.

Повышение генерации свободных радикалов, ПОЛ при поступлении ксенобиотиков в организм может вызывать изменение структуры белков, нуклеотидов, инактивацию ферментов, в том числе, биотрансформацию экзогенных веществ, мембранотропный и другие эффекты.

Внутриклеточными источниками активных форм кислорода являются дыхательная цепь митохондрий, пероксисомы, ксантиноксидаза, миелопероксидазы, разобщенная NO-синтаза, циклооксигеназы, липоксигеназы, цитохромы P-450 и NADPH-оксидазы.

В настоящее время большое значение придается изучению роли кислородных радикалов в возникновении многих патологических процессов в организме.

В норме окислительно-восстановительные процессы распознаются с помощью антиоксидантной системы.

Если равновесие в организме смещается в сторону окислительных процессов, то это называется окислительным стрессом. То есть, окислительный (оксидативный) стресс является следствием дисбаланса про- и антиоксидантных систем.

АФК вносит решающий вклад в развитие патологии легких и мозга при гипероксии и гипоксии. Они обладают промоторными свойствами при воздействии канцерогенов. Считается, что высокие концентрации АФК и липидных гидропероксидов ингибируют синтез ДНК и деление клеток и могут активировать апоптоз, что полезно для организма, так как ценой гибели части клеток предупреждает прогрессирование злокачественных процессов и гибель целого организма.

Последствия оксидативного стресса, обусловленного АФК, включают в себя ПОЛ клеточных мембран, разрыв нитей ДНК, окисление белков. Однако действие оксидативного стресса не сводится к ПОЛ; так, в кардиомиоцитах пероксид водорода в первую очередь ингибирует митохондриальную аконитазу и, как следствие, цикл Кребса, даже, если концентрации пероксида

водорода недостаточно для запуска ПОЛ. АФК – ключевые факторы патофизиологии кровеносных сосудов.

Окислительная модификация белков, вызванная АФК, не только изменяет аминокислотные остатки, но и нарушает третичную структуру и даже вызывает агрегацию и денатурацию. В результате снижается или исчезает их многообразная функциональная активность (ферментативная, регуляторная, участие в матричных синтезах, транспорт ионов и липидов), а некоторые из них способствуют мутациям или становятся аутоантигенами.

Чувствительность или резистентность клеток к действию цитокинов (ФНО) коррелирует со сниженным или повышенным уровнем супероксиддисмутазы в этих клетках.

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, кардиомиопатии, атеросклероза, ИБС, канцерогенеза и т.д.. Накопление большого количества АФК, а также снижения концентрации клеточного глутатиона является распространенной причиной возникновения таких заболеваний, как диабет, инсульт, болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Развитие окислительного стресса обусловлено повышением образования производных кислорода и других окислителей и снижением количества антиоксидантов, вследствие истощения их в организме при нейтрализации свободных радикалов, образующихся при действии прооксидантов (химические вещества, курение, ионизирующее излучение и т.д.), а также при дефиците антиоксидантных компонентов в пище. Активными прооксидантами являются нафтохиноны, витамины А и D, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов, ионы двухвалентного железа. Ведущее значение в активации ПОЛ играют фосфолипиды.

При расстройстве баланса окислительных процессов и антиоксидантной защиты свободнорадикальное окисление вызывает повреждения липопротеинов клеточных мембран, тяжелые нарушения метаболизма, старение клеток, тканей, органов, модификацию липопротеинов крови, атеросклероз, аутоиммунные и воспалительные заболевания, генотоксические процессы и т.д..

Постоянное образование прооксидантов в организме уравновешено их дезактивацией антиоксидантной системой, непрерывной регенерацией антиоксидантов, необходимых для постоянного поддержания гомеостаза.

При действии разных эндогенных и экзогенных факторов, которые являются причиной окислительного стресса, баланс между антиоксидантной системой и активными формами кислорода в клетках может нарушаться, либо в результате снижения уровня антиоксидантов, либо вследствие гиперпродукции активных форм кислорода.

Антиоксиданты – биологически активные вещества, связывающие свободные электроны, угнетая свободные радикалы. Антиоксиданты контролируют в организме реакции окисления и количество свободных

радикалов. Препятствуют процессам свободнорадикального окисления органических веществ в организме.

Нарушение детоксикации ксенобиотиков – свободных радикалов связано с риском развития следующей патологии:

- онкологические заболевания, гипертоническая болезнь, нейродегенеративное состояние, дилатиционная кардиомиопатия (нарушение в системе сукцинатдегидрогеназы);
- заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, неинсулинзависимый сахарный диабет, язвенный колит, рак молочной железы, рак простаты, заболевания сердечно-сосудистой системы у курильщиков и злоупотребляющих алкоголем, церебральный инсульт у больных эссенциальной гипертензией, остеоартропатия, колоректальный рак, повышенный уровень лейкотриенов (нарушение в системе каталазы и глутатионпероксидазы);
- сахарный диабет 1 типа, ишемическая болезнь сердца (нарушения в системе глутаматцистеинлигазы);
- ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь (нарушения в системе НАДФН-оксидазы);
- хроническая обструктивная болезнь легких у курильщиков, рак молочной железы, венозный тромбоз (нарушение в системе NRF2 транскрипционного фактора) и многое другое.

Таким образом, детоксикация ксенобиотиков – свободных радикалов предупреждает большинство эффектов, вызываемых АФК и оксидативной модификацией макромолекул, в том числе, уменьшает активность факторов (NF- κ B), участвующих в транскрипции многочисленных цитокиновых и иммунорегуляторных генов.

КСЕНОРАН также снижает экспрессию протоонкогенов и апоптоза, действие гормонов, влияющих на факторы роста клеток, что обуславливает снижение токсических эффектов канцерогенов и других ксенобиотиков. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции деятельности про- и антиоксидантных систем, существенно влияет на индивидуальную предрасположенность (устойчивость) к развитию химически обусловленной патологии.

Основопологающей закономерностью отмеченных в токсикологии и фармакологии явлений, является то, что большей дозе токсиканта соответствует, как правило, большая выраженность биоэффекта. Однако, при изучении проявлений воздействия биологически (и физиологически) активных веществ получены неожиданные результаты наличия эффекта в области малых и субнизких (сверхмалых) доз или концентраций.

Сведения о фактах парадоксальных биологических откликов организма на физиологически активные вещества, воздействующие в малых и субмалых (сверхмалые дозы – СМД) дозах и концентрациях, сначала вызвали недоверие. Вместе с тем наличие лечебного или неблагоприятного действия БАВ в СМД уже не вызывает сомнений.

Еще в древности царь Митридат систематически принимал небольшие дозы ядов, чтобы избежать острого отравления. Феномен митридатизма основан на формировании выносливости (устойчивости/толерантности или привыкания/ адаптации) к химическим веществам (яду, лекарству и пр.) при предварительном их применении в малых дозах.

В настоящее время эффект действия различных веществ в малых и субмалых дозах стал предметом не только дискуссии, но и обстоятельных исследований специалистов в области фармакологии и токсикологии.

Феномен изучения действия биологически активных веществ в малых и сверхмалых дозах представляет трудно решаемую проблему на современном этапе развития медицинской науки. До настоящего времени рядом ученых гомеопатия считается лженаукой, лечебные действия гомеопатических препаратов объясняется эффектом плацебо.

Воздействие токсикантов в СМД в условиях научного эксперимента было показано в конце XIX века. В 20-е годы XX века был убедительно доказан значительный защитный эффект микродоз токсических веществ; этот феномен в конце прошлого века ученые Центральной токсикологической лаборатории Великобритании обозначили как «гормезис». Изучая гормезис, исследователи пришли к выводу, что любой фактор физической, химической или биологической природы может выступить в роли стимулятора, если он будет использован в дозе, значительно меньшей, чем токсичная. Стимулирующие гормезис соединения, инициируют адаптивную стресс-реакцию, обеспечивающую формирование устойчивости клеток и организмов к высоким (обычно губительным) дозам того же агента.

Описано значительное число экспериментов, в которых использование минимальных доз ионизирующего излучения, отрицательно заряженных частиц, различных токсических компонентов пищевых продуктов, антибиотиков или инсектицидов, приводило к стимуляции роста, увеличению процента выживаемости, снижению случаев опухолеобразования, снижению процента поражения инфекциями и позитивному изменению других параметров жизнедеятельности различных видов живых существ.

По данным токсикологических исследований ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, выявлено наличие эффекта (изменение отдельных иммунологических, биохимических показателей, лазерно-корреляционной спектроскопии – ЛКС) через месяц и более, после прекращения длительного воздействия некоторых экзотоксикантов (VX, синтетические углеводороды) на уровне ПДК и ниже. Данный факт не наблюдался после воздействия этих веществ на пороговом уровне. Методом ЛКС определены случаи более выраженных сдвигов ЛК-спектров сыворотки крови при действии токсикантов в низких концентрациях, чем высоких (острая интоксикация ипритом, люизитом и др.).

Материалы цитоморфологических исследований влияния компонентов БСМ зарина, зомана и VX в опытах *in vivo* и *in vitro* (О-изопропилметилфосфонат, О-пинаколилметилфосфонат, О,О-диизобутилметилфосфонат, моноэтанолламин, N-метилпирролидон) показали,

что эти продукты УХО ФОВ в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ - $1 \cdot 10^{-21}$ М при длительном введении *in vitro* и при воздействиях *in situ* вызывают статистически значимые изменения тучных клеток брыжейки и агранулоцитов периферической крови. В организме отмечено усиление дегрануляции клеток брыжейки при введении компонентов БСМ ФОВ в дозах 10^{-4} – 10^{-11} М. При этих дозах *in vitro* наблюдалось выраженное усиление клеточного функционирования, сопровождающееся уменьшением клеток «покоя» и увеличением количества активированных и погибших клеток.

Цитоморфологические изменения могут быть связаны с продукцией мононуклеарными клетками (моноцитами, лимфоцитами и тучными клетками) иммуноглобулинов и секрецией цитокинов. Авторы отметили, что компоненты изученных БСМ ФОВ в концентрациях 1×10^{-6} – 1×10^{-22} М незначительно влияли на активность холинэстераз и нейротоксической эстеразы. Характер влияния каждого вещества на ферменты отличался в зависимости от вещества и концентрации полимодальностью изменений (стимулирование, ингибирование или отсутствие эффекта).

У работников бывшего производства зарина и зомана (в том числе у лиц, подвергавшихся воздействию данных ОВ в концентрациях ниже ПДК р. з.; при нештатных ситуациях – не выше порогового уровня) отдаленные эффекты проявились в виде статистически значимых изменений показателей липопротеинового метаболизма и ЛК-спектров (синтетически направленные сдвиги, свидетельствующие о предрасположенности к аутоиммунной патологии) крови, которые имеют индивидуальный характер.

Экспериментально при п/к введении выявлена бимодальность эффекта конечного продукта деструкции ФОВ – метилфосфоновой кислоты, характеризующееся повышением процессов перекисного окисления липидов и белков, снижением антиоксидантной защиты как в высоких (2 мг/кг и 1×10^{-3}), так и в малых (1×10^{-12} и 1×10^{-15} мг/кг) дозах.

После прекращения работ с VX у персонала отмечен максимальный за весь период наблюдения реальный риск развития отдаленных последствий, достигавший сверхвысокой степени. Однако потенциальный риск в этот период отсутствовал, и в пусконаладочный период он был сверхвысоким, в период промышленного получения VX – преимущественно малым.

Исходя из анализа риска здоровья, причиной риска развития хронических профинтоксикаций во время промышленной наработки и особенно их отсроченных проявлений, характерных для действия ФОВ, может быть не только случаи острых и хронических отравлений: VX и продуктов его деструкции на организм.

Интересна также работа ряда авторов о проведении анализа развития массовых заболеваний «неясной этиологии», которые отметили необходимость изучения воздействия малых доз и концентраций биологически активных веществ, в том числе и ОВ, подлежащих уничтожению, на фоне действия других неблагоприятных факторов малой интенсивности.

Таким образом, имеющиеся сведения свидетельствуют, что эффект СМД сложен и многообразен.

Явление токсического воздействия химикатов широко изучены в XX веке, а эффекты, возникающие в области дефицита химического вещества, в стадии формирования различных гипотез.

Общепринято, что малыми дозами в настоящее время считаются подпороговые, субтоксические дозы, не вызывающие острых моментальных и явных клинических признаков. Область физиологических концентраций составляют до 10^{-9} М включительно.

В большинстве случаев ферментативная трансформация (КСЕНОРАН) ксенобиотиков предполагает уменьшение и нейтрализацию токсичности (детоксикация).

К настоящему моменту накопилось достаточное количество экспериментальных данных о влиянии СМД на различные биологические процессы, проведено выявление и систематизация закономерностей их действия.

В области терапевтических доз лекарственных препаратов существует определенная пропорциональная зависимость эффекта от дозы (так называемый дозозависимый эффект действия вещества), однако, характер кривой доза-эффект индивидуален для каждого препарата.

В общем случае можно говорить, что с увеличением дозы снижается латентный период, усиливается выраженность и длительность эффекта. Вместе с тем, с увеличением дозы препарата отмечается и увеличение ряда побочных и токсических эффектов.

Современная фармакология уделяет особое внимание определению границ между терапевтическим и токсическим действием веществ. Как правило, после установления минимальной действующей дозы, исследование в диапазоне более низких концентраций не проводится. Использование линейной зависимости доза-эффект, это простой и ясный путь создания новых лекарственных препаратов.

Например, выявлена бимодальная зависимость «доза-эффект». Так, при снижении концентрации некоторых БАВ биологический эффект исчезает, однако, при дальнейшем уменьшении концентрации – вновь возрастает до прежнего уровня. Такая зависимость была обнаружена для целого ряда соединений растительного, животного, синтетического происхождения. Причем, во всех случаях проявления такой закономерности, зоны активных концентраций были разделены зонами отсутствия активности, так называемыми мертвыми зонами. Видимо, из-за этого активность СМД не отмечались прежде, поскольку, достигнув мертвой зоны и убедившись в отсутствии эффекта, исследователи прекращали эксперименты. Если зон активных концентраций две, то такую зависимость называют бимодальной, если же больше, то полимодальной.

Ряд авторов, описывая действие лекарственных веществ и других ксенобиотиков в СМД, отмечает наличие двухфазного и более эффектов. То

есть, при последовательном снижении концентрации знак биологического эффекта может меняться: если вещество угнетало какую-либо функцию, то оно будет способно ее стимулировать. Фаза действия лекарства определяется дозой.

Способность организма по-разному реагировать на одно и то же вещество в зависимости от биологического состояния лежит в основе биологических механизмов регуляции. Например, было обнаружено, что вещество, обладающее антиоксидантными свойствами, могло вызывать разнонаправленные эффекты, обусловленные функциональным состоянием мембраны: если мембранный потенциал изолированного нейрона был высоким, антиоксидант его уменьшал, если низким – увеличивал.

Наличие различных побочных эффектов у лекарственных веществ в фармакологических дозах связано как раз с отсутствием избирательности действия. Вместе с тем, важной закономерностью, наблюдаемой при воздействии БАВ в СМД на биологические объекты, является избирательность биологического эффекта в зависимости от дозы: исчезновение побочных эффектов при использовании воздействующего агента после уменьшения его концентрации до степени, позволяющей сохранить его активность.

Чувствительность организма к БАВ непосредственно определена специализированными структурами – клеточными рецепторами, специфически реагирующими изменением своей пространственной конфигурации на присоединение к ним молекулы определенного химического вещества. Такое специфическое взаимодействие (связывание лиганды с рецептором) влечет за собой ряд последовательных биохимических каскадов, результатом которых является значимое изменение внутриклеточного метаболизма и, соответственно, функционального состояния самой клетки, ткани, органа или системы, чьей составной частью эта клетка является.

Лигандами для рецепторов могут быть как вещества эндогенного происхождения (благодаря чему клетка реагирует на состояние внутренней среды организма – гомеостаза), так и разнообразные экзогенные вещества. Поэтому необходимо исходить их химического сродства БАВ к какой-либо структуре организма (рецептору, ферменту, белку на поверхности клеточной мембраны). Именно это сродство обуславливает биологическое действие вещества, в том числе и в сверхмалых дозах.

Вместе с тем, стимулирование БАВ в малых концентрациях в отдаленный период может привести к срыву адаптации и развитию негативных последствий этого влияния на организм.

В настоящее время механизмы действия СМД обосновываются на основе различных гипотез, в ряде случаев экспериментально подтвержденных. Из предлагаемых механизмов действия СМД наиболее распространены следующие:

- каскадные реакции, амплифицирующие сигнал;
- собирательные, конвергентные системы (распространены в ЦНС);

- концентрирование действующего вещества, сопровождающиеся наличием рецепторного резерва;
- наличие высокоэффективных систем усиления сигнала (накопители и транспортеры сигнальных молекул);
- взаимодействие с супераффинными рецепторами;
- параметрический резонанс (формирование эффекта в условиях неравномерного связывания лиганда с рецептором);
- адаптационная гипотеза;
- участие иммунной системы в реакциях БАВ на низкие дозы, в частности, по типу рецепторного взаимодействия иммунокомпетентных клеток с гаптенами, в том числе мононуклеарных клеток (тучные клетки, базофилы, моноциты и др.) в регуляции цитокинов и других медиаторов межклеточного взаимодействия.

Из существующих гипотез, объясняющих возможные механизмы действия СМД, наиболее распространена идея о параметрическом резонансе. Л. А. Блюменфельд (1993) высказал эту идею как о возможном механизме действия СМД БАВ на клеточном и субклеточном уровнях. Он полагает, что параметрический резонанс возникает при совпадении временных параметров запускаемых БАВ внутриклеточных процессов и характерного времени подхода вещества к мишени. В результате связывания активного вещества с его мишенью фермент (рецептор) переходит в конформационно-неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает его липосомальную активность. В рамках этих представлений находит свое объяснение и наблюдаемое уменьшение активности фермента при возрастании дозы действующего вещества.

В основу объяснения кинетических парадоксов положены представление об аллостерическом взаимодействии каталитических центров в молекуле фермента.

Так, фермент или рецептор содержит несколько центров с разным сродством к субстрату, например, константа диссоциации для одного центра равна 10^{-13} М, а для другого – 10^{-8} М. когда вводятся низкие дозы вещества, его молекулы преимущественно связываются с высокоэффективным центром фермента. При увеличении дозы происходит связывание вещества со вторым ферментным центром, который взаимодействует аллостерически с первым центром, понижая его сродство к субстрату, и тогда все молекулы, которые были связаны с первым центром, «сходят» с него. Снова связаться с ним они могут только после того, как концентрация препарата приблизится к значению константы диссоциации комплекса лиганда с первым центром, достигнутой под воздействием второго центра.

Авторами рассматриваются также представление о том, что биологическая система, испытывающая влияние СМД БАВ, может реагировать на первые, наиболее быстрые единичные молекулы, а не на их стационарные концентрации («момент первого достижения»).

Бимодальный (полимодальный) эффект связывают с существованием субпопуляций рецепторов, имеющих различную аффинность к действующему веществу, или с субпопуляциями клеток. Наличие «мертвой зоны» может быть результатом разнонаправленных эффектов действия СМД.

Предполагается, что действие веществ области СМД опосредуется рецепторными взаимодействиями и определяется комбинацией рецепторных ответов с различной аффинностью. При этом, если эффект определяется при больших концентрациях, то он связан с рецепторами иного типа либо с неспецифическими реакциями.

Адаптационный механизм, согласно которому эффекты малых доз объясняются аналогично объяснению эффекта хемотаксиса: изменение ответа биообъекта определяется не самой концентрацией БАВ, а градиентом концентрации в пространстве и во времени.

Адаптационная гипотеза реакции биомишени на очень малые изменения концентрации вещества основана на клеточной памяти на ранее воздействовавшую дозу. Этот фермент характерен не только для эндогенных доз веществ, но и для ксенобиотиков.

Согласно адаптационной гипотезе механизм СМД состоит в том, что адаптация приводит к тому, что клетка реагирует не на саму действующую концентрацию вещества, а на изменение концентрации.

Предполагается, что сочетанная деятельность активированных генов различных клеток обуславливает соответствие формируемых иммуноглобулинов находящимся в организме антигенам.

При попадании ксенобиотиков в организм, сигналы, несущие информацию о них, поступают в ядро нейрона и резонируют с молекулами ДНК, имеющими колебательные параметры, одинаковые с поступившей информацией. В результате экспрессии генов, контролирующей внешнюю функцию нейронов, включается реакция иммунного ответа, находящаяся под полигенным контролем главного комплекса гистосовместимости, расположенного в коротком плече 6-й хромосомы.

Влияние факторов препарата КСЕНОРАН на процессы биотрансформации чужеродных веществ можно рассматривать с нескольких основных позиций. Во-первых, вещества препарата КСЕНОРАН выполняют структурную функцию и непосредственно образуют ферментные системы метаболизма ксенобиотиков или служат кофакторами таких ферментов. Во-вторых, компоненты препарата КСЕНОРАН модифицируют активность процессов метаболизма ксенобиотиков, например, индуцируя монооксигеназную систему и ферменты конъюгации. В-третьих, компоненты препарата КСЕНОРАН – это предшественники эндогенных доноров-субстратов конъюгации.

Цитохром Р-450 – важный компонент системы биотрансформации чужеродных веществ, участвует в реакциях гидроксирования ксенобиотиков.

Глутатион-S-трансфераза катализирует процессы связывания ксенобиотиков с глутатионом. Эта реакция является важным этапом в метаболизме многих лекарственных веществ и других ксенобиотиков электрофильной природы.

При работах с бензолом, ксилолом, толуолом, фосфором, свинцом, мышьяком используются детоксирующие свойства глутатион-S-трансферазы. Она также эффективна для уменьшения интоксикации ртутью, свинцом, хлорпроизводными углеводородов.

Известно, что нервная система чувствительна к действию нейротоксикантов, очень реагирует на изменения процессов метилирования. На эти процессы сильно влияет истощение уровня SAM, что служит причиной демиелинизации.

Во всех процессах 1-й и 2-й фаз биотрансформации ксенобиотиков компонента препарата КСЕНОРАН участвуют и непосредственно (как ферменты реакций детоксикации), и опосредованно (через синтез компонентов микросомальной цепи окисления, других реакций детоксикации).

Компоненты препарата КСЕНОРАН играют большую роль в процессах биотрансформации ксенобиотиков, регулируя структурную целостность мембран (в том числе микросом) и, таким образом, нормальное их функционирование.

При контакте с ОХВ препарат КСЕНОРАН для поддержания 1-й фазы метаболизма обеспечивает организм серосодержащими соединениями, рядом ферментов и цитохромом P-450.

Ряд компонентов участвует во 2-й фазе биотрансформации.

При профилактике воздействия химических веществ, препарат КСЕНОРАН способствует биотрансформации веществ, что в конечном итоге приводит к образованию нетоксичных соединений.

Образование перекиси водорода в гепатоцитах (клетках печени) в условиях N-деметилования различных веществ показано экспериментально. Оно протекает в условиях резкого истощения внутриклеточного пула восстановленного глутатиона GSH, и увеличения оттока из клетки окисленного глутатиона (GSSG), что ведет к истощению общего внутриклеточного пула глутатиона, так как нарушается цикл глутатионпероксидазной реакции восстановления GSSG в GSH. Увеличение выделения GSSG может быть связано с непосредственным взаимодействием метаболитов ксенобиотиков с GSH.

Для «тушения» токсичных свободнорадикальных соединений, образующихся в результате биотрансформации и иммунных реакций при поступлении в организм ксенобиотиков, в составе препарата КСЕНОРАН входят антиоксиданты.

Так, токоферол (витамин E), снижая интенсивность перекисного окисления мембранных липидов и активируя антиоксидантную защиту при

поражениях печени химическими агентами, «сохраняет» структурную целостность клеточных мембран и их функциональную активность.

Дефицит и снижение активности цитохром-Р-450-зависимой системы приводит к снижению детоксицирующей функции тканей и органов, прежде всего печени. Препарат КСЕНОРАН повышает содержание цитохрома Р-450 в микросомах печени.

Уникальная комбинация компонентов препарата КСЕНОРАН усиливает детоксицирующую функцию печени и способствует элиминированию токсикантов.

Препарат КСЕНОРАН показан лицам, контактирующим с ртутью, так как он участвует в ее детоксикации.

Компоненты препарата КСЕНОРАН оказывают непосредственное влияние на перенос протонов и электронов в процессах обмена этанола и его наиболее токсичного метаболита – уксусного альдегида.

Избыток железа резко стимулирует перекисные процессы в целом. Ионы ртути, свинца, кадмия, алюминия подавляют все ферменты биотрансформации и антиоксидантной защиты, которые компенсирует препарат КСЕНОРАН.

Имеются сведения об антиканцерогенных свойствах компонентов препарата КСЕНОРАН, об их влиянии на химически индуцированные опухоли.

Взаимное влияние на метаболизм компонентов препарата КСЕНОРАН на реализацию эффекта при совместном применении осуществляется через систему регуляции, прежде всего, через гормональную систему, в результате чего их действие может потенцироваться.

Препарат КСЕНОРАН способствует превращению холестерина в реакциях гидроксирования в его производные, в частности, желчные кислоты тормозят синтез атерогенных липопротеинов (низкой плотности) и, тем самым, помогают выведению холестерина из плазмы крови. КСЕНОРАН регулирует физико-химические свойства мембран клеток, препятствует поступлению в них избытка холестерина, эстерифицирует его и способствует выведению. Участвуя в реакциях метилирования, активизирует синтез фосфолипидов и других биологически активных веществ.

В перечень вредных работ, при которых показано применение препарата КСЕНОРАН, помимо всех прочих, включены работы с различными органическими и неорганическими соединениями (углеводородами, спиртами, фенолами, металлами и их соединениями, антибиотиками и др.) при их производстве, переработке и применении. **КСЕНОРАН повышает общие адаптационные резервы и функциональные способности организма, ослабляет действие вредных химических, физических и биологических факторов производственной среды на печень, желудочно-кишечный тракт, слизистые оболочки верхних дыхательных путей и другие органы и системы организма, а также оказывает благотворное действие на белковый и минеральный обмен.**

КСЕНОРАН обладает противосиликозной активностью, противофиброзным эффектом и связывает тяжелые металлы. Обладает детоксицирующими свойствами в отношении ароматических углеводов, ацетона, пестицидов, свинца, сероуглерода, оказывает стабилизирующее влияние в отношении действия свинца и ртути на мембраны митохондрий и микросом.

Детоксицирующие эффекты препарата КСЕНОРАН обусловлены взаимодействием входящих в состав активных компонентов. КСЕНОРАН модулирует активность ферментов детоксикации, препятствует свободнорадикальному воздействию токсикантов. Их роль значительно возрастает в случае, когда основной путь поступления токсикантов в организм – через респираторный, желудочно-кишечный тракт и кожу.

Особую роль имеют серосодержащие компоненты, необходимые для синтеза глутатиона в тканях легких, почек и печени, который непосредственно инактивирует ряд токсических соединений, а в легочной ткани именно он играет основную роль в процессах детоксикации.

КСЕНОРАН также способствует выведению из организма тяжелых металлов и других ксенобиотиков, снижению уровня радионуклеидов.

КСЕНОРАН изменяет функции ферментов биотрансформации и транспортеров. Является индуктором 1-й и 2-й фаз биотрансформации.

Влияние препарата КСЕНОРАН на иммунную защиту включает:

- непосредственное действие на улучшение функций компонентов иммунной системы («собственная» иммунотерапия);
- опосредованное улучшение общего состояния организма, повышающее естественную резистентность к различным неблагоприятным воздействиям.

КСЕНОРАН улучшает общее состояние организма, повышает энергетический обмен и синтез белка, стрессоустойчивость, активность врожденного и специфического иммунитета, значительно повышает устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов.

КСЕНОРАН стимулирует активность монооксигеназ и глутатион-S-трансфераз печени. Это важно при использовании препарата КСЕНОРАН на конкретных химически опасных объектах.

Известно, что многие болезни человека, в том числе, злокачественные опухоли, являются результатом дефицита компонентов системы детоксикации. Например, нейродегенерация может развиваться в результате длительного дефицита компонентов системы детоксикации у пациентов. Таким образом, КСЕНОРАН обладает антимуtagenными и антиканцерогенными свойствами.

Исходя из беспороговости действия канцерогенов, достичь абсолютной безопасности невозможно даже при условии соблюдения гигиенических нормативов. Поэтому важным профилактическим антиканцерогенным средством являются ингибиторы процесса канцерогенеза, в частности, КСЕНОРАН.

Этиловый спирт и алкогольные напитки могут влиять на модуляцию эффектов ксенобиотиков. Употребление алкоголя (этанола) может различными путями воздействовать на чувствительность ко многим токсичным химическим веществам путем краткосрочных изменений рН тканей и увеличения окислительно-восстановительного потенциала, в результате его метаболизма, так как при окислении этанола в ацетальдегид и окислении ацетальдегида в ацетат, образуется эквивалент восстановленного никотинамида-аденин-динуклеотида (NADH) и водорода.

Этанол вызывает повышение скорости абсорбции желудочно-кишечным трактом свинца. Находясь в организме, угнетает биотрансформацию некоторых лекарственных средств и других ксенобиотиков, метаболизируемых системой оксидаз смешанной функции: существенно замедляет элиминацию мепробомата, пентобарбитала, хлордиазепоксида, метарона, фенотиазина, кофеина, пропоксифена и других лекарственных средств. Этанол снижает легочную абсорбцию паров ртути путем ингибирования окислительных процессов.

В опытах *in vitro* он угнетал гидроксילирование анилина и фенобарбитала, N-деметилирование аминопирина и этилморфина. Накопление свободных радикалов при образовании ацетальдегида активирует ПОЛ мембран, нарушает структуру липидного бислоя, усугубляя алкогольную интоксикацию. Хроническая интоксикация этанолом сопровождается истощением запасов глутатиона (дефицит которого восполняет КСЕНОРАН), что приводит к временному снижению резистентности в отношении других токсикантов.

При остром и хроническом приеме алкоголя подавляется реакция ацетилирования прокаинамида, сульфаниламидов, гидразина и его производных, что может модифицировать образование токсичных продуктов их метаболизма. Углекислота усиливает всасывание этилового спирта. Существенное влияние на всасывание этанола оказывают многие лекарства. Так, например, морфин, промедол, омнопон, кодеин, адреналин, эфедрин, теофедрин, белладонна, а также половые гормоны тормозят всасывание алкоголя, в то же время как прозерин, галантамин и другие лекарства ускоряют этот процесс.

У чувствительных лиц не исключено развитие отдаленных эффектов ксенобиотиков (например, ФОВ) на фоне употребления алкогольных напитков.

При хронических интоксикациях препарат КСЕНОРАН оказывает следующее действие:

- общеукрепляющее (сохранение адаптационных резервов, работоспособности);
- детоксическое;
- иммунокорректирующее;
- гипоаллергенное;
- антиоксидантное;

- гормонокорректирующее;
- антиканцерогенное;
- восстановление энергетического обмена.

КСЕНОРАН оказывает влияние не только на метаболические процессы, а также влияет на полиморфизмы генов, кодирующих белки системы регуляции энергетического обмена – переносчики липидных фракций крови и холестерина, а также ферменты, расщепляющие липиды, например, ген протеина лептинмеланокортиновой системы – переносчика жирных кислот и связывания их в клетках кишечника (FABP2); переносчика жирных кислот (ДТО), кодирующего альфа-кетоглутарат-зависимую диоксигеназу. Также оптимизирует работу генов, которые относятся к генам, регулирующим процессы усвоения и метаболизма нутриентов, бетаадренергетических рецепторов (ADRB2, ADRB3; предрасположенность к задержке жидкости в организме, например, при пересаливании пищи); ADD1 (белка скелетной мышцы – альфа-аддуцина); PGC1 (фосфатидилглицеринфосфолипазы C1); CYP11B2; генов маркеров углеводного обмена – рецептора, активируемого пролифератором пероксисом типа гамма 2 (PPARG2); нейронального меланокортинового рецептора (MC4R); группы генов митохондриальных транспортеров (AICP); гена, кодирующего G-белок (GNB3), гена альфа-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы (FTO), регулирующей липолиз, лептин-независимый контроль аппетита и др.. Так, полиморфизмы генов FABP2, FTO, ADORB2, ADRB3, PPARG2 связаны с ожирением, а также с инсулинорезистентностью (FABP2, ADRB3, PPARG2).

При варианте 54Thr FABP2 обычно наблюдаются повышенные уровни холестерина и триглицеридов после приема пищи, высокий уровень лептина (белковый гормон, который играет ключевую роль в регулировании потребления энергии и энергетических затрат, аппетита, инсулина и сахара в крови), что увеличивает риск абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа.

Следует выделить ген CYP1A2, отвечающий за метаболизм кофе и некоторых лекарственных средств, по полиморфизму которого можно выделить три подгруппы людей. Для первой из них (A/A) потребление натурального кофе не влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний, и напиток может быть использован как стимулятор при диете с ограничениями калорий. Для второй (C/C) – характерен замедленный метаболизм кофеина и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Для третьей (A/C) – потребление кофе может защитить организм от развития некоторых видов опухолей.

Ген MTHFR, кодирующий фермент метилен тетрагидрофолатредуктазу, который является ферментом фолатного цикла. Фолиевая кислота – субстрат для ряда последовательных реакций синтеза предшественников специфических коферментов внутриклеточных реакций: регенерации метионина, биосинтеза пуриновых нуклеотидов; метилирования ДНК И РНК.

Фермент МТНFR, при наличии кофакторов (пиридоксина, цианкобаламина), участвуют в превращении гомоцистеина в метионин, играющий одну из ключевых ролей в синтезе нуклеиновых кислот, реализации второй фазы детоксикации ртути, свинца, мышьяка и других ксенобиотиков, метилировании гормонов (эстрогена), нейромедиаторов (адреналина, норадреналина, дофамина, ацетилхолина), белков, липидов и др..

Носительство по минорной аллели снижает активность МТНFR, что приводит к повышению уровня гомоцистеина. Накопление гомоцистеина вызывает цитотоксическое, атерогенное и тромботическое действие, определяя развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, ряды онкологических заболеваний, привычного невынашивания, патологии развития плода и др.. КСЕНОРАН снижает гомоцистеин у людей с разными вариациями МТНFR.

С возрастом повышается уровень гомоцистеина. Пища также влияет на уровень гомоцистеина. Для снижения метионина, который в организме может превратиться в гомоцистеин, необходимо уменьшить потребление курицы, индейки, мяса, увеличить потребление рыбы, овощей и фруктов, не злоупотреблять курением, кофе.

КСЕНОРАН активировать гены сиртуинов. Из генов, обладающих функцией сохранения здоровья и продления жизни, следует выделить сиртуины – это группа генов, кодирующих семейство НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью.

Эти белки принимают участие в энергетическом метаболизме, включая обмен глюкозы, осуществляют генетический контроль, выживание клеток, репарацию ДНК,

Мишенями сиртуинов являются регуляторы транскрипции, структурные белки, клеточные сигнальные молекулы, опухолевые супрессоры (p53, p73, Rb), ферменты (МMP, АсеСS, PARP1), транспортные белки (цитохром С).

Семейство сиртуинов подразделяется на пять классов (I-IV и V). Они локализуются не только в ядре, но и в митохондриях, где регулируют их функцию. Сиртуины выполняют две функции:

- 1) Ацетилирование гистонов по остаткам лизина, что способствует конденсации хроматина и выключению тех генов, продукты которых в данный момент клетке не нужны или могут оказаться вредными;
- 2) Устранение повреждений ДНК.

Показано, что КСЕНОРАН влияет на способность SIRT1 влиять на молекулу гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1, участвующую в коммуникации генома ядра клетки и генома митохондрии. HIF-1 является активатором семейства эндотелиальных факторов роста VEGF. HIF-1-сопряженные механизмы в астроцитах и эндотелиоцитах контролируют процессы ангиогенеза и барьерогенеза, проницаемости ГЭБ; влияют на изменение энергетического обмена: процессов гликолиза, аккумуляции лактата и изменении характера нейрон-астроглиального метаболического сопряжения.

В числе HIF-1-контролируемых генов – гены, кодирующие SDE-1, транспортеры глюкозы и лактата, ферменты гликолиза, которые необходимы для обеспечения функционирования клеток в условиях острой и хронической гипоксии.

Отмечено, что сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни наблюдается при активации сиртуина непосредственно в головном мозге (в определенных зонах – гипоталамуса: дорсолатеральном и латеральном ядрах), которая повышает чувствительность нейронов к орексинам и нейропептидным гормонам, влияющим на обмен веществ, регулирующим цикл сна и бодрствования. КСЕНОРАН является активатором сиртуинов.

Помимо питания, такие физиологические особенности организма, как нейроиммунноэндокринная регуляция, размер, масса тела, возраст, а также образ жизни значимо влияют на метаболизм ксенобиотиков. У лиц с пониженным питанием и старшего возраста снижена сопротивляемость к действию многих промышленных ядов.

Избыточное питание ведет к ожирению, повышению токсичности жирорастворимых соединений в связи с нарушением детоксикационной функции печени, депонированием этих веществ в жировой ткани и задержкой в организме. Как было отмечено, никотин является индуктором СУР1А2, СУР1А1 и ингибитором СУР2А6. Высокая биоактивация канцерогенов у курильщиков обусловлены интенсивной продукцией СУР1А1. Физически тренированные люди более устойчивы к действию многих токсикантов.

Вместе с тем, при возрастающей физической нагрузке повышение потребности тканей к кислороду, ведет к увеличению интоксикации углерода оксидом, нитритами, цианидами и даже к летальному синтезу (метилловый спирт, четыреххлористый углерод, фосфорорганические инсектициды).

Таким образом, для нормализации обменных процессов необходимо соблюдать принцип сбалансированного низкокалорийного питания и применять КСЕНОРАН, стимулирующий выработку сиртуинов и других БАВ.

Регуляция экспрессии генов препаратом КСЕНОРАН направлена на удовлетворение потребности организма в определенных нутриентах, в продукции гормонов, обеспечении функционирования транспортеров, ферментов, участвующих в метаболизме, и создании запасов жизненно необходимых веществ, биотрансформации ксенобиотиков, иммунной защиты, а также на взаимодействие организма (желудочно-кишечного тракта) с микробиотой, и другие процессы жизнеобеспечения.

Одним из примеров совершенствования профилактики химически обусловленных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, является применение препарата КСЕНОРАН, и пересмотр рациона ЛПП с учетом современных сведений о генетических и других нарушениях, необходимых у работающих с НДМГ и другими гидразинами.

НДМГ является высокотоксичным и чрезвычайно опасным веществом I класса опасности. Токсичность НМДГ практически не зависит от пути поступления в организм. Вещество легко всасывается и опасно при любых путях поступления: вдыхании паров, попадании внутрь с пищей, водой и проникновении через кожу.

Токсичность НДМГ связана с суточным циркадным ритмом метаболических процессов в организме. Ведущее значение в патогенезе интоксикации НДМГ и другими гидразинами имеет блокирование ферментов, содержащих в качестве кофакторов пиридоксальфосфат, путем связывания его альдегидной группы. Данный токсический эффект является прямым действием НДМГ на организм.

Токсические свойства НДМГ связаны с нарушением процессов переаминирования, дезаминирования, угнетением активности моно- и диаминооксидаз, оказывающих влияние на обмен биогенных аминов, нарушение синтеза ацетилкоэнзима А. Взаимодействие активных центров энзимов с НДМГ ведет к нарушению азотистого, белкового углеводного, липидного обменов, энергетического обеспечения клетки, снижению активности окислительно-восстановительных процессов, фосфорилирующих реакций, накоплению биогенных аминов, в том числе адреналина и норадреналина. При действии НДМГ угнетение диаминооксидазы (ДАО), фермента, играющего ключевую роль в распаде гистамина, наступает как вследствие связывания пиридоксальфосфата, так и образования хелатов с ионами меди, входящих в активный центр фермента, что является одним из ведущих звеньев патогенеза интоксикации НДМГ.

При дефиците ДАО, снижении его активности или при повышенном поступлении гистамина с продуктами, гистамин может накапливаться и вызывать общеаллергические симптомы.

Отмечаются угнетение декарбоксилазы глутаминовой кислоты в головном мозге. В моче обнаруживается ксантуреновая кислота, снижается содержание естественного метаболита витамина В6-4-пиридоксиновой кислоты. Патогенетическая значимость угнетения синтеза пиридоксальфосфата при отравлениях гидразинами доказана тем, что витамин В6 (пиридоксин) является единственным эффективным средством профилактики и лечения интоксикаций гидразиновыми соединениями.

Важным фактором ассимиляции пиридоксина является витамином В2, при дефиците которого может нарушаться синтез оксидазы, протетической группой, которой является флавиномононуклеотид.

На развитие отдаленных эффектов НДМГ и других гидразинов, связанных с мутагенным и канцерогенным воздействием, также существенно влияет образование высокотоксичных метаболитов (при окислении НДМГ-нитрозодиметиламина).

Биотрансформация гидразина и его производных протекает в печени и кишечнике. Гидразины окисляются в 1-й фазе биотрансформации с участием цитохрома Р-450 и флавиносодержащих монооксигеназ. Конъюгация

гидразинов и метаболитов 1-й фазы биотрансформации осуществляется путем ацетилирования с участием глутатионзависимых ферментов 2-й фазы биотрансформации. У лиц, имеющих фенотип медленного ацетилирования, который находится под контролем N-ацетилтрансферазы, снижена детоксикация гидразинов, что приводит к повышению концентрации реакционноспособных промежуточных продуктов в организме, нарушению иммунитета. Гидразин и его производные вешиваются в реакции с одноэлектронным переносом и, как следствие, нарушают процессы микросомального метаболизма (ингибируют синтез цитохрома P-450), активируют аскорбат- и НАДФН-зависимую ПОЛ.

Снижение цитохрома P-450 гидразинами приводит к усилению токсичности других ксенобиотиков. Генерация АФК в процессе биотрансформации гидразина и его производных индуцируют каскад метаболических повреждений в гепатоцитах, эритроцитах и других клетках, окислительную модификацию белков.

Для детоксикации и профилактики токсического действия НДМГ и других гидразинов лиц, контактирующих с НДМГ, большое значение имеет применение препарата КСЕНОРАН. КСЕНОРАН необходим для регуляции деятельности организма, в особенности функционирования нервной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, обмена веществ, повышение общей сопротивляемости и адаптационных резервов организма, работоспособности, а также снижения общей и профессиональной заболеваемости, повышает функции физиологических барьеров – препятствует проникновению НДМГ в организм. КСЕНОРАН является неспецифическим антимуутагеном для профилактики канцерогенного и общетоксического эффектов НДМГ, включая неврологические заболевания.

Физиологическое метилирование ДНК – единственная ковалентная модификация молекулы ДНК – осуществляется путем переноса метильной группы с SAM на 5-ю позицию пуринового кольца цитозина.

Поддержка нужного статуса метилирования генома является обязательным условием нормального развития и существования.

Нарушения метилирования способствует возникновению опухолей и аномалий развития у человека.

Поддерживающее метилирование активизируется при каждом клеточном делении.

Несмотря на то, что метилирование является наследуемой модификацией, этот процесс оказывается обратимым под воздействием деметилирующих агентов или ферментов.

Как правило, неактивный ген соединен с метильной группой. Установлено, что даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровень экспрессии генов.

Метильные группы могут заставить гены «замолчать». Этим обусловлено разнообразие клеток организма при одной и той же ДНК.

Метилированные нуклеотиды представляют собой горячие точки для мутаций.

Особенно важно это свойство в случае инактивирующих мутаций генов – супрессоров. В 25% проанализированных опухолей мутации p53 происходит именно в сайтах метилирования.

В последние годы стало ясно, что к эпигенетическим механизмам изменения активации генов относится компактизация – декомпактизация хроматина, механизм которого напрямую связан с репрессией – дерепрессией локализованных в нем генов.

Установлен особый класс заболеваний человека, обусловленный дефектами структуры и модификации хроматина – так называемые «хроматиновые болезни». Доказано, что формирование «закрытой структуры» хроматина приводит к инактивации гена.

Хроматин – это вещество хромосом – комплекс ДНК, РНК, белков. В составе хроматина происходит реализация генетической информации, а также репликация и репарация ДНК.

Основную массу хроматина составляют белки – гистоны. Гистоны – относительно небольшие белки с очень большой долей положительно заряженных аминокислот (лизина и аргинина); что помогает гистонам крепко связываться с ДНК, которая заряжена отрицательно.

Гистоны необходимы для сборки и упаковки нитей ДНК в хромосоме. Гистоны формируют нуклеосому, вокруг которой наматывается ДНК, в результате чего обеспечивается ее компактизации в ядре. От плотности расположения гистонов в активно экспрессирующихся участках генома зависит интенсивность экспрессии генов.

Микро РНК образуют обширную регуляторную сеть, задействованную в различных сигнальных путях; они контролируют множество биологических и метаболических процессов, нарушение которых может привести к широкому спектру заболеваний, в том числе системы крови, а также вызванных опухолевыми процессами.

Описано около 400 митохондриальных болезней, вызванных дефектами митохондриальной и ядерной ДНК.

Воздействие токсичных веществ может явиться триггером к развитию нарушений энергетического обмена, патологии митохондриальных белков.

Ряд химических соединений (например, этилнитрозомочевина) оказывает влияние преимущественно на митохондриальный геном, а не на ядерную ДНК).

В патогенезе заболеваний человека участвуют нарушения метилирования белков и эпигенетического кода, а также промежуточные метаболиты процесса трансметилирования (гомоцистеина – Нсу).

Указанные процессы очень чувствительны к действию разнообразных внешних факторов; в последние годы им уделяется самое пристальное внимание.

Ведущими токсическими факторами при повышении уровня гомоцистеина являются: оксидативный стресс, стресс эндоплазматической сети (СЭС), приводящий к апоптозу (некрозу клетки и активации воспалительного ответа); нарушение эпигенетической структуры генома клеток вследствие модификации процессов метилирования/деметиляции белков и ДНК.

Повышение количества гомоцистеина выявлено при атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, ревматоидным артритом, васкулитом, болезнью Рейно, остеопорозом, раком, гипотериозом и т.д..

Установлено, что гомоцистеин влияет на регуляцию активности более ста генов, среди которых есть выполняющие провоспалительные и проапоптотные функции.

Последствия стресса, травмы и другие воздействия окружающей среды наследуются не одним поколением в течение многих лет.

Из заболеваний человека также выделяют группу сравнительно немногих форм патологии, в возникновении которых исключительную роль играет только фактор среды.

Обычно это экспериментальный средовой фактор, по отношению к действию которого, организм не имеет средств защиты (травмы, особо опасные инъекции, яды, ОВ). Генетические факторы в этом случае играют роль в течении болезни, влияют на ее исход.

Благодаря широким генетико-эпидемиологическим исследованиям в разных популяциях, мультифакторные болезни с наследованием предрасположенности были выделены из группы генных болезней. Полиморфизм генов рассматривается как важное звено в этиологии и патогенезе МФЗ, в результате которых возможен и летальный исход.

Однако, далеко не все изменения последовательности нуклеотидов, приводящие к изменению структуры белка, являются патогенными. Наиболее опасными для возникновения многих МФЗ являются сетевые взаимодействия неблагоприятных аллелей нескольких генов в сочетании с аддитивным эффектом.

Как отмечено, для проявления МФЗ наряду с генетической предрасположенностью, необходимо действие факторов внешней среды (экологические и производственные загрязнения, образ жизни и др.), наличие эпигенетических изменений, а также других, в том числе случайных причин.

Гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название генов предрасположенности. Их число может достигать сотен.

Также выделяют гены-триггеры (например, онкогены), которые связаны с запуском патологического процесса под действием внутренних факторов организма.

К генам предрасположенности следует отнести гены детоксикации, которые реагируют на химические факторы внешней среды. Накапливаются

сведения о том, что генетические различия в регуляции, экспрессии и активности генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, компоненты гистосовместимости, иммунной, антиоксидантной и других систем, являются решающими факторами в развитии разнообразных болезней. Поэтому в предрасположенности к действию ОХВ существенную роль могут играть генетические полиморфизмы, обуславливающие не только особенности патогенеза воздействия конкретных ксенобиотиков, но и определяющие склонность к развитию «стохастической» патологии органов и систем.

Связь некоторых заболеваний/нарушений внутренних органов и систем, с генетическим полиморфизмом генов, кодирующих биологически активные вещества.

Нарушения обмена и детоксикации аполипептинов E, A, B, параоксоназы 3, ингибитора активатора плазминогена 1, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, 5-го фактора свертывания крови, переносчика холестерина, C-реактивного белка, ренина, эндотелиальной NO-синтазы 3, бета-1 и бета-2-адоенорецепторов, рецепторы 2 типа к брадикинину, белка альфааддуцина, цитохрома P-450, метилен- тетрагидрофолатредуктазы приводит к ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и другим сердечно-сосудистым заболеваниям.

Нарушения обмена и детоксикации аполипептина E приводит к болезни Альцгеймера.

Нарушение обмена микросомальной эпоксидгидролазы-1 приводит к хронической обструкционной пневмонии, эмфиземе легких.

Нарушение обмена и детоксикации каталазы, бета-2-адренергического рецептора, интерлейкина 4, альфа-цепи рецептора интерлейкина 4, интерлейкина-13 приводят к бронхиальной астме.

Нарушение обмена и детоксикации рецептора дофамина определяют предрасположенность к табакокурению, алкоголизму, наркомании.

Нарушение обмена ингибитора активатора плазминогена 1 провоцируют развитие сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности.

Нарушение обмена и детоксикации фактора некроза опухолей-альфа приводит к измененной транскрипционной регуляции, бронхиальной астме и сахарному диабету 2 типа.

Нарушение обмена и детоксикации интерлейкина-6 приводит к иммунным нарушениям, сердечно-сосудистым заболеваниям, остеопорозу и гликемии.

Нарушение обмена и детоксикации интрелейкина-10 приводит к иммунным нарушениям, ревматоидному артриту, псориазу и др..

Нарушение обмена и детоксикации рецептора серотонина приводит к ожирению, нейропсихическим заболеваниям, депрессии. Нарушение обмена и детоксикации катехоламин-орто-метилтрансферазы приводит к психическим заболеваниям, болезни Паркинсона, гестозу.

Нарушение обмена и детоксикации цитохрома P-450, глутатионпероксидазы-4, p53, фактора некроза опухолей и рецептора

тромбопоэтина приводит к онкологическим заболеваниям, в том числе, с плохим прогнозом.

Нарушение обмена и детоксикации сиртуина 1 и сиртуина 3 приводит к нарушению обмена веществ, воспалению (артритам, артрозам), астме, сердечно-сосудистой патологии, нейродегенеративным расстройствам, когнитивным (умственным) нарушениям, ожирению.

Нарушение обмена и детоксикации пероксисом пролифератора активированных рецепторов приводит к нарушениям энергетического обмена (регуляции генов, вовлеченных в обмен липидов и глюкозы; инсулинорезистентности, атеросклероза, ожирении и др.) процессов воспаления, репарации и репродукции.

Нарушение обмена и детоксикации транскрипционных факторов FOXO приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, усилению пролиферации клеток, угнетению нейтрофилов, диабету, злокачественным опухолям и ускорению старения.

Идентификация генов предрасположенности к МФЗ и их аллелей весьма затруднено. Это связано с тем, что свой патологический потенциал они реализуют вместе с комплексом нескольких внешне средовых факторов, обуславливающих и эпигенетические изменения, в совокупности формирующие МФЗ, которые представляют собой самую многочисленную и разнообразную группу болезней, составляющую более 90% от всей соматологии человека и характеризующуюся наиболее высокими темпами роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения в современных популяциях.

Распространенными МФЗ являются заболевания сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, злокачественные новообразования, диабет, психические болезни.

Молекулярно-генетический уровень генотипирования позволяет выявить обусловленность физиологической адаптации/предрасположенности человека к определенным заболеваниям на популяционном уровне, которые, в свою очередь, влияют на ответную реакцию индивидуумов на воздействие ксенобиотиков.

Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков связан с патологией сердечно-сосудистой системы, атопическими заболеваниями, хроническими неспецифическими болезнями легких и др..

Полиморфизм генотипа ферментов глутатион-S-трансферазы и цитохрома P-450 имеет значение в формировании подверженности и заболеваниям (онкологическая патология, инфекционные и аллергические заболевания и др.) триггерами которых выступают неблагоприятные факторы внешней среды и образа жизни.

С группой генов детоксикации ксенобиотиков тесно связаны гены, кодирующие ферменты, участвующие в функционировании детоксикационных систем, например, бета-адренорецепторы;

эпоксидредуктаза витамина К; ген, контролирующий обмен железа в организме человека.

Как известно, железо входит в состав более 100 ферментов, в том числе, 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков, обмена холестерина, а также влияющих на синтез ДНК, качество иммунного ответа на вирусную или бактериальную инфекцию, энергетический обмен клеток, реакции образования свободных радикалов в тканях организма.

Ген, входящий в состав цитохрома P-450, являются комплексом протопорфирина 9 и двухвалентного атома железа. Железо оказывает синергетический эффект при индукции аминолевулинатсинтазы, усиливающей работу митохондриальной системы окисления.

Многие бронхолегочные патологии в различной степени связаны с развитием окислительного стресса. Частота заболеваний бронхолегочной системы (бронхиальная астма, эмфизема, пневмония и др.) находится в прямой зависимости от уровня загрязнения окружающей среды сильными окислителями (NO, NO₂, CO, O₃, альдегиды), пылевыми частицами, особенно в сочетании с воздействием экстремальных климатических условий.

Источниками активированных кислородных метаболитов могут быть не только внешние, но и внутренние факторы (альвеолярные макрофаги, гранулоциты, внутриклеточные органеллы), приводящие к индуцированию окислительных процессов на поверхности бронхоальвеолярного секрета и непосредственно в эпителии легкого, и дальнейшей хронизации патологического процесса в легочной ткани.

Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронических заболеваний органов дыхания, с которыми тесно связаны особенности иммунологической реактивности, роста и развития легких. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующее положение в росте общей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, как в Российской Федерации, так и во многих других странах.

В настоящее время примерно 210 миллионов человек во всем мире страдают ХОБЛ. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, ХОБЛ к 2030 году будет занимать 5-е место по заболеваемости и станет третьей по значимости причиной смерти во всем мире.

Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, медиаторов воспаления, протеолитических ферментов и ингибиторов протеолиза в этнических группах характеризуется широким аллельным разнообразием. Установлена ассоциация полиморфных вариантов генов с развитием хронических заболеваний органов дыхания.

Определены значимые генсредовые взаимодействия с курением при формировании хронических заболеваний органов дыхания.

В развитии легочной патологии при воздействии факторов окружающей среды наибольшее значение имеют гены биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты.

У женщин риск развития ХОБЛ связан с генами, кодирующими ферменты метаболизма ксенобиотиков, участвующими в эндогенной активации и деградации половых гормонов, с геном, кодирующим ключевой цитокин острой фазы воспаления.

Для мужчин специфичной является ассоциация с геном, кодирующими ферменты, участвующие в антиоксидантной защите.

Развитие хронических бронхолегочных заболеваний у детей наиболее ассоциировано с генами системы цитохрома P-450, матриксных металлопротеиназ и ингибиторов протеолиза.

К настоящему времени накоплено достаточно сведений об ассоциации генотипа с риском развития эмфиземы легких и хронического бронхита у курящих.

Специфической для курильщиков комбинацией генов, определяющей развитие ХОБЛ, является комбинация, которая отражает воспалительный компонент в патогенезе ХОБЛ и взаимную активацию НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1) и матриксных металлопротеиназ.

В защите легких от высокоактивных производных эпоксида, образующихся при курении, имеет микросомальная эпоксидгидролаза, входящие в состав препарата КСЕНОРАН. С дефицитом этого фермента ассоциированы такие заболевания, как эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, хронические респираторные заболевания, муковисцидоз, злокачественные опухоли.

Показано, что в развитии бронхиальной астмы нарушения биотрансформации ксенобиотиков также имеет существенное значение.

Бронхиальную астму рассматривают как полигенную болезнь с наследственной предрасположенностью, в формировании которой генетическая компонента представляет систему с аддитивным эффектом отдельных генов, каждый из которых в отдельности не способен, либо крайне редко способен вызывать болезнь. Дисбаланс процессов детоксикации экзогенных и эндогенных веществ (в том числе, медиаторов воспаления - простагландинов и лейкотриенов) в два раза повышает риск развития бронхиальной астмы. В предрасположенности к туберкулезу показана роль многих ксенобиотиков. Также нарушение детоксикации ксенобиотиков у больных хроническим туберкулезом определяет плохой ответ на лечение. Установлено модифицирующее влияние ксенобиотиков на увеличение объема зоны поражения легочной ткани при уже возникшем заболевании.

Пристальное внимание исследователей обращено к индивидуальным особенностям функционирования системы биотрансформации при онкологических заболеваниях, так как доказано влияние большинства химических агентов, с которыми человеку приходится сталкиваться как в быту, так и на производстве, на процессы канцерогенеза. Развитие химически обусловленных опухолей – результат влияния разнообразных канцерогенных агентов с разными механизмами действия. Генетические перестройки, влияющие на механизмы детоксикации и активации онкогенов и других

факторов онкогенеза под действием канцерогенных агентов, возможны как в соматических, так и в половых клетках.

Мишенями канцерогенных агентов – ксенобиотиков являются протоонкогены, результаты пролиферации и дифференцировки клеток опухолей, ингибирующие пролиферацию клеток (подавление антионкогенов), участвующие в апоптозе клеток; гены, отвечающие за репарацию ДНК; гены-мутаторы; гены, участвующие в процессах детоксикации ксенобиотиков, а также теломераза и т.д..

Повреждение митохондрий ксенобиотиками, обуславливающие метаболическое перепрограммирование, освобождение некоторых митохондриальных белков, рассеяние трансмембранной разности потенциалов, разрушение электротранспортной цепи, продукцию активных форм кислорода, торможение синтеза АТФ определяют различные аспекты апоптоза, нарушение биоэнергетических функций и перерождение клетки в опухолевую.

Наиболее изучены две системы, оказывающие кардинальное регулирующее влияние на процесс клеточной пролиферации: протоонкогены и гены-супрессоры. Ксенобиотики активируют протоонкогены и подавляют гены-супрессоры. Препарат КСЕНОРАН, удаляя ксенобиотики, противостоит этому процессу.

Протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки. Активация протоонкогенов и превращение их под действием ксенобиотиков в клеточные онкогены происходят при опухолевом росте.

Активация ряда клеточных онкогенов возможна при пролиферации и дифференцировке клеток в очагах репаративной регенерации. В основе изменения уровня экспрессии протоонкогенов могут лежать самые разнообразные процессы, такие как: амплификация гена, транслокация его под более сильный промотор другого гена, транскрипция гена с промоторов интегрированных ретровирусов и мобильных элементов. Появление онкогена связано с неадекватной (количественной, качественной или временной) экспрессией (или активацией) протоонкогена. Происходит образование онкобелков, кодируемых онкогенами.

Препарат КСЕНОРАН восстанавливает гены-супрессоры опухолей. Гены-супрессоры опухолей являются функциональными антагонистами онкогенов. КСЕНОРАН восстанавливает более 10 антионкогенов, функция которых состоит в предупреждении трансформации протоонкогенов в активные онкогены, сохранении постоянства генерации клеток, индукции апоптоза в случае нарушения структуры ДНК.

Дефекты генов-супрессоров, возникающие под действием ксенобиотиков, приводят к прогрессии, а восстановление функции этих генов (при действии препарата КСЕНОРАН) – к профилактике, существенному замедлению пролиферации или даже регрессии развития опухоли.

При нейтрализации ксенобиотиков активируются гены «общего контроля», к которым относят ген p53 и те гены-супрессоры, продукты которых не входят в системы репарации ДНК непосредственно, а принимают участие в организации контрольного пункта проверки ДНК перед переходом клетки к следующей стадии клеточного цикла.

Таким образом, процессы канцерогенеза связаны с полиморфизмом разнообразных генов, многообразными эпигенетическими нарушениями, сопровождающимися изменениями функционирования систем детоксикации, а также нервной, эндокринной систем.

Характер индивидуальной устойчивости/предрасположенности к действию неблагоприятных факторов зависит от аллельного полиморфизма генов, кодирующих маркерные ферменты биотрансформации про- и антиоксидантных систем.

Препарат КСЕНОРАН формирует протективный устойчивый тип системы биотрансформации ксенобиотиков, определяющий устойчивость к действию неблагоприятных факторов.

Было установлено, что в основе формирования генетической предрасположенности к патогенетически самостоятельным нозологическим формам МФЗ лежат структурно-функциональные особенности организации и генной сети ферментов редонс-гомеостаза, патологические эффекты которой зависят от влияния факторов внешней среды прооксидантного и антиоксидантного действия.

Отмечено, что МФЗ характеризуется существенными различиями по возрасту начала (манifestа) заболевания: в частности, наличие генотипа 198PP гена GPX1 ассоциировалось с пониженным риском раннего манифеста язвенной болезни желудка (ЯБЖ), а его отсутствие было ассоциировано с повышенным риском аллергической формы бронхиальной астмы позднего манифеста.

Ксенобиотики, влияющие на ген GPX4, увеличивают риск развития гипертонической болезни. Установлена генетическая гетерогенность этиологии исследуемых МФЗ у мужчин и женщин.

Патогенетические эффекты генотипов ферментов АОС обнаруживались при условии прооксидантного действия среды (курение, отсутствие или недостаток антиоксидантного действия растительной пищи).

Обратная картина взаимодействий генотип-среда наблюдалась при оценке антиоксидантных влияний (растительная пища) на риск развития изучаемых болезней у носителей различных генотипов ферментов АОС. Причем отдельные генотипы АОС имели протективную значимость в условиях антиоксидантного влияния факторов внешней среды, тогда как в отсутствие действия этих факторов были нейтральными в отношении риска развития болезней.

Ксенобиотики повышают риск тромбоза вследствие усиления прокоагуляционных свойств крови. Препарат КСЕНОРАН избавляет организм от ксенобиотиков.

При детоксикации ксенобиотиков активируются медленные аллельные варианты гена NAT2, которые являются «протекторными» и способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя реакцию превращения ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и нарушают многоэтапную цепь синтеза холестерина.

Ксенобиотики провоцируют дефицит FOXR3, который приводит к сахарному диабету 1 типа, тиреоидиту, воспалительным заболеваниям кишечника, аллергическому дерматиту, аллергии к пищевым продуктам, нарушению кроветворения, тяжелым инфекционным заболеваниям.

Таким образом, в зависимости от особенностей генотипа по-разному осуществляется детоксикация ксенобиотиков, обуславливающаяся сопряжением ферментов биотрансформации (цитохрома P-450, ацетилтрансфераз, глутатионтрансфераз и др.) и других систем.

Возможны синергетические взаимодействия между митохондриальной ДНК и вариантами ядерной ДНК, приводящим к энергетическому дефициту и функциональной недостаточности защитных механизмов гомеостаза организма человека, развитию полигенной патологии.

Взаимодействие белок-белок, ДНК-белок могут компенсировать функции неблагоприятных аллелей генов, проявляющихся на различных уровнях организации живой материи: молекулярном, биохимическом, клеточном, межклеточном и т. д..

Установлено, что эпигеном играет важную роль не только в клеточной специализации в развивающемся организме, но он может управлять и биологическими реакциями на условия окружающей среды, которые позитивно или негативно сказываются на здоровье людей, не меняя при этом ДНК.

Эпигенетические изменения, индуцированные средовыми стрессами у представителей одного поколения, наследуются последующими поколениями.

Эпигенетические изменения в фенотипе или экспрессии генов под воздействием ксенобиотиков могут проявляться патологическими нарушениями, в том числе, развитием нейродеструктивных, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, новообразований и других МФЗ.

На эпигенетически зависимое развитие МФЗ могут влиять пол, возраст, плохое питание, социальные взаимодействия, экологические проблемы и другие причины.

Эпигенетические изменения связаны с социальными и поведенческими взаимодействиями. Стрессовые ситуации влияют на геном, при этом эпигенетические изменения сохраняются даже после того, как гормон стресса покидает организм. С помощью препарата КСЕНОРАН можно улучшать эпигенетический фон.

Эпигенетическими канцерогенами, которые приводят к увеличению частоты возникновения опухолей, не проявляя при этом мутагенного, являются диэтилстилбестрола арсенит, диоксины, гексахлорбензол, соединения никеля и др..

Онкологические заболевания включены в список потенциальных болезней, связанных с эпигенетическими изменениями.

Рак может быть вызван не только мутациями гена, но и опухоли могут развиваться и тогда, когда нормальные клетки получают эпигенетический сигнал не выполнять свою защитную функцию.

Эпигенетические изменения могут привести к увеличению случаев мужского бесплодия или слабому производству спермы.

Важно, что эпигенетические изменения могут сохраняться на протяжении следующих четырех поколений.

Наиболее распространенными эпигенетическими механизмами при патологических процессах являются снижение метилирования ДНК, модификации гистонов, нарушения транскрипции микроРНК.

Эпигенетические нарушения не затрагивают первичную структуру ДНК, имеют множество взаимосвязанных механизмов, бывают долго- и кратковременными, могут быть обратимыми или передаваться по наследству. Информация об адаптации к стрессу передается до 20-30 поколений.

При оценке состояния здоровья индивидуума общепринятое понятие «норма» наполняется новым смыслом. Норма как среднестатистический показатель – это довольно условная величина, при применении которой не учитываются индивидуальные гено- и фенологические особенности человека. Уровень здоровья индивида надо рассматривать в динамике относительно исходных для данного этапа обследования результатов, так как в течение жизни человека и в процессе развития заболевания молекулярное разнообразие меняется.

Так, существенным фактором развития негативных эффектов также может явиться использование лекарственных препаратов, которые оцениваются как четвертая по значимости причина смерти.

Химические факторы влияют на эпигенетические факторы, органы и системы-мишени и на генетические факторы. Негативное влияние эпигенетических факторов под действием токсикантов приводит к изменениям метилирования ДНК, модификациям структуры хроматина, нарушениям трансляции РНК, влияющим на экспрессию генов и фенотип клетки. Влияние токсикантов на органы-мишени приводят к молекулярным, морфологическим и физиологическим изменениям в организме. Влияние химических факторов на генетические факторы приводит к развитию полиморфизмов ядерных генов, цитоплазматическим мутациям (митохондриальных генов). Все эти факторы взаимосвязаны и приводят к нарушению функций организма и развитию патологии.

Таким образом, наследственные факторы играют важную роль в обеспечении здоровья человека. Учет этих факторов через рационализацию образа жизни человека и регулярное и системное применение препарата КСЕНОРАН – обеспечение химической безопасности, может сделать его жизнь здоровой и долголетней, и, наоборот, их недоучет ведет к

незащищенности перед действием химических загрязнителей и других неблагоприятных условий жизни.

**Препарат КСЕНОРАН создает основы сохранения и укрепления
здоровья практически здоровых людей.
КСЕНОРАН – препарат для фармакосанации.**

Способствует предупреждению производственно обусловленных и других заболеваний, связанных с поступлением и накоплением ксенобиотиков.

КСЕНОРАН активирует биотрансформацию и выведение ФОВ (карбофос, дихлофос, инсектициды, последствия уничтожения химического оружия). Примером сложности выявления влияния ОХВ на многообразные процессы детоксикации и роли их в развитии необратимых нарушений являются сведения по изучению опасности воздействия ФОВ на организм человека. Возможность риска возникновения чрезвычайных ситуаций при выполнении международных соглашений о запрещении применения и уничтожении химического оружия, угроза терроризма с применением отравляющих веществ в начале XXI века определили необходимость всестороннего изучения и проведение анализа возможных последствий при действии отравляющих веществ на организм человека и среду его обитания. До настоящего времени продолжаются работы по завершению уничтожения химического оружия, в частности, нейропаралитического действия фосфорорганических веществ, проводится ликвидация этих конверсионных объектов. Поэтому продолжается выявление влияния ФОВ на защитные системы организма, от эффективности которых зависит жизнь, и состояние здоровья пострадавших, развитие последствий в отдаленный период у ликвидаторов аварий при работе с ФОВ, а также при контакте с малыми дозами этих токсикантов.

Благодаря хорошей жирорастворимости и растворимости в воде ФОВ легко проникают через неповрежденную кожу, различные биологические мембраны, гематоэнцефалический барьер. Важным свойством ФОВ является их стойкость и способность длительное время (до нескольких месяцев) сохраняться в почвах, растениях и животных тканях.

ФОВ могут поступать в организм через рот, кожу дыхательные пути, слизистые оболочки глаз. При поступлении через рот, всасывание их начинается уже в полости рта и продолжается в желудке и тонком кишечнике. Они быстро проникают в кровоток через гематопаренхиматозный и гематоэнцефалический барьеры во все органы и ткани, где равномерно распределяются. Наиболее высокие концентрации наблюдаются в почках, печени, легких, кишечнике.

Под влиянием ФОВ происходит перевозбуждение холинреактивных рецепторов, чувствительных к мускарину и никотину: мускариноподобное и никотиноподобное действие. Мускариноподобное действие ФОВ проявляется сужением зрачка и спазмом аккомодации, бронхоспазмом, усилением

перистальтики желудка и кишечника, усилением секреции многих желез (бронхиальных, потовых, слюнных и других пищеварительных желез), брадикардией, частым мочеиспусканием.

Перевозбуждение холинреактивных систем, чувствительных к никотину, сопровождается развитием никотиноподобных симптомов: фибриллярных подергиваний мышц, тремора и судорог, слабости дыхательных мышц, тахикардии, повышение артериального давления.

Кроме мускарино- и никотиноподобного действия, ФОВ влияют на ЦНС. Последнее проявляется нервно-психическим возбуждением, пугливостью, страхом, беспокойством, головной болью, повышением сухожильных рефлексов, а затем угнетением нервной системы.

НТЭ локализуется в клетках нервной ткани, особенно головного мозга, в сердце, селезенке, печени, лейкоцитах (лимфоцитах), тромбоцитах. Может действовать и как фосфолипаза. НТЭ играет важную роль в липидном гомеостазе мембран; участвует в межклеточном сигнальном пути между нейронами и глиальными клетками. Липидная модель ОНТ предполагает, что НТЭ наряду с другими лизофосфолипазами, PLA₂ и ацетилтрансферазами участвует в регулировании уровня токсичных лизофосфолипидов в мембранах эндоплазматического ретикулума. НТЭ необходима для развития и поддержания различных клеток и тканей, в том числе крупных нейронов в гиппокампе в межклеточном сигнальном и мозжечке; участвует в межклеточном сигнальном пути, например, между нейронами и глиальными клетками и т.д.. При этом под влиянием ФОС снижается возбудимость периферических нервов, наблюдаются нарушения иммунной системы. Повышение транскрипционной активности НТЭ в периферических моноцитах наблюдается у пациентов с синдромом хронической усталости.

Установлено, что патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний, в том числе обусловленных отсроченными эффектами ФОВ, сходны и заключаются в развитии аутоиммунных реакций на нейроантигены, в снижении активности НТЭ, и, как следствие, в аксональной дегенерации, проявляющейся стойкими необратимыми неврологическими нарушениями.

В оценке механизма действия ФОВ важен факт угнетения многих ферментных систем, влияющих на деятельность ЦНС, метаболизм катехоламинов и серотонина, обмен веществ, эндокринную регуляцию, состояние врожденного и адаптивного иммунитета, антиоксидантную защиту.

При поступлении в организм ФОВ антитоксическое действие оказывают процессы детоксикации, начиная с внешних и внутренних защитных барьеров.

Метаболизм ФОВ способны осуществлять практически все органы и ткани в соответствии с содержанием и активностью в них ферментов, принимающих участие в превращениях ксенобиотиков (ферменты препарата КСЕНОРАН).

Под действием препарата КСЕНОРАН, ФОВ в организме подвергаются биотрансформации с образованием в большинстве случаев менее токсичных и более гидрофильных соединений, которые выводятся почками.

С дефицитом БХЭ (компонент препарата КСЕНОРАН) связана повышенная чувствительность к фосфорорганическим пестицидам и отравляющим веществам. БХЭ стехиометрически связываются с ФОВ, препятствуя их воздействию на АХЭ вследствие быстрого взаимодействия ФОВ с БХЭ с последующим старением фосфонилированного фермента.

КЭ, входящие в состав препарата КСЕНОРАН, являются ключевыми ферментами, участвующими в детоксикации ФОС (в том числе ФОВ) и защите организма от их токсического действия.

Параоксоназа PON-1 (в составе препарата КСЕНОРАН), локализованная в плазме крови, играет центральную роль в детоксикации ФОС и ФОВ, действуя как каталитический скавенджер. Животные, у которых концентрация PON-1 в плазме высока, являются относительно устойчивыми к ФОС. PON-1 инактивирует зарин, зоман, табун, пестициды, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты и др..

Полиморфные варианты генов, кодирующих белки АОС, оказывают сильное влияние на широкий спектр биохимических реакций. Неблагоприятные генотипы при действии ксенобиотиков способствуют развитию патологических процессов, вызывая разнообразные заболевания. Например, показано, что с сочетанием аллелей генов ферментов АОС и биотрансформации связаны: увеличение уровня триглицеридов, холестерина ЛПОНП, значения коэффициента атерогенности в группе мужчин, перенесших инфаркт миокарда, повышение уровня общего холестерина, ЛПВП у женщин с ИБС, то есть носители этих комбинаций полиморфизма генов входят в группу риска при контакте с ксенобиотиками.

Повышение активности гидролазы ЩФ, участвующей в реакции дефосфолирования, наряду с активацией трансаминаз в печени может свидетельствовать о поражении печени, и соответственно о снижении ее детоксикационной функции.

Снижение SH-групп белков может быть связано с окислительной модификацией структуры белков и соответственно со снижением антиоксидантной защиты, которое, однако, компенсируется активацией пероксидазы, каталазы и повышением уровня глутатиона в крови на фоне угнетения процессов ПОЛ.

NOSTRIN влияет на активность, участвующей в регуляции сосудистого тонуса. Снижение NO-синтазы может привести к артериальной гипертензии, атеросклерозу и другим сосудистым поражениям, наблюдаемым при длительном воздействии ксенобиотиков.

Из вредных и опасных антропогенных факторов воздействие химических соединений на здоровье человека отличается наибольшим разнообразием. Оно может проявляться в ухудшении здоровья, снижении трудоспособности, ухудшении медико-демографических показателей, вплоть до развития тяжелых отдаленных эффектов и смертельных исходов. Поэтому оценка здоровья персонала химически опасных объектов и населения, проживающего вблизи этих предприятий, а также людей, контактирующих с ксенобиотиками

(лекарственные средства, пищевые добавки, городская атмосфера и многое другое), является ведущей в проведении медико-гигиенической экспертизы и единого комплексного социально-медицинского мониторинга.

Исследование процессов очищения организма от чужеродных веществ-ксенобиотиков (промышленные загрязнители, сельскохозяйственные яды, фармакологические препараты и др.), которое носит индивидуальный характер, и тесно связано с наследственным фактором, является обязательным условием диагностики при оценке влияния опасных химических веществ на состояние здоровья работающих и населения при деятельности ХОО. Вместе с тем, этим вопросам до настоящего времени уделяется мало внимания из-за сложности выявления внутренних механизмов реагирования организма на многофакторное воздействие, а также из-за недостаточной подготовки кадров и обеспечения материально-технической базой для проведения всесторонних углубленных исследований на основе персонализированной медицины.

В настоящее время расширилось представление о системе детоксикации – обезвреживания токсичных веществ экзогенного и эндогенного происхождения. Многоуровневая система детоксикации включает внешние и внутренние барьеры, в том числе обитающую в них микробиоту, процессы биотрансформации и транспорта ксенобиотиков, иммунную и другие системы, которые предназначены для защиты от проникновения химических токсикантов в организм, образования токсичных метаболитов, а также «облегчения» выведения их из организма и ослабления токсичности.

Препарат КСЕНОРАН является дополнительным пищевым источником ферментов биотрансформации. С помощью семейств ферментов биотрансформации, локализованных в барьерных органах, с различной субстратной специфичностью метаболизируются разные по химическому составу соединения. Биологическими последствиями биотрансформации ксенобиотиков могут быть: ослабление или полная потеря биологической активности токсикантов; изменение биологической активности: исходное вещество и продукты его метаболизма в достаточной степени токсичны, но действуют на разные биомишени.

Все большее внимание придается изучению влияния процессов биотрансформации ксенобиотиков на иммунную систему, так как нарушения взаимодействия этих защитных механизмов может привести к усилению токсичных эффектов ксенобиотиков. Например, индукторы монооксигеназной системы при отравлении токсикантами, метаболизирующимися в организме до высокотоксичных соединений, могут вызывать усиление иммунотоксических свойств токсикантов, а их ингибиторы – снижать образование токсичных метаболитов, ослаблять иммунотоксический эффект. Исходя из этих знаний создавался препарат КСЕНОРАН. Перспективно исследование взаимодействия химических соединений с иммунной, нервной и эндокринной системами, представляющими целостную регуляторно-управленческую метасистему. Например, тимус, (в состав препарата КСЕНОРАН входит тимоген) –

эндокринный орган, производит Т-клетки и гормоны, регулирующие функции иммунитета. Нервная система регулирует выработку гормонов стресса, влияющих на состояние иммунитета. Гормоны оказывают либо стимулирующий, либо депрессивный эффект. Влияют на пролиферацию иммунокомпетентных клеток, митоз, синтез белка, репликацию нуклеиновых кислот, экспрессию генов, изменение на клеточных мембранах.

В результате метаболизма токсикантов и иммунного ответа зачастую развивается оксидативный стресс, для защиты от которого клетки имеют антиоксидантную систему, содержащие низко- и высокомолекулярные соединения, способные нейтрализовать источники возникновения свободных радикалов. Препарат КСЕНОРАН содержит ферменты антиоксидантной защиты. Антиоксиданты блокируют активацию протоонкогенов, нормализуют иммунный статус. Нарушение взаимодействия процессов генерации свободных радикалов и антиоксидантной защиты при поступлении ксенобитиков в организм нередко вызывает дестабилизацию биологических мембран, активацию процессов липопероксидации и другие нарушения.

Изменение эндогенного метаболизма, регуляторных механизмов и других систем поддержания жизнедеятельности у лиц, работающих с ОХД и другими токсикантами, или подвергающихся их воздействию в среде обитания (в том числе выхлопные газы автомобилей, курение, лекарства и бытовая химия), может приводить к возникновению нового состояния гомеостаза, отличающегося от такового у здоровых людей, не подвергавшихся воздействию вредных факторов, что нужно учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Использование антидотных свойств препарата КСЕНОРАН оказывает протекторное воздействие на структуру и функцию поражаемых органов, ограничение всасывания, восстановление метаболизма и ускорение выведения химических токсикантов из организма. В настоящее время также активно рассматривается роль биологически активных веществ, а также самих ядов в малых дозах и СМД, которые могут активировать защитные механизмы организма и компенсировать последствия токсических эффектов. Однако воздействие отдельных веществ в малых дозах (соединение мышьяка, диоксины и другие канцерогены) отрицательно влияет на организм.

КСЕНОРАН снимает «блокаду», на первый взгляд, «второстепенного звена» детоксикационных процессов, которая способна спровоцировать каскад серьезных нарушений и под действием препарата КСЕНОРАН является устранимой. Влияя на слабое звено, КСЕНОРАН обеспечивает дополнительную поддержку работы системы естественной детоксикации.

В настоящее время большое внимание научной общественности уделяется генетическим факторам, лежащим в основе индивидуальной чувствительности к действию конкретного химического вещества. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеров ксенобиотиков, а также компоненты иммунной и антиоксидантной систем, является важнейшим фактором, определяющим

своеобразии фармако- и токсикокинетики ксенобиотиков в организме человека. Многие гены ферментов биотрансформации и других структур системы детоксикации могут выступать в качестве модификаторов течения болезней, в том числе проявления первых ее симптомов. Выявлены группы генов, связанные с функциями органов и отдельных систем, развитием определенной патологии (фенотипами). На популяционном уровне одно и то же заболевание, в том числе обусловленное действие ОХФ, может характеризоваться существенными различиями, как по времени начала, так и по клинике проявления его манифеста. На особенности фенотипирования влияют и эпигенетические модификации, формирующие эпигенетический код соответствующего признака (болезни).

При дифференциальной диагностике заболеваний, обусловленных действием химического фактора, необходимо изучать «фоновые» генетический и эпигенетический коды на индивидуальном уровне. Важно оценивать вклад в развитие патологии «вредных привычек» (табакокурение, употребление алкоголя, наркотиков и т. д.), пола, возраста, особенностей питания и действию других факторов на обследуемых лиц.

В связи с развитием профилактического направления персонифицированной медицины актуальной задачей является создание генетического паспорта работников опасных химических производств и лиц группы риска среди населения, проживающих вблизи этих объектов. В него также должна быть включена информация об эпигенетической регуляции с учетом возможности передачи эпигенетических изменений потомству. Необходимо ведение базы данных генетического мониторинга и формирование банка индивидуальных ДНК-данных и результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований здоровья персонала и населения с использованием современных программ вычислительной техники для выявления сложных многообразных взаимосвязей ответной реакции организма и до болезненных проявлений при токсическом воздействии.

Таким образом, изучение сущности и механизмов персонифицированного ответа на воздействие многообразных химических соединений является перспективным при проведении профотбора, предупреждении, выявлении и корректировки возможных нарушений защитных механизмов гомеостаза индивидуума в условиях негативного влияния химического фактора. Развитие данного направления требуется, как для накопления фундаментальных материалов профилактической медицины, которые позволяют сформулировать задачи, создать программы и методологические основы эффективного проведения клинико-экспериментальных исследований многочисленных взаимосвязей в организме, направленных на сохранение здоровья человека, его долголетие и высокую работоспособность, так и для совершенствования профилактических мероприятий по улучшению экологической ситуации во многих промышленных регионах России.

В этом плане специально созданный международный Геномный проект Окружающей Среды (ГОС) позволит создать уникальную базу данных генома

и эпигенома людей для изучения влияния окружающей среды на возникновение и развитие различных заболеваний, продолжительность жизни человека. Проектом ГОС выделены 554 гена-маркера, отвечающих за полигенные мультифакторные заболевания и состояния (диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, аллергия, рак, процессы старения и пр.). данные маркеры могут представить основной источник для развития индивидуальной профилактики и терапии МФЗ. Создание индивидуальной профилактической программы должно быть основано на выборе генов-маркеров и изучении взаимодействия «окружающая среда-эпигеном-ген», «ген-ген», согласно эпигеномной регуляции и межгенного взаимовлияния для поддержания гомеостаза организма.

Составление индивидуального прогноза возможных нарушений здоровья на основе персонифицированной медицины и ее составной части – персонализированной токсикологии является целью разработки лечебно-профилактических мероприятий и их внедрения в практику для сохранения здоровья конкретного человека, профессиональной группы и популяции в целом.

В связи с развитием персонализированной токсикологии потребуются пересмотр токсикологической концепции, методологических подходов к изучению токсичности и обоснованию гигиенических нормативов химических соединений с учетом индивидуальной чувствительности, а также внедрение новых молекулярно-генетических показаний к приему на работу, разработка других научно обоснованных мероприятий с использованием новых фундаментальных открытий в области молекулярной токсикологии при медико-санитарном (коллективном и индивидуальном) сопровождении обследуемых контингентов ХОО.

Использование системного подхода поднимает вопрос изучения на человеческом уровне роли ментальной составляющей в поддержании здоровья человека, что представляет насущную задачу для современных исследователей, особенно при изучении нейротоксикантов, значительно влияющих на когнитивную (умственную) и другие функции ЦНС, в этом отношении правильно говорить о духовном здоровье, которое кроме мыслительной деятельности включает волевые качества, познание и соблюдение объективных законов мироздания, направленных на гармоничное развитие индивидуума и его деятельности в окружающем мире.

В результате применения препарата КСЕНОРАН происходит обезвреживание токсинов, к которому приводят такие реакции, как окисление, восстановление, метилирование или конденсация с другой органической или неорганической молекулой. После детоксикации эти вещества, теперь уже в виде безвредных продуктов, выводятся печенью и почками.

В организме человека детоксикацию ксенобиотиков (промышленных загрязнений, сельскохозяйственных ядов, автомобильных выхлопов, фармакологических препаратов и др.) осуществляют специальные ферменты,

которые входят в состав препарата КСЕНОРАН. Процесс детоксикации обычно включает 2 последовательные фазы:

- фаза 1 детоксикации. Сначала поступающие в организм чужеродные соединения (канцерогены, лекарства, промышленные, сельскохозяйственные и бытовые яды и пр.) активируются с помощью ферментов семейства цитохромов P450 или микросомальных эпоксид-гидролаз, образуя короткоживущие промежуточные электрофильные метаболиты;
- фаза 2 детоксикации. Промежуточные метаболиты с помощью входящих в состав препарата КСЕНОРАН ферментов, семейств глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуроносультотрансфераз, N-ацетилтрансфераз и др. превращаются в водорастворимые нетоксичные продукты и выводятся из организма.

КСЕНОРАН активирует также неферментативные механизмы антиоксидантной защиты, связанные с действием адаптационных антиоксидантов, входящих в состав КСЕНОРАНА – альфа-токоферола, альфа-ретинола, бета-каротина и др..

Знание биохимических механизмов детоксикации ксенобиотиков позволило разработать уникальный препарат КСЕНОРАН, который способствует значительному снижению риска развития экологически

зависимых заболеваний.

Форма выпуска: 30 капсул по 450 мг.

Способ применения: по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, запивая водой.

Курс – 1 месяц.

Ограничения: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

