

Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации

В.А. Кашуро^{1, 2, 3}, В.К. Козлов^{3, 4}, Е.Г. Батоцыренова^{1, 4}, А.Г. Васильев¹,
Е.Н. Красникова¹, Т.Ю. Крецер¹, И.А. Сраго¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

На протяжении жизни человек подвергается интенсивному воздействию различных веществ, используемых в промышленности, красителей, сельскохозяйственных ядохимикатов, растворителей, моющих средств, пищевых добавок. Широко и зачастую неоправданно используются лекарственные препараты. Большая часть этих веществ, воздействуя на организм, может индуцировать не только активационный ответ иммунной системы, но и оказывать депрессивное влияние на иммунитет в целом. Таким образом, иммунотоксиканты — это химические соединения, относящиеся к ксенобиотикам, значимо изменяющие тот или иной параметр иммунореактивности или же одну или несколько иммунных функций, что оказывает неблагоприятный эффект на организм и может клинически проявиться синдромами иммунопатологии. В организме человека иммунотоксиканты, как и любые другие ксенобиотики, подвергаются различным биохимическим превращениям с целью их обезвреживания и выведения из организма. Биотрансформация и метаболизм иммунотоксикантов является сложным и многостадийным процессом. Данный обзор посвящен первой фазе биотрансформации ксенобиотиков, которая направлена на образование гидрофильных соединений, вступающих в другие метаболические превращения и выводящихся из организма экскреторными органами. Подробно описаны ферментные системы микросомального и немикросомального происхождения, осуществляющие реакции первой фазы биотрансформации. Обобщены известные данные по локализации различных изоформ ферментов и их субстратной специфичности. Представлены некоторые реактивные продукты первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые могут быть токсичны для клеток, так как многие из них являются свободными радикалами. Некоторые реакционноспособные метаболиты способны к ковалентному связыванию с макромолекулами организма — аутоантигенами, что модифицирует их антигенную специфичность, создавая условия для аутосенситизации и включения классических механизмов иммунореактивности. Другие же способны, активируя клетки естественной резистентности, вовлекать в ответ на эти соединения неспецифические (доиммунные) механизмы иммунореактивности, в частности активировать механизмы воспалительного ответа, включая его гиперсенситизационный (аллергический) тип. Таким образом, нарушение реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков является основным фактором развития многих заболеваний химического генеза, включая некоторые нозологические формы аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: ксенобиотики, биотрансформация, первая фаза, иммунотоксиканты

Как цитировать

Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Красникова Е.Н., Крецер Т.Ю., Сраго И.А. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации. *Педиатр*. 2025;16(2):89–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>

Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation

Vadim A. Kashuro^{1, 2, 3}, Victor K. Kozlov^{3, 4}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1, 4}, Andrey G. Vasiliev¹, Elena N. Krasnikova¹, Tatyana Yu. Kretser¹, Igor A. Srago¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Throughout life, a person is exposed to intense exposure to various substances used in industry, dyes, agricultural pesticides, solvents, detergents, and food additives. Medicines are widely and often unjustifiably used. A large proportion of these substances, acting on the organism, can induce not only an activation response of the immune system, but also have a depressive effect on the immune system as a whole. Thus, immunotoxicants are chemical compounds related to xenobiotics that significantly change one or another parameter of immunoreactivity or one or more immune functions, which has an adverse effect on the body and can be clinically manifested by immunopathology syndromes. In the human organism, immunotoxicants, like any other xenobiotics, undergo various biochemical transformations in order to neutralize them and remove them from the organism. Biotransformation and metabolism of immunotoxicants is a complex and multistage process. This part of the review is devoted to the first stage of biotransformation of xenobiotics, which is aimed at the formation of hydrophilic compounds that enter into other metabolic transformations and are excreted from the body by excretory organs. Enzyme systems of microsomal and non-microsomal origin that carry out biotransformation phase 1 reactions are described in detail. The known data on the localization of various isoforms of enzymes and their substrate specificity are summarized. Some reactive products of the first phase of xenobiotic biotransformation are presented, which can be toxic to cells, since many of them are free radicals. Some reactive metabolites are capable of covalent binding to macromolecules of the organism — autoantigens, which modifies their antigenic specificity, creating conditions for autosensitization and the inclusion of classical mechanisms of immunoreactivity. Others are able, by activating cells of natural resistance, to involve non-specific (preimmune) mechanisms of immunoreactivity in response to these compounds, in particular, to activate the mechanisms of the inflammatory response, including its hypersensitivity (allergic) type. Thus, disruption of the reactions of the first phase of xenobiotic biotransformation is the main factor in the development of many diseases of chemical origin, including some nosological forms of autoimmune pathology.

Keywords: xenobiotics, biotransformation, first phase, immunotoxicants

To cite this article

Kashuro VA, Kozlov VK, Batotsyrenova EG, Vasiliev AG, Krasnikova EN, Kretser TYu, Srago IA. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):89–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Биотрансформация иммунотоксикантов, как и любых других ксенобиотиков, происходящая с помощью специальных ферментных систем, направлена на подготовку ксенобиотика к элиминации из организма [27, 28, 37]. По месту локализации различают микросомальные (с участием монооксигеназ) и немикросомальные (с участием цитозольных, митохондриальных и других ферментов) механизмы биотрансформации ксенобиотиков.

Биотрансформация ксенобиотиков включает две основные фазы. Первая фаза — это метаболические реакции превращения токсикантов в более полярные метаболиты, происходящее в основном с помощью микросомальных ферментов монооксигеназной системы. Вторая фаза включает реакции конъюгации (химическое взаимодействие токсиканта с аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами, а также с другими эндогенными реакционноспособными соединениями), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Эти реакции направлены на образование гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами. Ферменты второй фазы также отвечают за антимутагенные и антиканцерогенные свойства метаболических систем детоксикации. Кроме того, в настоящее время дополнительно выделяют третью фазу биотрансформации, направленную на выведение ксенобиотиков из организма.

Метаболизм ксенобиотиков в основном происходит в клетках печени, однако и внепеченочные ткани, в том числе клетки иммунной системы, обладают способностью участвовать в метаболизме химических соединений. Хотя метаболические возможности внепеченочных тканей существенно ниже, чем у паренхимы печени, метаболическая активация ксенобиотиков в потенциально целевых тканях, таких как селезенка или лимфоидные образования иммунной системы, может играть решающую роль в появлении иммунотоксичных метаболитов.

Метаболическая активация ксенобиотиков в клетках иммунной системы, при которой образуются их химически активные электрофильные метаболиты, имеет следствием последующее взаимодействие этих метаболитов с нуклеофильными сайтами-мишенями молекул ДНК, РНК и белков, что приводит к их антигенной модификации. Тем самым создаются условия для включения механизмов иммунного ответа для поддержания антигенного гомеостаза в клетках [14]. Ферментными системами метаболизма ксенобиотиков обладают в том числе и иммунореактивные клетки периферической крови представителей многих биологических видов и человека, в частности, наличие индуцибельной арилуглеводородной гидроксилазы идентифицировано в моноцитах, а оксидаз системы цитохрома P450 — в лимфоцитах [38]. Воздействие экологических загрязнителей приводит к повышению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 β , CD14 и TNF α , что свидетельствует об увеличении экспрессии многих

воспалительных генов в процессе биотрансформации ксенобиотиков [30].

В некоторых случаях ферменты монооксигеназной системы могут участвовать в образовании более токсичных, чем исходные химические соединения, метаболитов, воздействующих в том числе и на иммунную систему. Например, микросомальное окисление цитостатика циклофосфамида приводит к синтезу высокореакционноспособных продуктов, обладающих противоопухолевой и иммуносупрессорной активностью [9]. Образование реактивных метаболитов в ходе реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и их дальнейшее ковалентное связывание с макромолекулами клеток также приводит к синтезу аутоантигенов и запуску иммунных механизмов аутореактивности [12, 15, 20, 38].

ФЕРМЕНТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ИМУНОТОКСИКАНТОВ

Первая фаза биотрансформации иммунотоксикантов осуществляется главным образом с помощью большой группы ферментов семейства цитохрома P450 (CYP), отвечающих за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов [19]. Этим ферментам свойствен ярко выраженный полиморфизм, и помимо осуществления метаболизма ксенобиотиков они принимают участие в метаболизме эндогенных биоактивных веществ — стероидных гормонов, простагландинов, катехоламинов, индолов, тироксина, жирных кислот, липидов и многих других эндогенных субстанций [43].

Другие ферментные системы не столь универсальны, как система цитохрома P450, но им также свойственна определенная (хотя и более узкая) специфичность. Кроме цитохрома P450 в реакциях первой фазы биотрансформации участвуют и другие энзимы: флавиносодержащие монооксигеназы (ФМО); простагландинсинтетазы — гидропероксидазы и другие пероксидазы; дегидрогеназы (алкоголь-дегидрогеназы; альдегиддегидрогеназы и т.д.); редуктазы (флавопротеинредуктаза); гидролазы (эпоксидгидролазы, эстеразы), амидазы и др. [26].

Ферменты микросомальной системы (микросомальные энзимы, микросомальные монооксигеназы) локализованы в основном в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов и занимают наиболее важное место в поддержании метаболического гомеостаза организма [2]. Микросомальные монооксигеназы формируют монооксигеназную систему (МОГС). Ферменты МОГС обнаружены в коже, легких, тонкой кишке и служат первыми барьерами для проникающих в организм токсикантов. Также микросомальные монооксигеназы найдены в почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте.

Монооксигеназная система отличается высокой мощностью и многообразием осуществляемых этой системой метаболических превращений широкого круга химических соединений [2]. Монооксигеназная система осуществляет:

1. Гидроксирование алифатических и ароматических углеводов (бензол, фенол, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)), барбитуратов. Гидроксирование по ароматическому кольцу приводит к образованию фенолов, гидроксирование по боковым цепям осуществляется по механизму альфа-окисления.
2. Окисление химических соединений по атомам азота и серы (аминазин, никотин, аминифлюорен). В результате окисления атома азота могут образовываться гидроксиламины, оксимы и N-оксиды. Окисление по атому серы приводит к образованию сульфоксидов.
3. Эпоксидирование химических соединений (ПАУ, бенз(а)пирена, нафталина). Эпоксиды, возникающие в процессе метаболизма, могут подвергаться ферментативному гидролизу с образованием нафтола либо, взаимодействуя с эпоксидгидролазой, превращаться в дигидродиол. В ходе биологического окисления ароматических углеводов в клетках инициируются свободно-радикальные процессы, образуются ареноксиды, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, нуклеиновыми кислотами и т.д.) и активирующие перекисное окисление липидов клеточных мембран. Ареноксиды могут вызывать некроз клеток, а также являются канцерогенами.
4. Окислительное деалкилирование гетероатомов химических соединений (O-, N-, 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 в случае широко используемого ракетного топлива гидразина — его метаболита 1,1-диметилгидразина.
5. Окислительное дезаминирование ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ.
6. Дегалогенирование галогенсодержащих пестицидов — гексахлорана, дихлордифенилтрихлорметилметана и др.
7. Восстановление нитро- (нитробензол) и азосоединений (азокрасители). Реакции восстановления протекают в эндоплазматическом ретикулеуме в присутствии никотинадениндинуклеотид фосфат (НАДФН)-зависимого флавопротеина и цитохрома P450.
8. Десульфирование серосодержащих химических соединений. Ферментативный процесс отщепления сероводорода или элементарной серы от органических соединений, в том числе с замещением серы кислородом, протекает при участии цитохрома P450.

Многие из этих реакций приводят к образованию реакционноспособных метаболитов, по химической структуре представляющих собой эпоксиды, хиноны, семихиноны, хинонимы и обладающих свойствами свободных радикалов со способностью ковалентно взаимодействовать с нуклеофильными центрами белков и образованием естественных конъюгированных антигенов.

Кроме монооксидазной ферментной системы печени, образование интермедиатов, способных при участии ферментов модифицировать белки, характерно для пероксидаз, ферментов, генерирующих супероксидный анион, тирозиназы, алкогольдегидрогеназы, нитроредуктазы [3].

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P450: УЧАСТИЕ В БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ЭНДОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Наиболее распространенной реакцией первой фазы биотрансформации ксенобиотиков является реакция окисления, в результате которой происходит гидроксирование ксенобиотика по типу монооксигеназной многофункциональной реакции путем восстановления до воды одного атома кислорода и присоединения второго атома кислорода к молекуле субстрата. Цитохром P450, НАДФН-цитохром P450 редуктаза и фосфолипиды биологических мембран, в которые встроены эти ферменты, образуют микросомальный монооксигеназный комплекс.

Для реакций микросомального окисления, протекающих при участии P450, необходим O_2 и достаточное количество НАДФН в среде. Молекулярный кислород активируется цитохромом P450 с помощью НАДФН при участии флавиносодержащего фермента НАДФН-цитохром P450 редуктазы. Донором электронов в превращениях субстратов, катализируемых этими ферментами, является НАДФН.

На рисунке 1 представлена схема микросомального окисления ксенобиотиков, которые выступают в качестве субстрата ферментативной реакции, при участии цитохрома P450.

Цитохром P450 представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм токсичных соединений и лекарственных средств, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, эйкозаноидов (тромбоксана A₂, простаглицлина 12) [8]. От активности монооксигеназной системы зависит скорость образования гормонов коры надпочечников и других биоактивных веществ (БАВ), участвующих в регуляции иммунного ответа и воспаления. В частности, ферменты монооксигеназной системы могут модулировать выраженность регуляторной иммуносупрессии, осуществляемой глюкокортикоидами в ответ на стрессовое воздействие на организм токсичных ксенобиотиков. Активность цитохрома P450, являющегося гемопротеином, регулируется процессами синтеза гема, субстратами которого служат глицин, сукцинил-КоА и Fe^{2+} . Нарушение метаболизма гема, голодание, понижение соотношения НАДФН/НАДФ⁺ могут приводить к снижению активности монооксигеназной системы.

Цитохромы P450 млекопитающих представляют собой структурно и функционально различные изоферменты. В общей сложности известно более 1000 изоферментов. Их классификация, разработанная в 1987 году, основана на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотид/аминокислотных

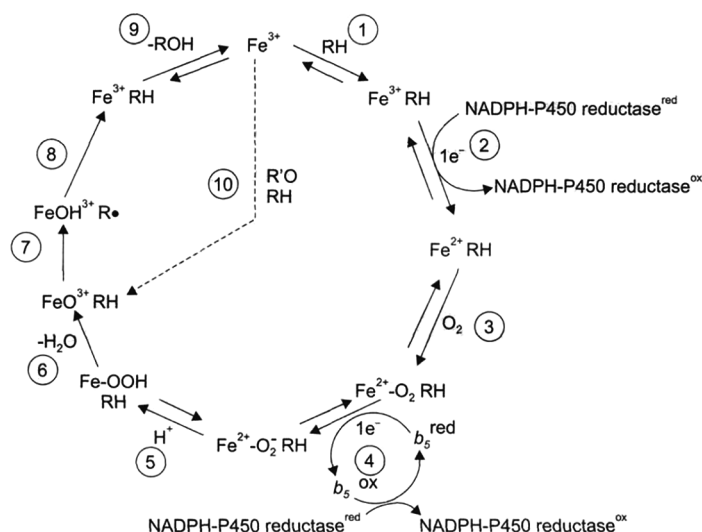


Рис. 1. Схема превращения ксенобиотика при участии цитохрома P450 [19]

Fig. 1. Scheme of xenobiotic transformation with the participation of cytochrome P450 [19]

последовательностей. Изоферменты CYP подразделяются на семейства и подсемейства. У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства [42]. В семейства объединены изоферменты с идентичностью аминокислот более 40%, а в подсемейства — изоферменты с идентичностью аминокислот более 55%. Семейства CYP обозначаются CYP1, CYP2, CYP3 и т.д. Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, CYP2C19 — наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2».

Независимо от структуры и хромосомной локализации, цитохромы P450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные изоформы P450 постоянно продуцируются клетками, независимо от условий их пролиферации. В отличие от конститутивных форм, экспрессия индуцибельных ферментов подвержена влиянию химических соединений, которые могут подавлять или активировать гены цитохромов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ И СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450

Ферменты семейств CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4, входящие в суперсемейство цитохрома P450, являются катализаторами широкого спектра метаболических реакций, причем один фермент часто способен метаболизировать несколько разнообразных химических соединений. Практически для всех цитохромов P450 известны специфические субстраты, что позволяет использовать их для выявления той или иной формы цитохрома P450 [23]. Кроме того, несколько ферментов P450 могут метаболизировать одно химическое соединение в различных местах молекулы. Одно и то же вещество может быть метаболизировано в одном месте различными ферментами P450 с различной скоростью ферментативной реакции. Некоторые ферменты P450, метаболизирующие ксенобиотики, проявляют активность к отдельным эндогенным субстратам (например, к арахидоновой

кислоте). Наиболее важными ферментами метаболизма проканцерогенов являются представители семейства 1 и 2.

Прямое отношение к метаболизму токсикантов и лекарств имеют шесть цитохромов P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4), которые катализируют 90% всех реакций окисления ксенобиотиков [13], а также CYP1A1, метаболизирующий ПАУ, нитрозамины и другие ксенобиотики. В таблице 1 представлены данные по локализации данных изоформ ферментов семейства CYP и их субстратной специфичности.

Подсемейство CYP1A состоит из двух изоферментов человека и других млекопитающих: CYP1A1 и CYP1A2. Они окисляют многие канцерогены с образованием активных метаболитов, способных связываться с нуклеофильными сайтами макромолекул клетки, приводить к различным патологическим процессам с иммунотоксикологическим компонентом (например, к канцерогенезу) [7]. Так известно, что CYP1A1 метаболически активизирует многие соединения, ассоциируемые с раком мочевого пузыря, часто встречающегося у работников производств химических красителей. Высокая концентрация ферментов CYP1A1 и CYP1A2 имеет место в легких курильщиков из-за индукции ПАУ, присутствующих в табачном дыме.

Механизм индукции CYP1A1 под влиянием ПАУ хорошо изучен. Проникнув в клетку, ПАУ соединяются с Ah-рецептором (aryl hydrocarbon receptor [AhR]) [40]. После этого образовавшийся комплекс ПАУ-Ah-рецептор при помощи другого белка (ARNT) проникает в ядро и стимулирует экспрессию гена CYP1A1, связываясь со специфическим дioxин-чувствительным участком гена. При этом в чувствительных клетках многократно увеличивается уровень мРНК и ферментативной активности ферментов подсемейства CYP1A. У курящих людей процессы индукции CYP1A1 протекают наиболее интенсивно, что приводит к биологической активации канцерогенов.

Изофермент CYP1A2 метаболизирует не только ПАУ, но ряд лекарственных препаратов (например, теофиллин, кофеин и др.). Биотрансформация гетероциклических аминов,

Таблица 1. Изоформы ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков [31, 39*]**Table 1.** Isoforms of enzymes of the first phase of xenobiotic biotransformation [31, 39*]

Изофермент / Isoforms	Локализация / Localization	Содержание изоформ в печени, % / Content of isoforms in the liver, %	Субстраты / Substrates
CYP1A1	Легкие, печень, лимфоциты, плацента / Lungs, liver, lymphocytes, placenta	<1	Этанол, полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины / Ethanol, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines
CYP1A2	Печень, тонкая кишка, легкие / Liver, small intestine, lungs	2 (13*)	Лекарственные средства, стероиды, нитрозамины / Medical preparation, steroids, nitrosamines
CYP2C9	Печень, слизистая носа, желудок, сердце, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, stomach, heart, small intestine	10–20	Лекарственные средства, стероиды / Medical preparation, nitrosamines
CYP2C19	Печень, слизистая оболочка носа, сердце, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, heart, small intestine	1	Лекарственные средства, никотин / Medical preparation, nicotine
CYP2D6	Печень, легкие, тонкая кишка, сердце / Liver, lungs, small intestine, heart	30 (2,5*)	Лекарственные средства, нитрозамины, никотин / Medical preparation, nitrosamines, nicotine
CYP2E1	Печень, легкие, тонкая кишка / Liver, lungs, small intestine	7	Этанол, бензол, ацетон, лекарственные вещества / Ethanol, benzene, acetone, medical preparation
CYP3A4	Печень, слизистая оболочка носа, легкие, желудок, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, lungs, stomach, small intestine	40–55 (28*)	Лекарственные средства, стероиды, липиды / Medical preparation, steroids, lipids

* Литературный источник данных.

* Literary data source.

образование аддуктов с ДНК также связаны с CYP1A2. Максимальное содержание CYP1A2 обнаружено в печени. Молекулярными мишенями для канцерогенов являются белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Метаболиты канцерогенов вызывают активацию протоонкогенов, инактивацию раковых супрессорных генов и повреждение ДНК клеток.

Изофермент CYP1B1, участвуя в метаболизме ксенобиотиков, стероидов, липидов, холестерина, способен вызывать гормональные расстройства, значима также его роль в патогенезе онкологических заболеваний.

Изоферменты подсемейства CYP2A участвуют в активации нитрозаминов.

Изоферменты подсемейства CYP2B метаболизируют гетероциклические соединения. Синтез изоферментов подсемейства CYP2B индуцирует прием феноталбита. Так, катализируя 16 α -16 β -гидроксилирование тестостерона, CYP2B6 принимает участие в метаболизме эндогенных стероидов, а также участвует в метаболизме некоторых лекарственных препаратов.

Изоферменты подсемейства CYP2C также участвуют в метаболизме большинства лекарственных соединений. Так, содержащийся в основном в клетках печени изофермент CYP2C9 — это главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов (препараты лозартан и ирбесартан), гипогликемических препаратов (например, производных сульфонилмочевины), фенитоина и непрямых антикоагулянтов. Следует отметить, что S-варфарин и S-аценокумарол в основном метаболизируются также

CYP2C9. Индукторами образования CYP2C9 являются рифампицин и барбитураты. Практически все сульфаниламидные антибактериальные препараты ингибируют CYP2C9. Существенно, что активность этого изофермента весьма постоянна и не изменяется в течение всей жизни.

В метаболизме примерно 20% известных лекарственных препаратов, в том числе аденоблокаторов, участвует изофермент CYP2C19. В частности, CYP2C19 — это основной фермент метаболизма ингибиторов протонной помпы. Изофермент CYP2C19 также утилизирует канцерогены табачного дыма. При биотрансформации и метаболизме различных химических соединений CYP2C19 катализирует реакции 5-гидроксилирования пиридинового кольца и 5'-деметилирования в бензимидазольном кольце. Наибольшее содержание изофермента CYP2C19 отмечается в почках и печени (в человеческом организме CYP2C19 локализован в гепатоцитах).

Изофермент CYP2D6 катализирует трансформацию многих реактивных и специфических эпоксидов в дигидродиолы — неактивные метаболиты этих химических соединений. Но в некоторых случаях, например, при метаболизме ПАУ с участием изофермента CYP2D6, образуются токсичные эпоксид-дигидродиолы. Медленный метаболизм субстратов CYP2D6 обнаружен у 8% представителей белой расы и 5% представителей негроидной расы. Эта особенность конституционной активности изофермента CYP2D6 может быть причиной серьезных поражений печени у лиц обозначенной группы, а также вызывать развитие нейропатии при приеме этими лицами антиангинального препарата перексина.

Изофермент CYP2E1 участвует в метаболизме ацетона, бензола, бензапирена, тетрахлористого углерода. Содержание данного фермента в печени существенно различается у разных людей. В результате ферментативных реакций данного цитохрома образуются перекись водорода и свободнорадикальные пероксид и гидроксил (из этанола), что вызывает повреждения органов, прежде всего, паренхимы печени. С участием этого механизма возможно развитие гепатокарцином [32, 41]. Образование цитохрома CYP2E1 индуцируют алкоголь, фенобарбитал, изониазид, фенитоин. Цитохром CYP2E1 играет важную роль в поражении печени под воздействием таких химических веществ, как хлороформ, винилхлорид и четыреххлористый углерод, а также N-нитрозометиламин, содержащийся в табачном дыме.

К изоферментам подсемейства CYP3A человека относятся четыре фермента: CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Цитохромы подсемейства CYP3A составляют 30% всех изоферментов цитохрома P450 в клетках печени и 70% всех изоферментов стенки пищеварительного тракта. В печени преимущественно локализован изофермент CYP3A4, в стенках желудка и кишечника — изоферменты CYP3A3 и CYP3A5. Изофермент CYP3A7 обнаружен только в печени плода. Изоферменты подсемейства CYP3A метаболизируют ряд лекарств, например, эритромицин и циклоспорин. Афлатоксин В1 — канцероген, загрязняющий продукты питания, также является субстратом CYP3A.

ФЛАВИНСОДЕРЖАЩИЕ МОНООКСИГЕНАЗЫ: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

В первой фазе биотрансформации токсикантов могут участвовать флавинодержащие монооксигеназы (FMOs) — группа ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуле. Эти ферменты встречаются в тканях в виде одной видоспецифичной неиндуцибельной изоформы и являются ФАД-, НАДФН- и O₂-зависимыми микросомальными ферментами [26, 29, 36].

Флавинодержащие монооксигеназы, акцептируя электрон от НАДФН, катализируют окисление нуклеофильного гетероатомного центра в молекулах азотсодержащих веществ основного характера (например, в молекулах гидразинов, ариламинов) и тиокарбамильных соединений (например, тиацетамида и др.). Многие из субстратов FMO одновременно являются и субстратами цитохрома P450. Среди пяти известных флавинодержащих монооксигеназ в печени взрослого человека преобладает FMO3, которая участвует в метаболизме триметиламина, в результате окислительных реакций экскретируемого из организма человека с мочой в виде триметиламин-N-оксида. Другие флавинодержащие монооксигеназы катализируют окислительные реакции многих N-, S-, P-, Se- и гетероатомсодержащих химикатов и лекарств. Изофермент FMO2 у человека не обладает каталитической активностью и функционально инертен, так как экспрессируется в редуцированной форме.

МИКРОСОМАЛЬНАЯ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗА: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Еще одним ферментом первой фазы метаболизма ксенобиотиков является микросомальная эпоксидгидролаза (EPXH1), которая обеспечивает детоксикацию высокоактивных эпоксидов, накапливающихся при деятельности предшествующих ферментов [22]. EPXH1 экспрессируется в значительных количествах в печени, почках, а также обнаружен в коже, селезенке, головном мозге, сердечной мышце, кишечнике. Фермент индуцируется фенобарбиталом и 3-метилхолантроном и участвует в промежуточном этапе детоксикации, превращая эпоксиды в трансгидродиолы, с которыми затем образуются конъюгаты с глюкуроновой кислотой и глутатионом. EPXH1 может находиться в двух функционально различных состояниях — «медленном» и «быстром». При «медленном» типе метаболизма (меньше 30% от нормы) электрофильные продукты реакции способны ковалентно связываться с макромолекулами клетки, изменять специфичность аутоантигенов и инициировать образование антител и эффекторных иммунных клеток, которые могут быть участниками иммунных механизмов алтерации клеток и тканей.

Помимо микросомального пути метаболизм ряда ксенобиотиков осуществляется с помощью немикросомальных ферментов, также вносящих весомый вклад в обезвреживание токсикантов.

ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ НЕМИКРОСОМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Ферментные системы немикросомального происхождения (алкогольдегидрогеназа, моно- и диаминооксидазы, цитозольная эпоксигидролаза, параоксоназа, бутирилхолинэстераза, ксантинооксидаза и др.), содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек, легких и других органов, участвуют в окислении, гидролизе и восстановлении многих токсических ксенобиотиков [19]. В частности, эстеразы и амидазы, присутствующие в различных компонентах клетки и в плазме, катализируют гидролиз многих сложных эфиров и аминов. Так, карбоксилэстераза, ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза осуществляют гидролиз эфиров карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров [34, 37].

Ключевые ферменты метаболизма биогенных аминов моно- и диаминооксидазы участвуют в реакции дезаминирования первичных, вторичных и третичных алифатических аминов.

Пептидазы участвуют в гидролизе амидной связи между аминокислотами в пептидах, в рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, гидролизе растворимых рецепторов и моноклональных антител. Пептидазы осуществляют ферментативный гидролиз растворимых рецепторов и моноклональных антител, используемых как лекарственные препараты и противоядия.

Таблица 2. Интегральные характеристики биологических процессов, протекающих с участием алкогольдегидрогеназы (АДГ) млекопитающих [24]**Table 2.** Integral characteristics of biological processes involving mammalian alcohol dehydrogenase (ADH) [24]

Класс АДГ / Class ADH	Локализация / Localization	Детоксикация эндогенных соединений / Detoxification of endogenous compounds	Детоксикация экзогенных соединений / Detoxification of exogenous compounds	Участие в катаболизме и синтезе эндогенных соединений / Participation in catabolism and synthesis of endogenous compounds
I	Печень. В других органах значительно меньше, нет в мозге / Liver. Much less in other organs, not in the brain	- Ацетальдегид (при физиологических концентрациях этанола) / Acetaldehyde (at physiological concentrations of ethanol). - Некоторые эндогенные алифатические и ароматические альдегиды / Some endogenous aliphatic and aromatic aldehydes	- Этанол трансформируется (при поступлении извне). / Ethanol is transformed (when supplied from the outside). - Трансформация ксенобиотиков, содержащих гидроксидные и альдегидные группы. / Transformation of xenobiotics containing hydroxy and aldehyde groups. - Трансформация бензохинонов. / Transformation of benzoquinones. - Соединения, родственные метилазобензену / Compounds related to methylazobenzene	- Катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, серотонина). / Catabolism of neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). - Синтез ретиноидов. Участие в метаболизме гидроксистероидов. / Synthesis of retinoids. Participation in the metabolism of hydroxysteroids. - Влияние на интенсивность синтеза холестерина. / The effect on the intensity of cholesterol synthesis. - Участие в синтезе желчных кислот / Participation in the synthesis of bile acids
II	Печень. Нет в мозге / Liver. Not in the brain	Только при высоких концентрациях этанола / Only at high concentrations of ethanol	- Более ограниченный спектр трансформируемых ксенобиотиков по сравнению с АДГ I. / More limited range of transformable xenobiotics compared to ADH I. - Бензохиноны / Benzoquinones	- Катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, серотонина). / Catabolism of neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). - Возможно участие в синтезе ретиноидов / It is possible to participate in the synthesis of retinoids
III	В большинстве органов. Есть в мозге / In most organs. There is in the brain	Продукты пероксидации липидов. Некоторые эндогенные алифатические и ароматические альдегиды / Lipid peroxidation products. Some endogenous aliphatic and aromatic aldehydes	Глутатионзависимое окисление формальдегида. Не окисляет метанол / Glutathione-dependent oxidation of formaldehyde. Does not oxidize methanol	Участие в переносе одноуглеродных фрагментов. Возможно участие в метаболизме омега гидроксизирных кислот, стероидов, ретиноидов / Participation in the transfer of single-carbon fragments. It is possible to participate in the metabolism of omega hydroxy fatty acids, steroids, retinoids
IV	Слизистая оболочка желудка, глаза / Gastric mucosa, eyes	Сходно с АДГ I / Similar to ADH I	Сходно с АДГ I / Similar to ADH I	Синтез ретиноидов (участие в большей мере, чем АДГ I) / Synthesis of retinoids (involved to a greater extent than ADH I)

Дегидрогеназы, локализованные в митохондриях и цитозоле, участвуют в процессе дегидрирования различных ксенобиотиков (например, спиртов, альдегидов, этиленгликоля, ароматических соединений), чаще всего осуществляемого в форме гидроксирования (подобные метаболические превращения в частности осуществляются алкоголь- и альдегиддегидрогеназами).

Реакции окисления спиртов и альдегидов из немикросомальных ферментов катализируют алкоголь- и альдегиддегидрогеназы. Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный ключевой фермент окисления спиртов до альдегидов [21]. Фермент обладает невысокой субстратной специфичностью. Этот энзим метаболизирует не только первичные и вторичные алифатические спирты, но и ароматические спирты, а также такие соединения,

как р-нитробензиловый спирт. Уровень экспрессии фермента зависит от возраста. Цитозольный фермент алкогольдегидрогеназа (АДГ) включает 4 класса АДГ изоферментов:

- класс I АДГ (α -АДГ, β -АДГ и γ -АДГ) с функцией окисления этанола и других алифатических спиртов небольших размеров;
- класс II АДГ (π -АДГ) (локализованный в печени) с функцией окисления более крупных алифатических и ароматических спиртов;
- класс III АДГ (χ -АДГ) с функцией окисления длинноцепочечных алифатических спиртов (начиная от пентанола) и ароматических спиртов;
- класс IV АДГ (σ - или μ -АДГ) с функцией окисления ретинола.

Основные процессы синтеза, биотрансформации и катаболизма эндогенных и экзогенных биологически активных соединений, в которых участвуют изоферменты АДГ, представлены в таблице 2.

В физиологических условиях алкогольдегидрогеназа способна разрушить около 7 г этилового спирта [4, 22]. Разрушение этанола происходит в печени, где с помощью алкогольдегидрогеназы метаболизируется порядка 75% попавшего в организм алкоголя. Окисление этанола также осуществляется микросомальной этанолюкисляющей системой ферментами семейства цитохрома P450 [3, 5, 33]. Кроме основной реакции, цитохром P450 катализирует образование активных форм кислорода (O_2^- , H_2O_2), которые стимулируют перекисное окисление липидов. Кроме того, окисление алкоголя в ацетальдегид происходит при участии каталазы и перекиси водорода в клетках печени [4]. Этот путь обеспечивает метаболизм не более 5% этанола, находящегося в организме.

Ацетальдегид является очень реакционноспособным соединением, которое неферментативно может ацетилировать SH-, NH_2 -группы белков и других соединений в клетках иммунокомпетентных органов и нарушать их функции. Ацетилирование ядерных, цитоплазматических ферментов и структурных белков приводит к снижению синтеза экспортируемых в кровь белков. Ацетальдегид опосредованно активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), так как, связывая SH-группы глутатиона, он снижает количество восстановленного глутатиона в клетке, который необходим для функционирования фермента глутатионпероксидазы, участвующей в катаболизме H_2O_2 .

Окисление альдегидов до карбоновых кислот осуществляет альдегиддегидрогеназа. Развитие алкогольного поражения печени на фоне алкогольной интоксикации всего организма является следствием несостоятельности ферментативной системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующей в метаболизме этанола.

ДРУГИЕ ФЕРМЕНТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

Фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД) играет критическую роль в образовании и поддержании НАДФН. Недостаточность Г-6-ФД в эритроцитах человека обуславливает блокирование первого этапа обмена глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, в результате чего уменьшается количество НАДФН, а также восстановленной формы глутатиона, что способствует окислительному стрессу и дестабилизации мембран эритроцитов [11]. 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 ацетиляцией как минимум в 40 раз более восприимчивы к

гемолизу, вызванному тиозосульфеном, чем индивидуумы с нормальным уровнем Г-6-ФД и быстрой ацетиляцией.

Ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза участвуют в процессах, связанных с окислительным стрессом, перекисным окислением липидов. Альдегидоксидаза — в перекисном окислении липидов, катаболизме биогенных аминов и катехоламинов. Моноаминоксидаза — в окислительном дезаминировании первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин.

Пероксидазы участвуют в разрушении перекиси водорода и других перекисей, превращая их в воду и спирты [26]. В ходе этих реакций возникают побочные продукты, обладающие окислительными свойствами, способные взаимодействовать с такими химическими веществами, как ароматические амины, фенолы, гидрохиноны, алкены, полициклические ароматические углеводороды.

Эпоксидная гидролаза обеспечивает детоксикацию преимущественно эпоксидов, образующихся на предшествующих стадиях биотрансформации [1]. В ферментативной реакции с этим ферментом вода взаимодействует с эпоксидами алкенов и оксидами аренов. Эпоксидгидролаза гидролизует связь углерод-кислород в оксиановом кольце. Известно 5 форм эпоксидгидролазы: холестеринная, лейкотриеновая, гепоксидиновая, микросомальная и растворимая. Две последние формы фермента участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Из этих двух форм фермент EPHX1 — это микросомальная эпоксидгидролаза, которая описана ранее, а EPHX2 — цитозольная эпоксидгидролаза [13]. Эпоксидгидролаза EPHX1 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 — у людей, контактирующих с афлатоксинами. Высокая активность этого фермента снижает риск развития рака легких, однако ассоциируется с развитием рака яичников [1].

Эпоксидгидролаза EPHX2 гидрирует широкий спектр эпоксидов, но не циклические системы [6]. Промежуточные метаболиты могут связываться с нуклеиновыми кислотами, поражая геном и запуская процессы мутагенеза и канцерогенеза.

Бутирилхолинэстераза (БХЭ) принимает участие в детоксикации многих лекарственных и токсических веществ [25]. Экспрессия данного фермента обнаружена во всех клетках (кроме эритроцитов). Наиболее высокие концентрации БХЭ определяются в коже, печени, легких, тонкой кишке, что свидетельствует об участии БХЭ в детоксикации токсинов, поступающих в организм с пищей или вдыхаемым воздухом [17]. БХЭ гидролизует аспирин, сукцинилхолин, мивакуриум, героин. БХЭ стехиометрически связывается с фосфорорганическими веществами (ФОВ), что препятствует их воздействию на ацетилхолинэстеразу (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.

Низкая активность БХЭ может быть 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. Встречается повышенная активность БХЭ (в 2–3 раза) при нормальном уровне белка, так называемый Йоханнесбургский вариант, носители которого чрезвычайно устойчивы к действию сукцинилхолина. Поскольку в cDNA мутаций не выявлено, предполагается наличие мутации в области энхансера. Наличие мутантной формы фермента с низкой аффинностью может быть причиной летального исхода у носителя этой аномалии при введении миорелаксанта сукцинилхолина. Склонность к так называемому сукцинилхолиновому апноэ передается по наследству.

Карбоксилэстеразы катализируют реакции гидролиза разнообразных эфирных соединений — водорастворимых субстратов [5, 25, 35].

Карбоксилэстеразы млекопитающих (КЭМ) подразделяются на пять основных групп (КЭМ1–КЭМ5) в соответствии с гомологией аминокислотной последовательности. КЭМ локализованы в цитозоле и микросомах клеток различных тканей, в меньшей степени находятся в клетках периферической крови. Максимальный уровень экспрессии КЭМ обнаружен в микросомах печени.

Основная биологическая роль КЭМ млекопитающих заключается в метаболизме ксенобиотиков. Широкая субстратная специфичность карбоксилэстераз определяет возможность клетки метаболизировать ароматические и алифатические эфиры, фосфорорганические инсектициды, ФОВ и другие химические соединения. В процессе биотрансформации этих химических соединений энзим расщепляет сложноэфирные, амидные и тиоэфирные связи широкого спектра химических соединений, которые отличаются по структуре. Фермент ингибируют аналоги паратиона — хлортион, диазинон, систон и фоздрин.

КЭМ участвуют в трансформации холестерина и жирных кислот в печени и периферических тканях, а также контролируют липолиз. При этом, осуществляя гидролиз эфиров холестерина, предотвращают их накопление в макрофагах, тем самым снижая риск развития у человека атеросклероза и метаболического синдрома. КЭМ влияют на липотоксичность, уменьшая темп патогенетической прогрессии при сахарном диабете.

КЭМ человека (а также гомологи у других млекопитающих) участвуют в синтезе тестостерона и метаболизме ретинола. КЭМ участвуют в транспортировке и удерживании протеинов в эндоплазматическом ретикулеуме. Карбоксилэстеразы связываются с С-реактивным протеином и удерживают этот протеин до его высвобождения в цитоплазму, а также связываются в эндоплазматическом ретикулеуме с Р-глюкуронидазами — энзимами второй фазы метаболизма ксенобиотиков.

Большинство идентифицированных в настоящее время КЭМ принадлежит к семействам КЭМ1 или КЭМ2. Каждое семейство, в свою очередь, разделено на пять подсемейств.

В семейство КЭМ1 включены основные формы изоэнзимов карбоксилэстеразы млекопитающих. Большинство представителей этого семейства экспрессируются в клетках печени. К семейству КЭМ1А принадлежат основные формы карбоксилэстеразы человека, обезьян и кроликов, к подсемействам КЭМ1В — основные изоформы карбоксилэстеразы крыс, хомяков, мышей, а к КЭМ1С — собак, кошек и свиней. КЭМ1 гидролизует меперидин (демерол) с образованием неактивных продуктов, активирует пролекарства капецитабин, темокаприл, циклезонид; катализирует реакции трансэстерификации (например, ацилтрансферазная активность КЭМ1 способствует образованию эфиров холестерина из жирных ацил-КоА производных и свободного холестерина).

В семейство КЭМ2 входят карбоксилэстеразы человека (КЭМ2А1), крыс (КЭМ2А10), мышей (КЭМ2А8), экспрессирующиеся преимущественно в тканях тонкой кишки. КЭМ1 гидролизует в основном эфиры с короткими спиртовыми и длинными ацильными радикалами, КЭМ2 — эфиры с длинными спиртовыми и короткими ацильными радикалами. Например, КЭМ1 гидролизует кокаин с образованием бензоилэгонина и метанола, а КЭМ2 — с образованием бензойной кислоты и метилового эфира эгонина. При детоксикации пиретроидных инсектицидов КЭМ1 и КЭМ2 функционируют кооперативно.

Следует отметить, что КЭМ имеют много общих с БХЭ субстратов (например, нитрофенилацетат, нафтилацетат, иринотекан, кокаин и др.) и ингибиторов (диизопропилфторфосфат, тетраизопропилпирофосфорамид, параоксон, ФОВ, крезилбензодиоксафосфориноксид и др.). Отличие между этими ферментами состоит в том, что БХЭ лучше взаимодействует с положительно заряженными (экотиопат, Vx, бутирилтиохоллин), а КЭ — с нейтральными соединениями.

Параоксоназа — это арилэстераза, которая найдена в тканях у млекопитающих, в плазме и сыворотке крови человека. Параоксоназа способна инактивировать антихолинэстеразное средство параоксон [16–18]. Содержание свободной параоксоназы в плазме крови в несколько раз превосходит количество этого фермента в органах и тканях.

Из известных трех изоформ фермента наибольшее значение имеет параоксоназа-1 (PON-1). Впоследствии название «параоксоназа» закрепилось за целым семейством ферментов, несмотря на то что параоксоназа-3 обладает очень низкой параоксоназной активностью, а параоксоназа-2 вообще этой активностью не обладает. Параоксоназа не имеет эндогенных субстратов или функциональной специализации. Однако при острых отравлениях этими соединениями в качестве субстратов параоксоназы выступают карбоксильные эфиры, карбаматы и органические фосфаты, а также паратион. PON-1 инактивирует ФОС, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты, ФОВ (зарин, зоман, табун). В тканях, подверженных воздействию ФОС, при высоких концентрациях паратиона параоксоназа не обеспечивает защиту воспринимающих избыток ацетилхолина рецепторных холинэргических структур, но

при повторяющемся низкоконтрационном воздействии система параоксоназ функционирует предпочтительней в сравнении с системой холинэстераз.

PON-1 человека является кальцийзависимым ферментом: имеет два металлсвязывающих центра. Это так называемая гистидиновая диада — сопряженный комплекс остатков His115 и His134, благодаря чему His115 способен депротонировать молекулу воды. Образующийся гидроксильный радикал атакует молекулу субстрата и вызывает ее гидролиз. «Каталитический» ион кальция в этом процессе стабилизирует образующийся интермедиат, а другой ион кальция необходим для проявления каталитической активности белка. Помимо шести участков β -складчатости, в молекуле фермента имеется 3 α -спиральных домена. Два из этих доменов богаты гидрофобными остатками аминокислот: лейцина, пролина, фенилаланина и других, что позволяет им играть роль своеобразного якоря для закрепления молекулы фермента на поверхности частиц липопротеинов высокой плотности.

Физиологической функцией PON-1 является гидролиз гомоцистеинтиолактона, что предотвращает гомоцистеинилирование белков и предупреждает развитие атеросклероза. PON-1 гидролизует и другие эндогенные и природные лактоны. Существует в двух формах — свободной и мембраносвязанной.

В организме PON1 тесно связана с комплексом липопротеидов высокой плотности. Обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствует окислению липидов в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) путем их гидролиза, тормозит дифференцировку моноцитов в макрофаги, препятствует захвату макрофагами окислен-

ных ЛПНП и превращению макрофагов в пенистые клетки. Антиатерогенные свойства ЛПВП зависят частично от антиоксидантной активности параоксоназы 1, ассоциированной с апобелками ЛПВП.

РЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ НЕГАТИВНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В ходе первой фазы биотрансформации интенсивно образуются реакционноспособные промежуточные продукты (метаболиты ксенобиотиков), многие из которых нестабильны и подвергаются дальнейшему превращению, другие являются химически устойчивыми и обладают биологической активностью. В таблице 3 представлены некоторые реактивные продукты первой фазы биотрансформации ксенобиотиков.

Установлено, что ферменты монооксигеназной системы, особенно при биотрансформации липофильных ксенобиотиков, участвуют не только в детоксикации, но и в образовании более токсичных метаболитов. Например, эпексидирование приводит к появлению высокореакционноспособных и часто токсичных продуктов (например, при биотрансформации бенз(а)пирена в эпексид, обладающий мутагенным действием). Микросомальное окисление циклофосамида приводит к образованию активных продуктов альдофосамида и фосфорамида, обладающих противоопухолевой активностью [10].

Реактивные метаболиты, образующиеся в ходе реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, и их

Таблица 3. Примеры образования активных промежуточных продуктов в первой фазе метаболизма ксенобиотиков [19]

Table 3. Examples of the formation of active intermediates in the first phase of xenobiotic metabolism [19]

Исходное вещество / Starting substance	Энзимы / Enzymes	Продукт реакции / Reaction product	Класс соединения / Connection class
Аллиловый спирт / Allyl alcohol	Алкогольдегидрогеназа / Alcohol Dehydrogenase	Акролеин / Acrolein	Ненасыщенный альдегид / Unsaturated aldehyde
Бенз(а)пирен / Benz(a)pyrene	P450 эпексидгидролаза пероксидаза / P-450 epoxide hydrolase peroxidase	Бензпирендиолэпексид / Benzpyrendiolepoxide	Диолэпексид / Diolepoxide
Бензол / Benzene	P450 пероксидаза / P450 peroxidase	Бензохинол / Benzoquinol	Хинол / Quinol
Винилхлорид / Vinyl Chloride	P450 / P450	Хлорэтиленэпексид / Chloroethylene epoxide	Эпексид / Epoxide
Гексан / Hexane	P450 алкогольдегидрогеназа / P450 Alcohol Dehydrogenase	Гександион / Hexanedione	Дикетон / Diketone
Дихлорэтан / Dichloroethane	P450 / P450	Хлорацетальдегид / Chloroacetaldehyde	Альдегид / Aldehyde
Диметилнитрозамин / Dimethylnitrosamine	P450 / P450	Ион метилдiazония / Methyl diazonium ion	Алкил diazonium / Alkyl diazonium
p-аминофенол / p-aminophenol	Пероксидаза / Peroxidase	p-бензохинонимин / p-benzoquinonimine	Хинонимин / Quinonimine
Тетрахлорметан / Carbon tetrachloride	P450 / P450	Тетрахлорметил-радикал / tetrachloromethyl radical	Алкильный радикал / Alkyl radical
Хлороформ / Chloroform	P450 / P450	Фосген / Phosgene	Ацилгалоген / Acyl halogen

дальнейшее ковалентное связывание с макромолекулами клетки может приводить к образованию аутоантигенов и развитию аутоенсибилизации [15, 20].

Помимо уже упоминавшихся продуктов метаболических превращений эпоксидов ненасыщенных ароматических и гетероциклических углеводов в качестве гаптенных детерминант иммунохимической специфичности, образующихся путем модификации этими продуктами естественных конъюгированных антигенов (фактически модифицированных аутоантигенов), потенциальными претендентами на роль гаптенных в таких конъюгированных антигенах могут выступать продукты (метаболиты) следующих реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков:

- 1) продукты окисления катехинов, катехоламинов, фенолов и полициклических углеводов в реакционноспособные хиноны и семихиноны;
- 2) продукты окисления аминифенолов и дииминов в реакционноспособные хинонимины и хинондиимины;
- 3) продукты окисления полициклических ароматических углеводов в реакционноспособные свободные радикалы;
- 4) продукты восстановления ароматических нитро- и нитрозосоединений в реакционноспособные нитрокислые радикалы;
- 5) реакционноспособные метаболиты, образующиеся в реакциях гидролиза.

На протяжении первой фазы биотрансформации ксенобиотиков реакционноспособные метаболиты, значимые как гаптены, могут образовываться и в других реакциях функционализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство реакций первой фазы биотрансформации, катализирующихся различными ферментами, направлено на окисление ксенобиотиков, что повышает их полярность и гидрофильность, и подготовку к реакциям второй и третьей фаз биотрансформации. Однако реакции первой фазы биотрансформации могут сопровождаться образованием реакционноспособных метаболитов низкомолекулярных химических соединений. Некоторые из этих метаболитов в процессе трансформации приобретают химически активные группы, которые могут биоконъюгиро-

ваться с макромолекулами организма. При этом может происходить модификация их антигенной специфичности, что создает условия для аутоенсибилизации и включения классических механизмов иммунореактивности. Эти реакционноспособные метаболиты могут являться свободными радикалами и запускать каскад реакций перекисного окисления. Другие же способны, активируя клетки естественной резистентности, вовлекать в ответ на эти соединения неспецифические (доиммунные) механизмы иммунореактивности, в частности, активировать механизмы воспалительного ответа, включая его гиперенсибилизационный (аллергический) тип. Подобные превращения в наибольшей степени характерны для фенолов, ароматических аминов, ПАУ и лекарственных соединений. Такие реакции первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, приводящие к усилению негативной биологической активности, являются основным фактором развития многих заболеваний химического генеза, включая некоторые нозологические формы аутоиммунной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012;10:39–46. EDN: PFPUNB.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука; 1975.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014;16(5-4):1376–1379. EDN: TSCIJX.
4. Бонитенко Е.Ю. Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызвать массовые отравления. Обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2007.
5. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
6. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. Вестник РАМН. 2000;10(27–37). EDN: ZADIUX.

7. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь: Изд-во ПНИПУ; 2016.
8. Карпищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Меж-академ. изд. ВПК; 2007.
9. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А., Глушков С.И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном. Клиническая лабораторная диагностика. 2002;10:43. EDN: YWSVWC.
10. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых отравлений циклофосфаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
11. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана. Нефрология. 2006;10(4):82–86. EDN: JURDEV.
12. Кешишев И.А., Орел О.В., Смирнова В.И. Окружающая среда и здоровье детского населения. Педиатр. 2013;4(2):24–27. DOI: 10.17816/PED4224-27.
13. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Кукес В.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
14. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. Искусственные конъюгированные антигены с гаптенами-аналогами психоактивных веществ и токсикантов: принципы конструирования и увеличения иммуногенности. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2022;23:824–855. EDN: TTWAAL.
15. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кашуро В.А. Искусственные конъюгированные антигены с гаптенами-аналогами психоактивных веществ и токсикантов: алгоритмы моделирования молекулярной структуры гаптенных эпитопов синтетических соединений при конструировании иммуногенных антигенов. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24:921–972. EDN: WMCSSZ.
16. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
17. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д. и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. Токсикологический вестник. 2012;6:6–13. EDN: TQUOFZ.
18. Курдюков И.Д., Дубровский Я.А., Бабаков В.Н., Гончаров Н.В. Исследование полиморфизмов параоксоназы-1 у населения Кировской области. Токсикологический вестник. 2012;4:13–18. EDN: TQUNWT.
19. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб.: Фолиант; 2004.
20. Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2002;12(2):31–38. EDN: UQDNTI.
21. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю. и др. Генетические особенности, определяющие различие эффектов воздействия этанола на организм. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2013;14:993–1007. EDN: SJYRQZ.
22. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю. и др. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы, на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс. Токсикологический вестник. 2014;6:22–27. EDN: ZCOSAF.
23. Полякова И.С., Чурносоев М.И., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011;15:223–228. EDN: QIPXGV.
24. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та; 2017.
25. Рудакова Е.В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанола как ингибиторы сериновых эстераз in vitro и in vivo. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Черноголовка; 2014.
26. Саловарова В.П., Приставка А.А., Берсенева О.А. Введение в биохимическую экологию: учебное пособие. Иркутск: Изд-во Иркут. гос. ун-та; 2007.
27. Сидорин Г.И. Современные проблемы профилактической токсикологии. М.: Изд-во МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана; 1991.
28. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. Вестник РАМН. 1995;3:9–13.
29. Тупицына Т.В., Бондаренко Е.А., Сломинский П.А. Ассоциация полиморфизмов rs10912745 и rs4916375, расположенных в кластере генов флавинобидулирующих монооксигеназ, с развитием ишемического кардиоэмболического инсульта. Генетика. 2012;48(5):672–675. EDN: OXXHIJ.
30. Хальчицкий С.Е., Иванов М.В., Становая В.В. и др. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль внешних факторов (обзор литературы). Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24:1398–1417. EDN: ESBIVI.
31. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Перевод с англ.; К.В. Котенко, научн. ред. М.: Практика; 2010.
32. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. СПб.: Лань; 2000. EDN: ZERWUB.
33. Шангареева З.А., Викторова Т.В., Насыров Х.М. и др. Анализ полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этанола, у лиц с алкогольной болезнью печени. Медицинская генетика. 2003;2(11):485–490. EDN: XBDVBYR.
34. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведения. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003. EDN: ZDLQVN.
35. Шестеренко Е.А., Романовская И.И., Севастьянов О.В., Андронати С.А. Карбоксилэстеразы в энантиоселективном синтезе органических соединений. Biotechnologia Acta. 2013;6(1):9–21. EDN: PZMRKF.
36. Cashman J.R., Lattard V., Lin J. Effect of total parenteral nutrition and choline on hepatic flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenase activity in rats. Drug Metab Dispos. 2004;32(2):222–229. DOI: 10.1124/dmd.32.2.222.

37. Hinson J.A., Forkert P.G. Phase II enzymes and bioactivation. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73(10):1407–1413. DOI: 10.1139/y95-196.
38. Ladics G.S., Woolhiser M.R. Mechanisms of Immunotoxicity. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. 3-rd ed. R. Luebke, R. House, I. Kimber, eds. Boca Raton; London; New York: Taylor & Francis Group; 2007.
39. Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J. et al. Cytochrome-P450 substrate specificities, substrate structural templates and enzyme active site geometries. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1999;15:1–51. DOI: 10.1515/DMDI.1999.15.1.1.
40. McMillan J.B., Bradfield C.A. The Aryl hydrocarbon receptor is activated by modified low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)*. 2007;104(4):1412–1417. DOI: 10.1124/mol.107.037259.

41. Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T. et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(6):355–360. DOI: 10.1007/s00432-003-0439-5.
42. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities and impact of genetic variations. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
43. Zhou S.F., Liu J.P., Choubay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89–295. DOI: 10.1080/03602530902843483.

REFERENCES

1. Abilev S.K. Chemical mutagens and genetic toxicology. *Priroda*. 2012;(10):39–46. (In Russian).
2. Archakov A.I. Microsomal oxidation. Moscow: Nauka; 1975. (In Russian).
3. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Minaeva L.V. et al. The signaling function of reactive oxygen species during intoxication with sodium thiopental. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2014;16(5-4):1376–1379. (In Russian).
4. Bonitenko E.Yu. Toxicity and metabolic features of ethanol, alcohol "surrogates" and alcohols capable of causing mass poisoning. Substantiation of the directions of pharmacological prevention and therapy of intoxication (clinical and experimental study). MD thesis. Saint-Petersburg; 2007. (In Russian).
5. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. Clinical genetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russian).
6. Baranov V.S. The Human Genome Program as the scientific basis of preventive medicine. *Vestnik RAMN*. 2000;10:27–37. (In Russian).
7. Zaitseva N.V., Dolgih O.V., Dianova D.G. Features of human immunological and genetic disorders in conditions of habitat destabilization. Perm: Izd-vo PNIPU; 2016. (In Russian).
8. Karkischenko N.N. Classics and alternatives of biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology. Moscow: Mezhdakadem. izd. VPK; 2007. (In Russian).
9. Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Kutsenko S.A., Glushkov S.I. The possibility of using the determination of glutathione system parameters in the laboratory diagnosis of complications of cyclophosphane course treatment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2002;10:43. (In Russian).
10. Kashuro V.A. The glutathione system and lipid peroxidation in the pathogenesis of acute severe cyclophosphane poisoning. PhD thesis. Saint-Petersburg; 2003. (In Russian).
11. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Karpischenko A.I. et al. The state of the glutathione system in the tissues of parenchymal organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphane. *Nephrologia*. 2006;10(4):82–86. (In Russian).
12. Keshishev I.A., Orel O.V., Smirnova V.I. Environment and health of the child population. *Pediatr.* 2013;4(2):24–27. (In Russian). DOI: 10.17816/PED4224-27.
13. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: guidelines. Kukes V.G., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russian).
14. Kozlov V.K., Beshpalov V.Ya., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G. Artificial conjugated antigens with hapten analogues of psychoactive substances and toxicants: principles of designing and increasing immunogenicity. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2022;23:824–855. (In Russian).
15. Kozlov V.K., Beshpalov V.Ya., Kashuro V.A. Artificial conjugated antigens with hapten analogues of psychoactive substances and toxicants: algorithms for modeling the molecular structure of haptenic epitopes of synthetic compounds in the design of immunogenic antigens. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2023;24:921–972. (In Russian).
16. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reapharm; 2004. (In Russian).
17. Kurdyukov I.D., Shmurak V.I., Nadeyev A.D. et al. "Esterase status" of the organism at exposure to toxic substances and pharmaceutical preparations. *Toxicological Review*. 2012;6:6–13. (In Russian).
18. Kurdyukov I.D., Dubrovskiy Ya.A., Babakov V.N., Goncharov N.V. Study of polymorphisms of paraoxonase-1 in the Kirov region population. *Toxicological Review*. 2012;4:13–18. (In Russian).
19. Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology: a scientific and methodological publication. Saint Petersburg: Foliant; 2004. (In Russian).
20. Lyakhovich V.V., Gavalov S.M., Vavilin V.A. et al. Gene polymorphism of xenobiotics transformation enzymes and childhood bronchial asthma peculiarities. *Pulmonologiya*. 2002;2:31–38. (In Russian).
21. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Yu. et al. Genetic features that determine the difference in the effects of ethanol on the organism. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2013;14:993–1007.
22. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Yu. et al. The expression and polymorphism influence of genes, encoding GABA receptors, on severity of the ethanol depressing action in rats. *Toxicological Review*. 2014;6:22–27. (In Russian).

23. Polyakova I.S., Churnosov M.I., Pakhomov S.P., Orlova V.S. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2011;16(111):223–228. (In Russian).
24. Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A. Detoxification processes when exposed to chemicals on the body. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Politehnicheskogo universiteta; 2017. (In Russian).
25. Rudakova E.V. O-phosphorylated ethyltrifluorolactates and hexafluoroisopropanols as inhibitors of serine esterases in vitro and in vivo. PhD tesis. Chernogolovka; 2014. (In Russian).
26. Salovarova V.P., Pristavka A.A., Berseneva O.A. Introduction to biochemical ecology. Irkutsk: Izdatel'stvo Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta; 2007. (In Russian).
27. Sidorin G.I. Modern problems of preventive toxicology. Moscow: Izd-vo MNIIG im. F.F. Erismana; 1991. (In Russian).
28. Tiunov L.A. Mechanisms of natural detoxification and antioxidant protection. *Vestnik RAMN*. 1995;3:9–13. (In Russian).
29. Tupitsyna T.V., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. et al. Association of rs10912745 and rs4916375 polymorphisms located in the cluster of flavin-containing monooxygenase genes, with the development of ischaemic cardioembolic stroke. *Genetika*. 2012;48(5):672–675. (In Russian). DOI: 10.1134/S1022795412040138.
30. Khalchitsky S.E., Ivanov M.V., Stanovaya V.V. et al. Neuro-inflammatory theory of schizophrenia. Role of external factors. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2023;24:1398–1417. (In Russian).
31. Hoffman R., Nelson L., Howland M. et al. Emergency medical care for poisoning. Translation from English; K.V. Kotenko, scientific ed. Moscow: Praktika; 2010. (In Russian).
32. Shabanov P.D., Shtakel'berg O.Yu. Drug addiction: pathopsychology, clinic, rehabilitation. Saint Petersburg: Lan'; 2000. (In Russian). EDN: ZERWUB.
33. Shangareeva Z.A., Viktorova N.V., Nasyrov H.M. et al. Analysis of polymorphism of genes involved in ethanol metabolism in individuals with alcoholic liver disease. *Medical Genetics*. 2003;2(11):485–490. (In Russian).
34. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinoviev E.V. Antioxidant therapy in clinical practice: Theoretical justification and implementation strategy. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2003. (In Russian) EDN: ZDLQVN.
35. Shesterenko E.A., Romanovska I.I., Sevastyanov O.V., Andronati S.A. Carboxylesterases in enantioselective synthesis of organic compounds. *Biotechnologia Acta*. 2013;6(1):9–21. (In Russian).
36. Cashman J.R., Lattard V., Lin J. Effect of total parenteral nutrition and choline on hepatic flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenase activity in rats. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(2):222–229. DOI: 10.1124/dmd.32.2.222.
37. Hinson J.A., Forkert P.G. Phase II enzymes and bioactivation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73(10):1407–1413. DOI: 10.1139/y95-196.
38. Ladics G.S., Woolhiser M.R. Mechanisms of Immunotoxicity. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. 3-rd ed. R. Luebke, R. House, I. Kimber, eds. Boca Raton; London; New York: Taylor & Francis Group; 2007.
39. Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J. et al. Cytochrome-P450 substrate specificities, substrate structural templates and enzyme active site geometries. *Drug Metabol. Drug Interact*. 1999;15:1–51. DOI: 10.1515/DMDI.1999.15.1.1.
40. McMillan J.B., Bradfield C.A. The Aryl hydrocarbon receptor is activated by modified low-density lipoprotein. *Proc Nat Acad Sci USA (PNAS)*. 2007;104(4):1412–1417. DOI: 10.1124/mol.107.037259.
41. Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T. et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129(6):355–360. DOI: 10.1007/s00432-003-0439-5.
42. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities and impact of genetic variations. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
43. Zhou S.F., Liu J.P., Choubay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):89–295. DOI: 10.1080/03602530902843483.

ОБ АВТОРАХ

* **Вадим Анатольевич Кашуро**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минпросвещения России; адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Vadim A. Kashuro**, MD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation; address: 48 Moika River emb., Saint Petersburg, 191186, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Виктор Константинович Козлов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Елена Николаевна Красникова, канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: enkrasnikova@gmail.com

Татьяна Юрьевна Крецер, канд. хим. наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: tkropotova@mail.ru

Игорь Александрович Сраго, канд. хим. наук, доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 6345-1745; e-mail: igorsrago@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Victor K. Kozlov, MD, Dr Sci (Medicine), Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Elena N. Krasnikova, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: enkrasnikova@gmail.com

Tatyana Yu. Kretser, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: tkropotova@mail.ru

Igor A. Srago, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry of the Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 6345-1745; e-mail: igorsrago@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author