



# МЕХАНИЗМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ: ПОДДЕРЖКА БАЛАНСА ДЕТОКСИКАЦИИ КОМПОНЕНТАМИ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

С.Т. Омельчук<sup>1</sup>, доктор мед. наук, профессор, Н.В. Великая<sup>1</sup>, кандидат мед. наук,  
В.Н. Залесский<sup>2</sup>, кандидат мед. наук

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** В механизмах регуляции и защиты клеток от токсичного действия ксенобиотиков (химических веществ, металлов, радиации) и эндогенных электрофильных, генотоксических соединений большую роль играет фактор транскрипции Nrf2, который контролирует экспрессию большого числа (около 100) защитных генов. Активность Nrf2 зависит от ксенобиотиков и электрофильных соединений и подавляется специфическим регрессивным белком убиквитинлигазы Cul2. Электрофильные соединения модифицируют чувствительные тиоловые группы Keap1, что подавляет способность этого белка ингибировать Nrf2. Сигнальная система Keap1/Nrf2 также участвует в негативной регуляции транскрипционной активности NF-κB и подавляет зависимую от цитокинов индукцию провоспалительных генов. Природные активаторы сигнальной системы Keap1/Nrf2 могут быть применимы для профилактики и лечения многих заболеваний человека. Наиболее известными природными активаторами системы Keap1/Nrf2 являются куркумин, кверцетин, ресвератролы, сульфорафан. Наиболее эффективные активаторы Keap1/Nrf2 — тритерпеноиды — производные олеанолиевой кислоты.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, защитные гены, тиолы, электрофилы, детоксикация, Keap1, Nrf2, NF-κB, AhR, PPAR, биотрансформация ксенобиотиков, компоненты пищи растительного происхождения.

**Введение.** Человек и практически все представители животного мира неизбежно соприкасаются с чужеродными биологически активными соединениями, которые могут неблагоприятно влиять на метаболические и регуляторные процессы и иметь мутагенную активность. Такие соединения, ксенобиотики, повсеместно присутствуют в окружающей среде и пищевых продуктах. Многие из них имеют техногенное происхождение, другие вырабатываются растениями для защиты от микроорганизмов.

В клетках человека и животных существуют биохимические системы, действие которых направлено на защиту от ксенобиотиков. Эти системы участвуют также в защите от солнечной радиации и инактивации эндогенных токсинов и оксидантов [32].

Регуляция защитных систем основана на транскрипционной активации генов, кодирующих ферменты и белковые факторы, участвующие в инактивации ксенобиотиков и электрофильных соединений. Хотя механизм действия природных активаторов этих соединений стал понятным только в последнее время, многие из них использовались в медицине уже в древности. Действие ряда широко известных биоактивных соединений природного

происхождения основано на способности активировать клеточные защитные системы. Их стимуляция предупреждает развитие хронических неинфекционных заболеваний, предотвращает негативные последствия воспалительных событий и препятствует злокачественной клеточной трансформации [7, 29].

**Пути внутриклеточной сигнализации (Keap1/Nrf2, AhR, PPARγ, NFκB и др.): значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений.** Действие защитных систем направлено на химическую модификацию ксенобиотиков, что снижает их токсичность и способствует их удалению из клеток. Подавление цитотоксического действия электрофильных соединений (катионов или молекул, имеющих центр связывания с пониженной электронной плотностью) и оксидантов также основано на усилении биохимических систем, участвующих в восстановлении окисленных тиольных групп глутатиона, тиоредоксина и других клеточных белков.

Процесс выведения ксенобиотиков из клеток можно представить в виде трех последовательных этапов (или фаз). В реакциях первой фазы уча-

ствуют цитохромы P450 и флавиносодержащие монооксигеназы. Эти ферменты гидроксилируют ксенобиотики, что повышают их растворимость и облегчают дальнейшую химическую модификацию и секрецию. Известно, что высокая активность монооксигеназ может иметь нежелательные последствия: повышать токсичность ксенобиотиков, модифицировать эндогенные стероиды и инактивировать лекарственные соединения.

Электрофильные соединения (органические перекиси, эпоксиды, ненасыщенные альдегиды) стимулируют экспрессию второй фазы инактивации ксенобиотиков, значительную часть которых составляют изоферменты — S-трансферазы (GST), которые катализируют конъюгацию ксенобиотиков и эндогенных электрофильных соединений с глутатионом. Изоферменты GST присутствуют в разных клеточных компартментах: цитоплазме, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Ксенобиотики индуцируют экспрессию генов GSTA1-4; GSTP1,2; GSTM1-6 и MGST2,3. Наряду с метаболизмом ксенобиотиков, GST участвуют в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и стероидных гормонов. Образование конъюгатов ксенобиотиков также осуществляют сульфотрансфераза и UDR-глюкоронозилтрансфераза (UGT). Эти ферменты модифицируют и повышают растворимость гидрофобных ксенобиотиков и эндогенных липофильных соединений (билирубин, стероиды, желчные кислоты).

Третий этап инактивации ксенобиотиков обеспечивают трансмембранные переносчики, известные также как белки множественной лекарственной устойчивости (MRP), которые удаляют из клеток соединения, модифицированные на предыдущих стадиях их метаболизма. Электрофильные соединения активируют экспрессию генов MRP2-5 и 12.

Многие индуцибельные ферменты, входящие в защитные системы, участвуют в инактивации ксенобиотиков и эндогенных соединений, которые могут генерировать радикальные формы кислорода (ROS). В организме антиоксидантные ферменты экспрессируются во всех тканях [7]. Гемоксигеназа-1 (HO-1) расщепляет несвязанный гем с образованием биливердина, производное которого билирубин, имеет антиоксидантные свойства [72]. Также один из наиболее важных антиоксидантных ферментов-NAD(P)H хинон оксидоредуктаза 1 (NQO1). Этот флавопротеин катализирует двухэлектронное восстановление хинонов, что снижает возможность их одноэлектронного восстановления до семихинонов редуцтазами цитохрома P450 и последующей генерации супероксида [18].

Антиоксидантную защиту клеток также обеспечивает обширная группа ферментов, участвующих в инактивации АФК ( $H_2O_2$ , органических пере-

кисей, супероксида и проксинитрита), восстановление окисленных остатков цистеина клеточных белков и регенерации NAD(P)H [7].

Ксенобиотики и эндогенные электрофильные соединения индуцируют экспрессию пероксиредоксинов (изоферменты PRD41,6). Эти пероксидазы используют тиоредоксин (PRD41-5) или глутатион (PRD46) как доноры электронов при восстановлении  $H_2O_2$  и органических перекисей и имеют очень высокую каталитическую активность [93]. В присутствии ксенобиотиков также возрастает экспрессия супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы (GPX2) и ферментов метаболизма глутатиона: глутатионредуктазы, — глутамилцистеинлигазы, глутатионсинтазы, мембранного переносчика глутатиона (X-CT), а также ферментов, участвующих в восстановлении NAD(P)H (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы [7]. К зависимым от ксенобиотиков и электрофилов относятся белки, связывающие ионы металлов: ферритин и металлотионеины (MT1,2), а также простагландинредуктаза 1 (PTGR1), которая участвует в инактивации лейкотриена B4 и подавлении провоспалительного ответа [7].

Активация транскрипции защитных генов происходит при контакте клеток с ксенобиотиками и повышении уровня эндогенных электрофильных соединений. В промоторных областях чувствительных к ксенобиотикам генов, многие из которых кодируют ферменты антиоксидантной защиты и ферменты второй и третьей фаз метаболизма ксенобиотиков, имеется характерная регуляторная последовательность ARE [32]. ARE также обозначает как EpRE и StRE ("electrophilic/ stress response element"). Впервые эта последовательность была выявлена в промоторных областях генов GSTYα и NQO1 [76]. Последовательность ARE служит участком связывания транскрипционного фактора Nrf2, который входит в обширную группу ДНК-связывающих белков bZIP [7]. К этой группе также относятся транскрипционные факторы семейств Maf и AP-1. Фактор Nrf2 связывается с ДНК только в составе гетерогенного димерного комплекса: в паре с одним из малых белков Maf или с транскрипционным фактором c-Jun [32]. После присоединения к ДНК димерный комплекс Nrf2 и Maf/c-Jun вступает в контакт с коактиваторным белком CBP. Малые белки Maf (MafF, MafG, MafK) содержат только ДНК-связывающие домены и не имеют структур, отвечающих за активацию транскрипции. Тем не менее, именно эти белки служат основными партнерами для Nrf2. Экспрессия и функциональная активность факторов Maf мало зависят от клеточных регуляторных систем и активация зависимых от ARE генов в основном контролируется через Nrf2 [7, 32].

Функциональная активность Nrf2 определяется

уровнем экспрессии и распределением между ядром и цитоплазмой. Оба параметра контролируются многофункциональным фактором Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), который так же, как и Nrf2, был обнаружен в лаборатории М. Ямамото (Япония) и назван так по структурной гомологии с актинсвязывающим белком Kelch. В клетках позвоночных животных Keap1 играет роль рецептора электрофильных соединений и субстратного адаптера убиквитинлигазы E3 [83]. Модификация (алкилирование или окисление) Keap1 приводит к изменению его конформации и структуры всего многокомпонентного комплекса Keap1/Nrf2. В результате модификации и инактивации Keap1 клеточный уровень Nrf2 возрастает многократно [7].

Несколько иной механизм действует при модификации SH-групп Keap1 тяжелыми металлами, вызывая не только стабилизацию Nka2, а также высвобождение из комплекса sKeap1 [33]. Активность Nka2 и экспрессия защитных генов зависят от MAP киназ ERK, p38 и jNK, а также протеинкиназы с (PKC), GSK-3, казеиновой киназы CK1, нерецепторных тирозиновых киназ и зависимой от PI3K протеинкиназы Akt [43,70]. Nrf2 содержат несколько аминокислотных остатков, которые могут быть фосфорилированы MAP киназами (несмотря на то, что MAP киназы стимулируют экспрессию многих зависимых от Nrf2 генов), их непосредственное влияние на стабильность и внутриклеточную локализацию Nrf2 не велико [82]. Большое значение в регуляции системы Keap/Nrf2 имеют протеинкиназы семейства PKC. Фосфорилирование Nrf2 по остатку Ser40, осуществляемое PKC, способствует освобождению Nrf2 из комплекса с Keap1 [70]. Фосфорилирование Nrf2 по остатку Thr 568 стимулирует его выведение из клеточного ядра в цитозоль [70].

Основная часть имеющихся данных указывает на то, что транскрипционная активность Nrf2 зависит прежде всего от Keap1 [7]. Однако транскрипционные факторы c-Fos, p53 негативно влияют на экспрессию контролируемых Nrf2 генов, препятствуют присоединению Nrf2 к регуляторному участку [58, 89]. Активность Nrf2 подавляет так же транскрипционный фактор p65 (NF- $\kappa$ B). Этот эффект обусловлен двумя молекулярными механизмами: 1) конкурентными взаимодействиями между p65 и Nrf2 с коактиваторным белком MCBP и 2) фактор p65 способствует присоединению гистондеацетилазы HDAC3 к CBP коактиваторному белку, который находится в комплексе с Nrf2 и малыми белками Maf, гистондеацетилазы HDAC3. Деацетилирование CBP приводит к его инактивации [58].

Десять из 25 остатков цистеина белка Keap1 человека расположены рядом с остатками положительно заряженных аминокислот. Такое расположение снижает константу диссоциации тиольных

групп и усиливает их реакционную способность [17, 93]. Рядом с основными аминокислотами расположены остатки цистеина, имеющие ключевое значение для инактивации Keap1 в условиях химического или оксидантного стресса [7]. Опыты на трансгенных животных показали, что в физиологических условиях подавление базовой активности Nrf2 и ограничение экспрессии защитных генов имеет большее значение, чем рецепция электрофилов. Трансгенные мыши, несущие мутантный ген Keap1-1, погибали на шестой неделе развития. Их гибель предотвращалась путем экспрессии Keap1 с заменой Cys151 Ser [90].

Для большей части природных электрофилов выявление модифицированных остатков цистеина и определение кинетических параметров затруднено обратимостью реакции алкилирующих соединений с тиольными группами Keap1, и результат в значительной степени зависит от условий проведения реакции [38]. Разный профиль алкилирования остатков цистеина Keap1 в условиях *in vivo* и *in vitro* характерен для сравнительно недавно обнаруженного эндогенного электрофильного соединения 8- нитро-с GMP, которое через S-гуанилирование модифицирует тиольные группы Keap1. В экспериментах, проведенных *in vitro*, было показано, что 8-нитро-сGMP имеет высокую избирательность к Keap1 и активирует его SH-группы даже при 1000-кратном молярном избытке глутатиона в реакционной смеси. При этом скорость реакции 8-нитро-с GMP с глутатионом достаточно велика [6].

Значительная часть природных активаторов Keap1 алкилирует тиолы обратимо по механизму реакции Михаэля [16]. Попадая в клетки, эти соединения сначала образуют конъюгаты с глутатионом. Далее в ходе реакции трансалкилирования происходит обмен алкильными группами между глутатионом и другими тиольными соединениями [6]. Внутриклеточная концентрация глутатиона обычно составляет 2-5 мМоль и существенно превосходит (на три порядка) молярную концентрацию Keap1 [93]. По-видимому, высокое сродство Keap1 к электрофилам обусловлено сочетанием ряда факторов. Общий термодинамический эффект реакции лигандов с Keap1 определяется не только свободной энергией реакции алкилирования остатков цистеина, но также и нековалентным взаимодействием с соседними аминокислотами. По этой причине, по-видимому, разные электрофилы образуют конъюгаты с разными цистеиновыми остатками Keap1. Можно предположить, что реакция между электрофилами и Keap1 протекает в несколько этапов: сначала происходит алкилирование стерически наиболее доступных и кинетически наиболее реактивных SH-групп. Далее в ходе трансалкилирования лиганды переходят на остатки цистеина, образо-

вание конъюгатов с которыми термодинамически наиболее эффективно [56]. Определенное преимущество Keap1 в конкуренции с другими внутриклеточными тиолами за связывание электрофилов заключается, по-видимому, в обогащенности этого белка остатками цистеина.

Экспрессия чувствительных к ксенобиотикам генов контролируется помимо Nrf2 также транскрипционными факторами AhR и PPAR, которые относятся к семейству ядерных рецепторов сигнальных молекул. Транскрипционный фактор AhR ("arylhydrocarbonreceptor") контролирует экспрессию генов, кодирующих цитохромы P450 и некоторые ферменты второй фазы метаболизма ксенобиотиков (NQO1, GSTA2). Эти гены содержат в промоторных областях регуляторную последовательность XRE ("xenobioticresponseelement"), которая распознается фактором AhR. При связывании с ксенобиотиками AhR освобождается из многокомпонентного комплекса с Hsp90 и другими цитоплазматическими белками, перемещается в ядро и взаимодействует с XRE. Лиганды AhR имеют разную химическую структуру. К ним относятся природные (глюкозинолаты, индолы и нафтофлавоны) и техногенные (диоксины, полициклические ароматические углеводороды) соединения [50].

Некоторые природные соединения (например, кверцетин) проявляют себя как бифункциональные индукторы, которые активируют экспрессию генов, контролируемых регуляторными элементами ARE и XRE. Такие соединения могут одновременно алкилировать тиольные группы Keap1 и связываться с AhR [31, 50]. Лиганды AhR, которые непосредственно не влияют на активность Keap1, тем не менее, могут активировать Nrf2 и стимулировать экспрессию ARE — зависимых генов. Так, например в культуре гепатоцитов в присутствии TCDD ("2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин") происходит рост уровня Nrf2 и его перемещение в клеточное ядро. Этот процесс обусловлен тем, что регуляторная область гена NRF2 содержит функционально активный участок XRE [61]. Кроме того, взаимодействие систем Keap1/Nrf2 и AhR происходит на уровне метаболизма ксенобиотиков: при окислении полициклических ароматических углеводородов и нафтофлавонов цитохрома P450 может происходить образование электрофильных производных, которые способны модифицировать и инактивировать Keap1 [31].

Лиганды транскрипционного фактора PPARγ липофильные соединения (полиненасыщенные жирные кислоты и их производные), которые являются эндогенными метаболитами и пищевыми компонентами, как, например, линолевая и арахидоновая кислоты, эйкозаноиды и простагландины. После связывания с лигандом PPARγ перемещается из цитоплазмы в ядро и в парном

комплексе с белковым фактором RXR связывается с ДНК [24]. Высокий уровень экспрессии PPARγ характерен для адипоцитов, в которых PPARγ контролирует экспрессию генов метаболизма жирных кислот и генов, отвечающих за чувствительность клеток к инсулину [99]. Регуляторные системы PPARγ и Keap1/Nrf2 имеют сходство в том, что они подавляют экспрессию провоспалительных генов (например, ген циклооксигеназы2, COX2), что обусловлено ингибированием транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB [74].

В зависимости от концентрации активаторы системы Keap1/Nrf2 могут как ослаблять, так и усиливать цитотоксическое действие АФК и электролитов. При низкой концентрации основная клеточная мишень электрофильных соединений — фактор Keap1 и их действие проявляется в индукции защитных генов и повышении устойчивости клеток к окислительному процессу. С возрастанием концентрации избирательность снижается, электрофильные соединения модифицируют белки, содержащие реактивные SH-группы, что нарушает ход сигнальных процессов, стимулирует рост АФК и вызывает снижение устойчивости клеток к цитотоксическим воздействиям [55]. В умеренно высокой концентрации электрофилы ингибируют контролирующую NF-κB протеинкиназу IKKβ, тиреоредоксинредуктазу, активируют транскрипционный фактор PPARγ, MAP киназы JNK и p38 [34]. При дальнейшем увеличении концентрации электрофилы вызывают гибель клеток, что обусловлено неизбирательной модификацией клеточных тиольных соединений, истощением уровня глутатиона, ростом выработки АФК, дальнейшей активацией стрессовой протеинкиназы JNK и каспаз 3 и 8 [12, 55].

Наряду с активацией защитных генов биологические эффекты электрофильных соединений обусловлены также подавлением индукции генов iNOS и COX2, которые кодируют ферменты, производящие провоспалительные факторы (простагландины, эйкозаноиды, NO) и АФК. Экспрессия таких генов контролируется транскрипционными факторами NF-κB и STAT/iRF-1 (iNOS), а также NF-κB и AP-1(COX2), но не зависит от Nrf2 [73].

Молекулярный механизм подавления экспрессии генов iNOS и COX2 электрофильными соединениями недостаточно выяснен. В той степени, насколько этот эффект опосредован ингибированием NF-κB, он может быть основан на способности Keap1 связывать активирующую NF-κB протеинкиназу IKKβ. Связывание с Keap1 способствует протеолитической деградации IKKβ, а экспрессия Keap1 подавляет зависимую от TNFα ядерную транслокацию NF-κB [49]. Остаётся невыясненным, какие воздействия оказывают электрофилы на связывание IKKβ с Keap1 и на возможную конкуренцию между IKKβ и Nrf2 за присоединение к Keap1.

**Природные соединения растительного происхождения, активирующие сигнальную систему Keap1/Nrf2.** Значительная часть природных соединений — активаторов Keap1/Nrf2 вступают в реакции с тиолами как акцепторы реакции Михаэля (олефины, ацетоны, сопряженные с электроноакцепторными группами  $-C=O$ ,  $-S=O$ ,  $-C=N$ ) [7]. Механизм действия ряда фенольных соединений (куркуминоиды, циннаматы, хальконы), считавшихся ранее антиоксидантами прямого действия — ловушками свободных радикалов, обусловлен тем, что они вступают в реакцию Михаэля с тиольными группами Keap1 [16].

Наиболее эффективные из известных активаторов системы Keap1/Nrf2 — пятициклические тритерпеноиды, производные олеаноловой кислоты (природное биологически активное соединение, которое содержится в растениях семейств миртовых, луковых и др.). Большее распространение в растительном мире имеет близкая по структуре урсоловая кислота. Такие тритерпеноиды активируют Nrf2 и индуцируют экспрессию защитных генов в концентрации примерно в тысячу раз меньшей, чем аналогичные соединения с одной акцепторной группой [80].

В физиологических условиях тритерпеноиды модифицируют белки, структура которых отвечает определенным требованиям: расположение реактивных остатков цистеина и гидрофобного участка соответствует расположению атома углерода C1 в жестких 5-циклических и гидрофобных молекулах тритерпеноидов. По-видимому, из клеточных белков в наибольшей степени этим требованиям соответствует Keap1 [74]. Действуя в достаточно низкой наномолярной концентрации (несколько большей, чем та, что необходима для модификации Keap1), тритерпеноиды избирательно модифицируют некоторые другие регуляторные белки, как, например ядерный рецептор PPAR $\gamma$  и протеинкиназу IKK $\beta$  [80]. Активация наиболее чувствительной к действию тритерпеноидов системы Keap1/Nrf2 происходит при концентрации в 1000 раз ниже токсической [80].

В другую группу активаторов Keap1/Nrf2 входят многочисленные биологически активные фенольные соединения растительного происхождения (семейства Чайные, Виноградные, Имбирные, Розоцветные и др.): эпикатехины и эпигаллокатехины, кверцетин, кемферол, ресвератрол, карнозил, гесперидин, гингерол, шогоал и другие.

Ряд активаторов Keap1/Nrf2 — соединения животного происхождения как, например, вырабатываемый пчелами фенэтиловый эфир кофеиновой кислоты (CAPE), а также эндогенные фенольные соединения (катехольные эстрогены, дофамин и L-DOPA) и полусинтетические антиоксиданты как, например BHQ [3, 29, 32]. Для окисления тиоловых групп Keap1 с образованием дисульфидов

необходимо предварительное окисление полифенольных соединений до хинонов, которое происходит ферментативно с участием, цитохром P450 и пероксидаз или в неферментативных реакциях с участием АФК и тяжелых металлов [41]. Окисленные производные полифенолов (кверцетин, карнозол, эфиры кофеиновой кислоты) модифицируют тиольные группы Keap1 с образованием конъюгатов по механизму реакции Михаэля [42].

Некоторые полифенольные соединения (ресвератрол, кверцетин, катехины) активируют гистондеацетилазу SIRT1. Субстраты этого фермента, наряду гистонами, представлены транскрипционными факторами NF- $\kappa$ B, p53, FOXO3. В катализируемой SIRT1 реакции в качестве акцептора ацетильных групп участвует NAD $^{+}$ . Удаление ацетильных групп подавляет транскрипционную активность NF- $\kappa$ B и p53 и, напротив, повышает активность FOXO3. Механизм действия ресвератрола и других природных соединений на SIRT1 неясен, по-видимому, эти соединения непосредственного влияния на SIRT1 не оказывают [54].

Ещё одна группа биологически активных растительных соединений состоит из изотиоцианатов. В виде глюкозинолатов эти соединения содержатся в растениях из семейств Крестоцветных, Лавровых и Гвоздичных [29, 32]. Из природных изотиоцианатов наиболее изучен сульфорафан, один из наиболее эффективных природных активаторов системы Keap1/Nrf2. Атом углерода изотиоцианатной группы ( $-N=C=S$ ) представляет собой сильный электрофил, который легко вступает в реакцию с тиолами с образованием дитиокарбаматов [40]. В животных клетках сульфорафан накапливается в виде конъюгата с глутатионом и, поскольку реакция легко обратима, в ходе реакции трансалкилирования происходит перенос сульфорафана с глутатиона на сульфгидрильные группы Keap1 и других белков [38].

Природные и синтетические активаторы системы Keap1/Nrf2 также относятся ко многим другим классам химических соединений: полиенам (каротиноиды), циклическим лактонам (кумарин), органическим сульфидам, производным индола, флаваноидам (кверцетин), малонитрилам, эпитионитрилам и дитерпенам.

По данным медицинской статистики, употребление пищевых продуктов, содержащих куркумин или сульфорафан, снижает вероятность возникновения некоторых злокачественных новообразований [29, 32, 55]. Экспериментальные исследования на животных показали, что куркумин, сульфорафан и многие другие природные соединения растительного происхождения и их производные подавляют индуцируемое генотоксическими ксенобиотиками возникновение опухолей органов пищеварения, печени, кожи и легких [55]. Эти результаты дают надежды на возможность

химиопрофилактики онкологических заболеваний, а также ослабления выраженности проявлений многих хронических неинфекционных заболеваний человека.

**Нутриентзависимая детоксикация — основа профилактики гепатотоксичности ксенобиотиков.** Одной из причин серьезного влияния окружающей среды на здоровье человека является воздействие огромного количества ксенобиотиков. К токсическим веществам, широко распространенным в окружающей среде относятся тяжёлые металлы, органические пестициды, медикаменты, промышленные токсины и другие, которые попадают в организм и действуют на человека через вдыхаемый воздух, потребляемую пищу и воду, а также через кожные покровы. Интоксикация может провоцировать развитие многих хронических мультифакториальных заболеваний, синдромов, характеризующиеся хронической усталостью, мышечной слабостью, нарушением умственных функций и множеством других состояний [23, 77].

Большую озабоченность вызывает тот факт, что основная масса токсических соединений является жирорастворимыми молекулами. В то время как водорастворимые молекулы выводятся из организма с мочой, жирорастворимые соединения не могут экскретироваться мочевыводящей системой, вместо этого они присоединяются к липидам клеточных мембран и легко проникают внутрь клеток, где могут накапливаться и оказывать цитотоксическое действие. Таким образом токсические соединения могут продолжать кумулироваться в организме и оказывать влияние на ткани в более высоких концентрациях, чем существуют во внешней среде [81].

**Роль нутритивного сопровождения в поддержке процессов биотрансформации ксенобиотиков.** Для удаления разнообразных токсических соединений в организме имеется комплексная интегрированная система, предназначенная для преобразования жирорастворимых токсикантов в водорастворимые молекулы, после чего преобразованные токсические соединения могут непосредственно выводиться через почечные канальцы или желчный пузырь. Эта система называется системой детоксикации или биотрансформации ксенобиотиков и включает 2 этапа: Фазу биоактивации 1 и Фазу конъюгирования 2 [51].

Реакции биотрансформации Фаз 1 и 2 работают согласованно. Реакции Фазы 1 катализируются многочисленными ферментами семейства цитохрома P450 (CYP 450). Ферменты CYP 450 имеют широкую специфичность, а в качестве кофактора в процессе преобразования кислорода в гидроксильную группу для жирорастворимых токсикантов они используют восстановленную форму никотинамин-аденин-динуклеотид (NADH). Результатом

этой реакции является образование реактивного участка у трансформированного токсического соединения. Этот реактивный гидроксильный участок может с легкостью присоединяться к другим молекулам (ДНК, РНК, белок). Иногда продукты биотрансформации после прохождения этого этапа детоксикации становятся водорастворимыми, в результате присоединения гидроксильных групп могут быть экскретированы из организма [28]. Так происходит, например с кофеином, который перед экскрецией подвергается только воздействию в Фазе 1 [71]. Однако подобной прямой одноэтапной экскреции подвергаются не все токсиканты. Большинству активированных токсикантов (или реактивных промежуточных продуктов) требуется конъюгирование с водорастворимыми частицами для эффективного изменения их липидных характеристик. Многие пищевые ингредиенты поддерживают реакцию CYP 450, включая ниацин, который необходим для образования NADH. Кроме того, часто в результате реакций активации образуются радикальные формы кислорода (ROS), как побочные продукты. Пищевые антиоксиданты могут способствовать защите тканей от повреждения ROS, которое может иметь место при развитии данных событий [13]. Одним из результатов активации в Фазе 1 является то, что происходит так называемая токсификация ксенобиотика, т.е. образуется реактивный промежуточный продукт, который часто имеет большую реактивность и потенциально большую токсичность, чем исходная молекула. Поэтому важно, чтобы эта молекула преобразовывалась в нетоксичное водорастворимое соединение как можно раньше. Конъюгирование реактивных промежуточных продуктов с водорастворимыми молекулами осуществляется посредством реакций конъюгирования в Фазе 2, которые включают глюкуронизацию, сульфатацию, конъюгирование с глутатионом, метилирование и ацетилирование.

Помимо запаса энергии в форме аденозин трифосфата (АТФ) для реакции Фазы 2 требуется достаточное, постоянно пополняющееся количество кофакторов, так как кофакторы присоединяются к токсикантам, которые затем выводятся из организма. Некоторые нутриенты, в частности фитонутриенты поддерживают реакции Фазы 2 [51].

Для выработки достаточного количества АТФ необходимы здоровые митохондрии, работа которых поддерживается нутриентами пищи. К сожалению, многие токсиканты могут ингибировать функциональную активность митохондрий. Так, например, токсические соединения активируют MPTP (mitochondrial permeability transition poze), ингибируют комплекс I респираторной цепи и репликацию ДНК митохондрий [75]. Образование чрезмерного количества ROS также является

результатом выработки энергии, что приводит к оксидативному стрессу, сопровождающему интоксикацию. Нутриенты, поддерживающие функцию митохондрий, включают необходимые кофакторы выработки энергии: тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновую кислоту, магний. Кроме того, полезны нутриенты, которые помогают в защите организма от окислительного стресса, такие как витамины С и Е, цинк, селен, медь [53].

Нормальный процесс пищеварения может оказывать критическое влияние на детоксикацию. Потребление продуктов питания, как правило, влияет на абсорбцию химических веществ через освобождение желудка, кишечный транзит, pH, микрофлору кишечника и выработку желчи. Экзотоксиканты и медикаменты, которые подвергаются конъюгированию в кишечном тракте на первом этапе метаболизма, выводятся в основном через желчь, а следовательно, выделяются с калом. Для полного их удаления необходимо регулярное опорожнение кишечника. Пищевая клетчатка активирует моторику кишечника, способствует нормальной экскреции, которая важна для выведения биотрансформированных токсических соединений. Клетчатка является активным натуральным энтеросорбентом, связывает некоторые ксенобиотики, тем самым обеспечивая путь их удаления из организма. Кроме того, достаточное потребление воды необходимо для поддержания нормальной функции почек и осуществления экскреции гидрофильных токсикантов из системы циркуляции с мочой [5, 44].

Помимо поддержки экскреции, нутриенты осуществляют поддержку биотрансформации и другими путями. Адекватный уровень глюкозы в крови необходим для поддержания производства фактора глюкуронизации. Известно, что сахарный диабет 2 типа относят к заболеваниям, которые связаны с нарушением активности Фазы 1 биотрансформации ксенобиотиков [11, 66, 67].

Поддержка выработки энергии и формирования новых ферментов (синтез белков) также важны для процесса детоксикации. Поэтому адекватное потребление углеводов, поддерживающих уровень энергии для превращения жиров и белков высокого качества, необходимо для выработки защитных механизмов от токсических воздействий. Многие люди потребляют избыточное количество животных жиров. Кроме того, при воздействии токсических соединений в кишечном тракте не происходит достаточной абсорбции нутриентов (в т.ч. липидов, липоидов и липофильных витаминов) из-за нарушения кишечной проницаемости. Поэтому полезен источник жиров с высокой биодоступностью, который непосредственно поддерживает механизм выработки энергии. Триглицериды соответствуют данному профилю.

Доказано, что оливковое масло (в сравнении с маслом подсолнечника, кукурузы или рыбьего жира) обладает защитными свойствами от химически-индуцированного фиброза печени у крыс, а значит может быть хорошим источником растительных жиров в программе детоксикации [45].

В работе [14] представлены результаты анализа липидного профиля, параметров окислительного стресса в плазме крови и печени крыс после трехмесячного вскармливания животных различными жирными кислотами: эйкозапентаеновой кислотой EPA (95 %); докозагексаеновой кислотой, ДНА (92 %); кукурузным маслом (n-6) 1-моно-(карбоксиметилтио)-тетрадеканом (СМТТД), по сравнению с контролем, в котором использовали пальмитиновую кислоту. Жирные кислоты обуславливали существенное снижение в плазме крови триглицеридов, фосфолипидов и холестерина. Уровни содержания витамина Е в плазме и печёночной ткани была значительно снижены под влиянием ДНА, EPA и СМТТД, но оставались неизменными при скормливания животным кукурузного масла. Уровни глутатиона плазмы снижались после добавки в рацион EPA и ДНА, однако содержание глутатиона в печени повышалось под влиянием EPA, ДНА и СМТТД на фоне снижения уровней цистеина. EPA и ДНА способствовали развитию минимального дисбаланса ферментов метаболизме  $H_2O_2$  пероксисом по сравнению с СМТТД на фоне активации функциональной активности ферментов детоксикации (глутатионтрансферазы и глутатионпероксидазы).

Омега-3-ПНЖК-содержащие продукты (оливковое масло, грецкий орех) значительно ослабляли гепатостеатоз, воспаление и фиброз, индуцированные высоко жировым рационом питания (у нокаутных по Ldlr -/- мышей), на фоне подавления печёночных маркеров воспалительного ответа (Clec 4F, F4/80, Tr14, Tr19, CD 14, Myd 88), а также подавляли развитие фиброза (Procol 1 альфа, TGF $\beta$ 1) и окислительного стресса (NADPH оксидазы, Nox2, p40 phox, p47phox, p67 phox)[15].

Сопряжение HNE (глутатион-конъюгированного продукта перекисного окисления липидов-4 гидрокситранс-2-ноненаля) с восстановленным глутатионом (GS-HNE) представляет собой форму детоксикации. Установили, что предварительная обработка резолвином Д1 (который является производным от омега-3-ПНЖК) заметно ослабляло накопление и синтез простагландинов и лейкотриенов, индуцируемых GS-HNE в перитонеальных лейкоцитах [4]. По-видимому, нутриент-зависимое управление воспалительным ответом, инициированным глутатион-липидными конъюгатами, которые образуются при окислительном стрессе, может стать новой терапевтической стратегией в рамках программы печёночной детоксикации.

### **Нутритивное сбалансирование детоксикации (биотрансформации и реакций конъюгирования) и её бифункциональная поддержка.**

Известно, что две Фазы (1 и 2) детоксикации (метаболизм ксенобиотиков) должны работать согласованно и сбалансированно; в частности, процессы Фазы 2 должны протекать с той же скоростью, что и образование реактивных промежуточных продуктов в Фазе 1, иначе возможен дисбаланс в выработке реактивных соединений и их дальнейшем превращении. Если в Фазе 1 образуется реактивный промежуточный продукт, который не будет подвергнут немедленному конъюгированию и выведению, он может действовать как ROS и, присоединяясь к ДНК/ белкам, вызывать необратимые альтернативные клеточные реакции [57, 51, 60]. Существует множество процессов Фазы 2, которые необходимо поддерживать для достижения сбалансированной и полной детоксикации. Многие нутриенты продуктов растительного происхождения, обладающие защитными свойствами от повреждающих токсических влияний, могут индуцировать экспрессию генов, регулирующих синтез энзимов Фазы 2, которые способствуют выработке конъюгационных белков и приводят к увеличению активности Фазы 2. Фитонутриенты, полезные для индуцирования Фазы 2, включают: эллаговую кислоту (содержится в гранате и многих ягодах), катехины из зеленого чая и винограда, глюкозилаты из крестоцветных (брокколи, водяной кресс-салат) овощей [9, 30, 88].

Как упоминалось ранее, биоактивация Фазы 1 необходима для превращения липофильных веществ в гидрофильные, т.е. формирования активного участка для присоединения водорастворимой группы. Однако в ряде случаев биоактивация Фазы 1 также активирует процесс токсификации, т.е. превращения токсического соединения в более токсичные реактивные метаболиты.

При этом "обоюдоострый меч" означает, что умеренная активность необходима, однако чрезмерная активность может привести к образованию реактивных промежуточных продуктов, формируя слишком большое их количество и, следовательно, влияя на снижение способности организма к нейтрализации этих реактивных соединений в нетоксические молекулы и экскреции их в Фазе 2. Отдельные фитонутриенты способствуют поддержанию активности Фазы 1, например индол-3-карбинол из брокколи, который обеспечивает умеренную поддержку энзимов CYP1A [52]. Однако чрезмерная активность Фазы 1 вызывает формирование постоянно высокого уровня токсических соединений, которые индуцируют активность Фазы 1. Например, курение, гетероциклические амины (при жарке мяса) и диоксины чрезмерно индуцируют энзимы CYP1A [8]. Отмечено, что даже низкие уровни содержания

этих веществ индуцируют CYP1A в большей степени, чем умеренная поддержка, которую оказывает индол-3-карбинол [52].

Вещества, обеспечивающие бифункциональную поддержку процесса детоксикации, участвуют в оптимизации активности ферментных систем обеих Фаз [36]. Физиологическая активность Фазы 2 связана с индукцией ферментов, обеспечивающих оптимальную активность и формирование соответствующих кофакторов. К бифункциональным модуляторам относятся катехины, глюкозинолаты и эллаговая кислота [47]. Бифункциональные модуляторы, присутствуя в большом количестве, способны ингибировать ферменты Фазы 1 без полного угнетения их продукции. Например, эллаговая кислота ингибирует индукцию CYP1A при воздействии мутагена — бензапирена (возможно, благодаря механизму непосредственного сцепления с ним), но не тормозит полезную и необходимую активность CYP 1 A [79].

Многие бифункциональные модуляторы растительного происхождения также способствуют установлению оптимального баланса благодаря своей способности действовать в качестве антиоксидантов и присоединяться к реактивным, промежуточным продуктам и побочным ROS в реакции Фазы 1. Поэтому бифункциональные модуляторы обуславливают поддержание оптимального баланса детоксикации через модулирование процессов Фазы 2 и минимизируют повреждение, вызываемые реактивными промежуточными продуктами [9,57,63]. Эти важные свойства бифункциональных модуляторов указывают на взаимосвязь питания с высоким содержанием овощей и фруктов и уменьшением риска развития хронических неинфекционных заболеваний, включающих злокачественные новообразования. Именно овощи, фрукты и ягоды являются источником множества бифункциональных модуляторов [91].

Для проведения нутритивных программ по поддержанию детоксикации в клинике служат: уменьшение общей токсической нагрузки и воздействия токсикантов; обеспечение полной сбалансированной поддержки биотрансформации и реакций конъюгирования; создание условий для здорового пищеварения и экскреции; обеспечение оптимальных механизмов выработки энергии во время программы детоксикации; поддержка биотрансформации и детоксикации тяжелых металлов; обеспечение донаторами метильных групп для формирования путей метилирования.

**Нутритивная поддержка физиологического метаболизма в периоде детоксикации ксенобиотиков.** Процесс детоксикации требует энергии и является метаболической нагрузкой на организм. Параллельно организму необходим эффективный источник биологически полноценных, сбалансированных нутриентов. Однако этот источник

нутриентов должен иметь низкий аллергический потенциал для снижения уровней провоспалительных событий и потенциально аллергенных токсикантов. Потому для поддержания физиологического метаболизма в период детоксикации важна эффективная нутритивная основа [1].

**Поддержка сульфатации при помощи N-Ацетилцистеина (НАС) и сульфата натрия.** Доноры сульфатных групп (типа НАС) и сульфата натрия крайне необходимы для включения в программы детоксикации ксенобиотиков [22, 20]. НАС, поступающие перорально, способствуют повышению уровня глутатиона, который активируется в организме. Глутатион является не только кофактором для процесса конъюгирования Фазы 2, но и основным путем детоксикации тяжелых металлов благодаря их способности присоединяться к S-остатком (сульфгидрильным группам) глутатиона. Для поддержки статуса кофактора рекомендуется восполнение кофактор-ассоциированного процесса сульфатации посредством приёма цистеина (в форме НАС) в дозировке от 200 до 500 мг в сутки [25].

**Поддержка метилирования посредством приёма витаминов В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, метионина и холина.** Донаторы метильных групп — холин, метионин и фолаты называются «подвижными метилами», так как они используются и активно расходуются в процессе метаболизма и поэтому должны восполняться [59, 69]. Дефицит в пище свободных метилов способен индуцировать активность ферментов CYP1A в эксперименте на животных. Частично роль поступающих с пищей подвижных метилов для сохранения здоровья заключается в поддержании баланса детоксикации посредством обеспечения кофакторами реакций конъюгирования в Фазе 2. Витамин В<sub>12</sub> и фолиевая кислота обеспечивают физиологический обмен гомоцистина, что делает возможным реметилирование SAM (S-adenosylmethionine) [59]. Биологически активная природная форма фолата — это 5-метилтетрагидрофолат.

Чрезвычайно важно восполнение запасов холина [10, 37]. Известно, что холин может эндогенно синтезироваться из метионина, поэтому можно было предположить, что пищевые источники для его восстановления не требуются. Однако экспериментальные исследования поставили под сомнение эти утверждения и показали, что пищевые источники холина необходимы. Например, дефицит холина приводит к жировому гепатозу и другим заболеваниям печени, поэтому холин был отнесён к незаменимым нутриентам [27, 87, 97].

**Эллаговая кислота из граната.** Эллаговая кислота способствует значительному улучшению выработки глутатиона и уменьшению перекисного окисления липидов. Эллаговая кислота также непосредственно может нейтрализовать токсич-

ность некоторых металлов (например, никель) путем их хелатирования, а также способствовать их выведению из организма, тем самым, осуществляя защиту печени от дополнительного повреждения и окислительного стресса [4]. Эллаговая кислота является бифункциональным модулятором и способствует поддержанию баланса детоксикации посредством нескольких механизмов: 1) индуцирует выработку глутатион-S-трансферазы, а также обеспечивает поддержку и других процессов Фазы 2 на геномном уровне; 2) модулирует активность ферментов CYP1A (снижает их активность в случае избыточного синтеза); 3) непосредственно присоединяется к отдельным токсическим соединениям (например, к бензапирену), поступающим в организм из окружающей среды, делая их нетоксичными и способствуя их выведению. Эллаговая кислота непосредственно воздействует на молекулы ДНК, защищая их от влияния мутагенов [4, 98].

**Катехины из зеленого чая.** В экстракте зеленого чая содержится значительное количество флавоноидов — катехинов, которые представляют собой бифункциональные модуляторы, положительно влияющие на реакции глюкуронизации в Фазе 2. Эти вещества являются мощными антиоксидантами и непосредственно связываются со многими токсическими соединениями. Важно отметить, что катехины индуцируют процессы Фазы 1, однако могут и выборочно ингибировать отдельные реакции Фазы 1. Так, в культуре клеток отмечена способность катехинов ингибировать чрезмерную индукцию процессов Фазы 1, спровоцированную токсикантами, а также умеренно индуцировать активность Фазы 1 в случае отсутствия выраженного токсического влияния. Причем для реализации данного бифункционального модуляторного действия необходим полный спектр катехинов, так как различные их молекулы могут выполнять функции дифференцированного антагониста и агониста CYP450 [68]. Катехины присоединяются к реактивным промежуточным продуктам Фазы 1, которые не подвергаются немедленному конъюгированию в реакциях Фазы 2 [65, 85]. Это ещё один механизм, согласно которому данный класс флавоноидов может способствовать поддержанию баланса детоксикации. Одна чашка зеленого чая содержит от 100 до 200 мг катехинов, которые осуществляют (не менее чем на 90 %) благоприятное действие данного целебного напитка. Катехины зеленого чая также способствуют поддержанию нормального микробиоценоза кишечной микрофлоры, pH и сохраняет физиологическую функцию кишечника, обеспечивая важнейшие аспекты начального этапа оптимальной детоксикации [86].

**Силимарин из молочного чертополоха.** Хорошо известны гепатопротекторные свойства

диетических добавок силимарина, а также его детоксицирующая активность [26, 48]. Например, силимарин в дозировке 400 мг в день улучшает функциональные показатели печени у пациентов с токсическим гепатитом, развившимся в результате воздействия промышленных фенолов (в частности, толуола). Силимарин и другие природные гепатопротекторные соединения (в частности, фенугрек) повышает уровень глутатиона и глутатионпероксидазы в крови пациентов с воспалительными заболеваниями печени и индуцирует активность глутатион-S-трансферазы [46]. Гликозиды силимарина обладают выраженным антиоксидантным действием, поэтому силимарин может функционировать как бифункциональный модулятор.

**Артишок.** В традиционной медицине издавна используется экстракт артишока («*Synaps scolymus*») в качестве средства для защиты печени [35, 39]. Были также идентифицированы некоторые биоактивные соединения, включающие хлорогеновую кислоту, циннарин, лютеолин. Потребление экстракта артишока в капсулах повышает абсорбцию этих биоактивных веществ в организме человека, приводя к выработке полезных метаболитов (типа феруловой кислоты). Феруловая кислота, хлорогеновая кислота и цинарин обеспечивают выраженную антиоксидантную защиту, что полезно для здоровья человека. Более того, при изучении культур клеток печени оказалось, что экстракт артишока не только обеспечивает антиоксидантную защиту от токсической химически-индуцированной альтерации, но и уменьшает потерю клеточного резерва глутатиона [19].

**Черный рис.** Черный рис один из наиболее часто употребляемых продуктов питания в Корее. Имея чрезвычайно широкий ингредиентный состав, он отличается неповторимым ароматом, а также ценными питательными и биологическими свойствами [95]. Предварительная обработка клеток печени (линия Hep G 2) экстрактом черного риса защищала гепатоциты от действия токсического соединения трет-бутилгидропероксида (ТВНР), вызывающего окислительный стресс, путем снижения клеточной гибели, активности каспазы-3, а также путем предотвращения ERK1/2 деактивации и одновременно устойчивой активности JNK [96]. Кроме того, предварительная обработка экстрактом черного риса активировала ERK/-Akt-зависимую сигнализацию в клетке. Однако из-за сложности состава экстракта черного риса необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения того, какие именно ингредиенты отвечают за эффекты клеточной защиты. Добавки из черного риса и пигмент анто-

циан способствовали уменьшению объема атеросклеротических поражений у животных с гиперхолестеринемией. Метаболиты черного риса (цианидин и протекатеховые кислоты) оказались ингибиторами продукции провоспалительных цитокинов макрофагов у мышей [62].

**Пробиотики.** Пробиотик *Lactobacillus GG* (LGG) оказывает выраженный дозо-зависимый эффект на пептид-зависимую индукцию белков теплового шока (Hsp25, Hsp72) в эпителиальных клетках кишечной стенки с участием фактора теплового шока-1. LGG модулирует активность определенных сигнальных путей в эпителиоцитах путем активации MAP-киназ. Ингибиторы p38 и JNK блокируют экспрессию Hsp 72, индуцируемую LGG. Индукция белков теплового шока пробиотиком LGG защищает эпителиоциты от окислительного стресса, влияния ксенобиотиков, а также тормозит развитие стресса эндоплазматического ретикулума и анфолдинг сигнализации в клетке [84].

**Заключение.** Оптимизация способности организма к обработке и экскреции токсикантов необходима для поддержки оптимального здоровья и ослабления выраженности проявлений многих хронических неинфекционных заболеваний человека. Во всех целевых программах детоксикации основным звеном является уменьшение токсического влияния ксенобиотиков. Особенно опасны токсиканты, перемещающиеся в воздушной среде, так как они попадают в организм через носовые пути и могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, некоторые из них способны «мигрировать» по обонятельному нерву непосредственно в ткани мозга [2]. Однако уменьшение токсических влияний — это только часть успешной стратегии по профилактике и предупреждению развития нарушений, связанных с интоксикацией. Применение низкоаллергенного целевого питания с содержанием полного спектра прекурсоров кофакторов, поддержание эффективной экскреции и использование бифункциональных модуляторов природного происхождения для достижения оптимального баланса Фаз 1 и 2 биотрансформации, а также поддержка конъюгирования в Фазе 2 с помощью модуляции стресса эндоплазматического ретикулума и анфолдинг — протеиновой сигнализации, способствует формированию эффективной сбалансированной детоксикации ксенобиотиков и оптимизации поддержания здоровья на протяжении всей жизни индивида. Остаётся невыясненным, какое воздействие оказывают электрофилы на связывание IKK с Keap1 и на возможную конкуренцию между IKK и Nrf2 за присоединение к Keap1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Великая Н.В. Лікувально-профілактичне харчування // В кн.: Гігієна харчування з основами нутриціології: Підручник; у 2 кн. — Кн. 1/ Т.І. Аністратенко, І.М. Білко, Н.В. Велика та ін.; За ред. проф. В.І. Ціпріяна. — К.: Медицина, 2007. — С. 255–284.
2. Залесский В.Н. Наночастицы и нейротоксичность: молекулярно-клеточные механизмы нейровоспаления, окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях и их потенциальная нутриентопротективная / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. — 2014. — №64–65/(1–2). — С. 27–37.
3. Шуваева Т.М. Пероксиредоксины — новое семейство белков-антиоксидантов / Т.М. Шуваева, В.И. Новоселов, Е.Е. Фесенко // Биоорганическая химия. — 2009. — Т. 35. — №5. — С. 581–597.
4. Ellagic acid ameliorates nickel-induced biochemical alterations: definition of oxidative stress / S. Ahmed, A. Rahman, M. Saleem [et al.] // Book-Exp. Toxicol. — 1999. — №18(11). — P. 691–698.
5. Alnouti Y. Bile Acid Sulfation: a pathway of bile acid elimination and detoxification / Y. Alnouti // Toxicol Science — 2009. — №108(2). — P. 225–246.
6. Akaike T. Cell Signaling Mediated by Nitrate Cyclic Guanosine Nucleotide / T. Akaike, S. Fujii, T. Sawa [et al.] // Nitric Oxide. — 2011. — № 23. — P. 166–174.
7. Baizd L. The cytoprotective role of the Keap1/Nrf2 pathway / L. Baizd, A.T. Dinkova-Vostova // Arch.Toxicol. — 2011. — № 85. — P. 241–272.
8. Bock K.W. Ah Receptor Dioxin-Mediated toxic responses as Hints to deregulated physiological functions / K.W. Bock, C. Köhle // Biochem-Pharmacol. — 2006. — № 72(4). — P. 393–404.
9. A Comparative Study for the Evaluation of Two Doses of Ellagic Acid on Hepatic Drug Metabolizing and Antioxidant Enzymes in the Rats / G. Celik, A. Semiz, S. Karakurt [et al.] // Biomed Res Int. — 2013. — P. 358–945.
10. Low dietary chlorine and low dietary riboflavin during pregnancy influence reproductive outcome and heart development in mice / J. Chan, L. Deng, L.G. Mikael [et al.] // American Society for Nutrition. — 2010. — № 91(4). — P. 1035–1043.
11. Cimperman S. The Prediabetes Detox: A Whole — Body Program to Balance Your Blood Sugar, Increase Energy, and Reduce Sugar Cravings / S. Cimperman, W.J. Crinnion — Oakland: New Harbinger Publ. — 2013. — 323 p.
12. Oleanane triterpenoid CDDO-Me inhibits growth and induces apoptosis in prostate cancer cells through a ROS-dependent mechanism / D. Deeb, X. Gao, H. Jiang [et al.] // Biochemical Pharmacology. — 2010. — №79. — P. 350–360
13. De Figueiredo S.M. A. The anti-oxidant properties of isothiocyanates / S.M. De Figueiredo, S.A. Filho, M.J. Noqueira // Recent Pat EndocrMetab Immune Drug Discov. — 2013. — № 7(3). — P. 213–225.
14. Modulation of plasma and hepatic oxidative status and changes in plasma lipid profile by n-3 (EPA and DHA), n-6 corn oil, and a 3-thia fatty acids in rats / A. Demoz, D.K. Asiedu, O. Lie [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects. — 1994. — № 1999(3). — P. 238–244.
15. Depner C.M. Docosahexaenoic acid attenuates hepatic inflammation, oxidative stress, and fibrosis without decreasing hepatosteatosis in a Ld Lr (-/-) mouse model of western diet-induced nonalcoholic Steatohepatitis / C.M. Depner, K.A. Philbrick, D.B. Jump // J. Nutr. — 2013. — № 143(3). — P. 315–323.
16. Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl group / A.T. Dinkova-Kostova, M.A. Massiah, R.E. Bozak [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — № 98. — P. 3404–3409.
17. Dinkova-Kostova A.T. The role of Keap 1 in cellular protective responses / A.T. Dinkova-Kostova, W.D. Holtzclaw, T.V. Kensler // Chem. Res. Toxicol. — 2005. — № 18. — P. 1779–1791.
18. Dinkova-Kostova A.T., NaD(P)H: quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector / A.T. Dinkova-Kostova, P. Talalay // ArchBiochem. Biophys. — 2010. — № 501. — P. 116–123
19. El. Morsy E.M. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats / E.M. El. Morsy, R. Kamel // Pharm. Biol. — 2014. — № 22. — P. 1–7.
20. Emet S. The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis / S. Emet, D. Memiş Z. Pamukçu // Crit. Care. — 2004. — № 8(4). — P. R172–R179
21. Filep J.G. Lipid mediator interplay: resolvin D1 attenuates inflammation evoked by glutathione-conjugated lipid peroxidation products / J.G. Filep // Br. J. Pharmacol. — 2009. — № 158(4). — P. 1059–1061.
22. Filik L. Protective effect of N-acetyl cystein on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity / L. Filik // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 2011. — № 23(2). — P. 193.
23. Genius S.I. Elimination of persistent toxicants from the human body / S.I. Genius // Hum. Exp. Toxicol. — 2011. — № 30(1). — P. 3–18.

24. Giaginis C. Peroxisome proliferator-activated receptor- (PPAR- ) ligands as potential therapeutic agents to treat arthritis / C. Giaginis, A. Giaginis, S. Theocharis //Pharmacological Research. — 2009. — № 60. — P. 160–169.
25. Evaluation of drug-metabolizing and functional. Competence of human hepatocytes incubated under hypothermia in different media for clinical infusion / M.J. Gomez-Lechon, A. Lahoz, N. Jiménez [et al.] //Cell. Transplant. — 2008. — № 17(8). — P. 887–897.
26. Dietary supplementation of silymarin is associated with decreased cell proliferation, increased apoptosis, and activation of detoxification system in hepatocellular carcinoma /R. Gopalakrishnan, J. Sundaram, K. Sattu [et al.] //Mol. Cell. Biochem. — 2013. — № 377(1-2). — P. 163–176.
27. Adaptation of subcellular glutathione detoxification system to stress conditions in choline-deficient diet induced rat fatty liver / I. Grattagliano, P. Caraceni, P. Portincasa [et al.]//Cell. Biol. Toxicol. — 2003. — № 19(6). — P. 355–366.
28. Cytochrome p450 and chemical toxicology /F.P. Guengerich//Chem. Res. Toxicol. —2008. — № 21(1). — P. 70–83.
29. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals / S.C. Gupta, J.H. Kim, S. Prasad [et al.] //CancerMetastasisRev. — 2010. — № 29. — P. 405–434.
30. Hakim I.A. Green tea consumption is associated with decreased DNA damage among GSTM1-positive smokers regardless of their hOGG1 genotype / I.A. Hakim, H. Chow, R.B. Harris//J. Nutr. — 2008. — № 138(8). — P.1567S–1571S.
31. Hayes J.D. Cross-talk between transcription factors AhR and Nrf2: lessons for cancer chemoprevention from dioxin /J.D. Hayes, A.T. Dinkova-Kostova, M. McMahon //Toxicol. Sci. — 2009. — № 111. — P. 199–201.
32. Cancer chemoprevention mechanisms mediated through the Keap1-Nrf2 pathway / J.D. Hayes, M. McMahon, S. Chowdhry [et al.] //AntioxidRedoxSignal. — 2010. — № 13. — P. 1713–1748.
33. He X. Activation of Nrf2 in defense against cadmium-induced oxidative stress / X. He, M.G. Chen, Q. Ma// Chem. Res. Toxicol. — 2008. — № 21. — P. 1375–1383.
34. Transactivation of gene expression by NF- B is dependent on thioredoxin reductase activity /J.M. Heilman, T.J. Burke, C.J. McClain [et al.] // Free RadicBiol Med. — 2011. — № 51. —P. 1533–1542.
35. Heidarian E. Protective effect of artichoke (*Cynarascolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat / E. Heidarian, M. Rafieian-Kopaei //Pharm.Biol. — 2013. — № 51(9). — P. 1104–1109.
36. Prospective type 1 and type 2 disulfides of Keap1 Protein /R. Holland, A.E. Hawkins, A.L. Egger [et al.] //Chem.Res.Toxicol. — 2008. — № 21. — P. 2051–2060.
37. Hollenbeck C.B. The importance of being choline /C.B. Hollenbeck// J. Amer. Diet. Assoc. — № 110(8). — P. 1162–1165.
38. Hong F. Identification of sensor cysteines in human Keap1 modified by the cancer chemopreventive agent sulforaphane /F. Hong, M.L. Freeman, D.C. Liebler// Chem. Res. Toxicol. — 2005. — № 18. — P. 1917–1926.
39. Artichoke—untapped potential of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis and liver diseases /M. Horoszkiwicz, M. Kulza, K. Malinowska [et al.]// PrzegLek. — 2012. — № 69(10). — P. 1129–1131.
40. Modification of keap1 cysteine residues by sulforaphane / C. Hu, A.I. Egger, A.I. Mesecar [et al.] //Chem. Res. Toxicol. — 2011. — № 24. — P. 515–521.
41. Hur W. Small molecule modulators of antioxidant response pathway /W. Hur, N.C. Gray// Curr. Opin. Chem Biol. — 2011. — № 15. — P. 162–173.
42. Catechol type polyphenol is a potential modifier of protein sulfhydryls: development and application of a new probe for understanding the dietary polyphenol actions /T. Ishii, M. Ishikawa, N. Miyoshi [et al.] // Chem. Res. Toxicol. — 2009. — № 22. — P. 1689–1698.
43. Hepatitis C virus proteins activate NRF2/ARE pathway by distinct ROS-dependent and independent mechanisms in HUH7 cells / A.V. Ivanov, O.A. Smirnova, O.N. Ivanova [et al.] // PLoSOne. — 2011. — № 6. — P. 24957.
44. Role of intestinal microflora in xenobiotic-induced toxicity /H.G. Jeong, M.J. Kang, H.G. Kim [et al.] //Mol. Nutr. Food Res. — 2013. — № 57(1). — P. 84–99.
45. Jorquera F., Influence of nutrition on liver oxidative metabolism /F. Jorquera, J.M. Culebras, J. González-G. // Nutrition. — 1996. — № 12(6). — P. 442–447.
46. Kaviarason S. Fenugreek (*Trigonellafoenumgraecum*) seed polyphenols protect liver from alcohol toxicity: a role on hepatic detoxification system and apoptosis / S. Kaviarason, C.V. Anuradha // Pharmazie. — 2007. — № 62(4). — P. 299–304
47. Keck A.S. Cruciferous vegetables: cancer protective mechanisms of glucosinolate hydrolysis products and selenium /A.S. Keck, J.W. Finley// Integr.CancerTher. — 2004. — № 3(1). —P. 5–12

48. Silymarin prevents benzo(a)pyrene-induced toxicity in Wistar rats by modulating xenobiotic-metabolizing enzymes /P.V. Kiruthiga, K. Karthikeyan, G. Archunan [et al.] // *Toxicol. Ind. Health.* — 2013. — Feb. 13 (in press).
49. Suppression of NF- B signaling by KEAP1 regulation of IKK activity through autophagic degradation and inhibition of phosphorylation /J.E. Kim, D.J. You, C. Lee [et al.] // *Cell Signal.* — 2010. — № 22. — P. 1645–1654.
50. Köhle C. Activation of coupled Ah receptor and Nrf2 gene batteries by dietary phytochemicals in relation to chemoprevention /C. Köhle, K.W. Bock// *Biochem.Pharmacol.* —2006. — № 72. — P. 795–805.
51. Köhle C. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2 / C. Köhle, K.W. Bock // *Biochem.Pharmacol.* — 2007. — №73(12). — P. 1853–62.
52. Modulation of rat hepatic and kidney phase II enzymes by cabbage juices: comparison with the effects of indole-3-carbinol and phenethylisothiocyanate / V. Krajka-Kuzniak, H. Szaefer, A. Bartoszek [et al.]// *Br. J. Nutr.* — 2011. — № 105(6). — P. 816–826.
53. Kumar G. Neuroprotective potential of phytochemicals /G. Kumar, F. Khanum // *Pharmacogn. Rev.* — 2012. — № 6(12). — P. 81–90.
54. Resveratrol inhibits interleukin 1 -mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor- B activity /M. Lei, J.G. Wang, D.M. Xiao [et al.]// *Eur. J. Pharmacol.* — 2012. — № 674. — P. 73–79.
55. Liby K.T. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer / K.T. Liby, M.M. Yore, M.B. Sporn // *Nat. Rev. Cancer.* — 2007. — № 7. — P. 357–369.
56. Liska D.J. Emerging Clinical Science of Bifunctional Support for Detoxification / D.J. Liska, S. Bland // *Townsend Lett. for Doctor and Patients.* — 2002, July. — № 231. — P. 42–46.
57. Loyd L.E. Nutrient interrelationships as they affect the formulation of balanced diets / L.E. Loyd // *Proc. Nutr. Soc.* — 1964. — № 23. — P. 45–53.
58. Liu G.H. NF- $\kappa$ B/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK /G.H. Liu, J. Qu, X. Shen // *Biochim.Biophys. Acta.* — 2008. — № 1783. — P. 713–727.
59. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle / C. McGarel, K. Pentieva, J.J. Strain [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* — 2014. — Nov5. — P. 1–10.
60. Advances in methods for predicting phase I metabolism of polyphenols / C.C. Melo-Filho, R.C. Braga, C.H. Andrade // *Curr. Drug.Metab.* — 2014. — № 15(1). — P. 120–126.
61. Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway: direct cross-talk between phase I and II drug-metabolizing enzymes /W. Miao, L. Hu, P.J. Scrivens [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — № 280. — P. 20340–20348.
62. Min S.W. Anti-inflammatory effects of black rice, cyanidin-3-O-beta-D-glycoside, and its metabolites, cyanidin and protocatechuic acid / S.W. Min, S.N. Ryu, D.H. Kim// *Int. Immunopharmacol.* — 2010. — № 10. — P. 959–966.
63. Matus Mizpah. Clean and detox. In book: *The Raw Food Solution. How to Create Vibrant Health with Raw Food Diet.* (Editor Matus M.). — Create Space Independent Publ. — 2012. — P. 111–139.
64. Müller T. Catechol-O-methyltransferase enzyme: cofactor S-adenosyl-L-methionine and related mechanisms / T. Müller// *Int. Rev. Neurobiol.* — 2010. — № 95. — P. 49–71.
65. Murakami A. Dose-dependent functionality and toxicity of green tea polyphenols in experimental rodents /A. Murakami// *Arch. Biochem. Biophys.* — 2014. — № 557. — P. 3–10.
66. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis / M. Murray// *Curr. Drug. Metab.* — 2006. — № 7(1). — P. 67–81.
67. Murray M. Role of signaling systems in the effects of dietary factors on the expression of mammalian CYPs / M. Murray// *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2007. — № 3(2). — P. 185–196.
68. Na H.K. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG / H.K. Na, Y.J. Surh // *FoodChem. Toxicol.* — 2008. — № 46(4). — P. 1271–1278.
69. Inhibition of hepatocarcinogenesis in mice by dietary methyl donors methionine and choline /P.M. Newberne, V. Suphiphat, M. Locniskar [et al.] // *NutrCancer.* — 1990. — № 14(3-4). — P. 175–181.
70. Nurf signaling and cell survival / S.K. Niture, J.W. Kaspar, J. Shen [et al.] // *Hepatol.Res.* — 2010. — № 244. — P. 37–42.
71. Does instant coffee prevent acute liver injury induced by carbon tetrachloride / I.H. Ozercan, A.F. Dagli, B. Ustundag [et al.] // *Hepatol.Res.* — 2006. — № 35(3). — P. 163–168.
72. Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential / A. Paine, B. Eiz-Vesper, R. Blasczyk [et al.] // *BiochemPharmacol.* — 2010. — № 80. — P. 1895–1903.

73. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / A. Pautz, J. Art, S. Halm, S. Nowag [et al.] // *Nitric Oxide*. — 2010. — № 23. — P. 75–93.
74. PPAR ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways / S. Ramanan, M. Kooshki, W. Zhao [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2008. — № 45. — P. 1695–1704.
75. Robertson J.D., Role of mitochondria in toxic cell death / J.D. Robertson, S. Orrenius // *Toxicology*. — 2002. — № 181-182. — P. 491–996.
76. Rushmore T.H. Transcriptional regulation of the rat glutathione S-transferase Ya subunit gene / T.H. Rushmore, C.B. Pickett // *J. Biol. Chem.* — 1990. — № 265. — P. 14648–14653.
77. Sears M.E. Environmental determinants of chronic disease and medical approaches: recognition, avoidance, supportive therapy, and detoxification / M.E. Sears, S.J. Genuis // *J. Environ. Public Health*. — 2012. — № 2012. — P. 356–798.
78. The modulatory influence of p-methoxycinnamic acid, an active rice bran phenolic acid, against 1,2-dimethylhydrazine-induced lipid peroxidation, antioxidant status and aberrant crypt foci in rat colon carcinogenesis / G. Sivagami, V. Karthikkumar, T. Balasubramanian [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 2012. — № 196(1–2). — P. 11–22.
79. Smith W.A. Effect of chemopreventive agents on DNA adduction induced by the potent mammary carcinogen dibenzo[a,h]pyrene in the human breast cells MCF-7 / W.A. Smith, J.W. Freeman, R.C. Gupta // *Mutat. Res.* — 2001. — № 480–481. — P. 97–108.
80. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress / M.B. Sporn, K.T. Liby, M.M. Yore [et al.] // *J. Nat. Prod.* — 2011. — № 74. — P. 537–545.
81. Suk W.A. Strategies for addressing global environmental health concerns / W.A. Suk, E.A. Davis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — № 1140. — P. 40–44.
82. Sun Z. Direct interaction between Nrf2 and p21(Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response / Z. Sun, Z. Huang, D.D. Zhang // *Mol Cell*. — 2009. — № 24. — P. 6588.
83. Taguchi K. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution / K. Taguchi, H. Motohashi, M. Yamamoto // *Genes. Cells*. — 2011. — № 16. — P. 123–140.
84. Soluble factors from *Lactobacillus GG* activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells / Y. Tao, K.A. Drabik, T.S. Waypa [et al.] // *Am. J. Physiol Cell Physiol*. — 2006. — № 290(4). — P. 1018–30.
85. Green tea extract and the risk of drug-induced liver injury / R. Teschke, L. Zhang, L. Melzer [et al.] // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2014. — № 10(12). — P. 1663–1676.
86. Simulated gastrointestinal digestion, intestinal permeation and plasma protein interaction of white, green, and black tea polyphenols / G.C. Tenore, P. Campiglia, D. Giannetti [et al.] // *FoodChem*. — 2015. — № 169. — P. 320–326.
87. Ueland P.M. Choline and betaine in health and disease / P.M. Ueland // *J. Inherit. Met.* — 2011. — № 34(1). — P. 3–15.
88. Effect of broccoli (*Brassica oleracea*) and its phytochemical sulforaphane in balanced diets on the detoxification enzymes levels of tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to a carcinogenic and mutagenic pollutant / V. Villa-Cruz, J. Davila, M.T. Viana [et al.] // *Chemosphere*. — 2009. — № 74(9). — P. 1145–1151.
89. Oxidant-induced cell death and Nrf2-dependent antioxidative response are controlled by Fra-1/AP-1 / M. Vaz, N. Machireddy, A. Irving [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* — 2012. — № 32. — P. 1694–1709.
90. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation / N. Wakabayashi, K. Itoh, J. Wakabayashi [et al.] // *Nat. Genet.* — 2003. — № 35. — P. 238–245.
91. Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention / W.G. Watson, M.L. Beaver, E.D. Williams [et al.] // *AAPS J.* — 2013. — № 15(4). — P. 951–961.
92. Viau C. Dietary fibers reduce the urinary excretion of 1-hydroxypyrene following intravenous administration of pyrene / C. Viau, C. Zaoui, S. Charbonneau // *Toxicol. Sci.* — 2004. — № 78(1). — P. 15–19.
93. Winterbourn C.C. Thiol chemistry and specificity in redox signaling / C.C. Winterbourn, M.B. Hampton // *Free Radic. Biol. Med.* — 2008. — № 45. — P. 549–561.
94. Wu W.T., Effects of konjac glucomannan, inulin and cellulose on acute colonic responses to genotoxic azoxymethane / W.T. Wu, L.C. Yang, H.L. Chen // *FoodChem*. — 2014, Jul 15 — № 155 — P. 304–10.
95. Characterization of volatile aroma compounds in cooked black rice / D.S. Yang, K.S. Lee, O.Y. Jeong [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — № 56. — P. 235–240.
96. Yoon J. Black rice extract protected HepG2 cells from oxidative stress-induced cell death via ERK1/2 and Akt activation / J. Yoon, H. Ham, D. Kim // *Nutr. Res. Pract.* — 2014. — № 8(2). — P. 125–131.
97. Zeisel S.H. Choline, an essential nutrient for health / S.H. Zeisel, K.A. da Costa // *Nutr. PW.* — 2009. — № 67(11). — P. 615–623.
98. Research progress on the anticarcinogenic actions and mechanisms of ellagic acid / H.M. Zhang, L. Zhao, H. Li [et al.] // *Cancer Biol. Med.* — 2014. — № 11(2). — P. 92–100.
99. Zieleniak A. Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma / A. Zieleniak, M. Wójcik, L.A. Woźniak // *Arch Immunol. Ther. Exp.* — 2008. — № 56. — P. 331–345.

**Механізми детоксикації ксенобіотиків: підтримка балансу детоксикації компонентами продуктів харчування рослинного походження**

С.Т. Омельчук<sup>1</sup>, Н.В. Великая<sup>1</sup>, В.М. Залеський<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ, м. Київ

**Резюме.** У механізмах регуляції та захисту клітин від токсичного впливу ксенобіотиків (хімічних речовин, металів, радіації) та ендогенних електрофільних, генотоксичних сполук велику роль відіграє фактор транскрипції Nrf2, який контролює експресію великого числа (приблизно 100) захисних генів. Активність Nrf2 залежить від ксенобіотиків та електрофільних сполук і пригнічується специфічним регресивним білком убіквітинлігази Cul2. Електрофільні сполуки модифікують чутливі тіолові групи Keap1, що в свою чергу пригнічує здатність цього білка інгібувати Nrf2. Сигнальна система Keap1/Nrf2 також бере участь у негативній регуляції транскрипційної активності NF-κB і пригнічує залежну від цитокінів індукцію прозапальних генів. Природні активатори сигнальної системи Keap1/Nrf2 можуть бути застосовані для профілактики і лікування багатьох захворювань людини. Найбільш відомими природними активаторами системи Keap1/Nrf2 є куркумін, кверцетин, ресвератролі, сульфорафан. Найбільш ефективними є активатори Keap1/Nrf2 — тритерпеноїди — похідні олеанолієвої кислоти.

**Ключові слова:** ксенобіотики, захисні гени, тіоли, електрофіли, детоксикація, Keap1, Nrf2, NF-κB, AhR, PPAR, біотрансформація ксенобіотиків, компоненти їжі рослинного походження.

**Mechanisms of xenobiotics detoxification: balance support of the detoxification by the components of plant food product**

S. Omelchuk<sup>1</sup>, N. Velikaya<sup>1</sup>, V. Zalesky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine National Scientific Center M.D.

<sup>2</sup>Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

**Summary.** Transcription factor Nrf2 governs expression of considerable group genes (about 100) involved in protection mechanisms of cell against chemicals, metals, radiation and endogenous (electrophilic, genotoxic) compounds. The activity of Nrf2 is sensitive to xenobiotics and endogenous electrophiles. Nrf2 negatively regulated by specific suppressor protein Keap 1, which is also an electrophile receptor and adapter for Cul 3 ubiquitin ligase. Electrophiles react with critical thiol groups of Keap 1 leading to loss of its ability to inhibit Nrf2. Also, the Keap1\ Nrf2 signaling system downregulated NF-κB transcriptional activity and attenuates cytokine-mediated induction of proinflammatory genes. The natural activators of the Keap1\ Nrf2 pathway can be used for treatment and prevention of many diseases. Widely known natural Keap1\ Nrf2 activators include curcumin, quercetin, resveratrol and sulforaphane. The most effective Keap1\ Nrf2 activators are oleanane triterpenoids.

**Key words:** xenobiotics, protective genes, thiols, electrophiles, detoxification, Keap1, Nrf2, NF-κB, AhR, PPAR, reaction's biotransformation xenobiotics components of plant food.

Надійшла до редакції 02.07.2015