

# АЛИМЕНТАРНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И ГЕПАТОПРОТЕКЦИЯ ОТ КСЕНОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.Н. Залесский<sup>1</sup>, кандидат мед. наук,

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

<sup>1</sup>Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско НАМН Украины, г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев,

**Резюме.** Значительный рост хронических неинфекционных заболеваний во всем мире зафиксирован в документах ВОЗ. Увеличение метаболических, аутоиммунных, нейрокогнитивных и сердечно-сосудистых заболеваний не может быть связано только с генетическими факторами, образом жизни и питанием, необходимо учитывать постоянное воздействие и накопление в организме токсикантов, которое происходит с раннего возраста и на протяжении всей жизни.

Врачи-практики и организаторы охраны общественного здоровья постоянно инициируют контроль рисков, оценивают влияние экспозиционной дозы токсикантов, осуществляют мониторинг, предупреждают вероятность воздействия токсических веществ. Уже применяется ряд стратегий, включающих сбалансированное питание, направлено усиленное диетическими добавками для защиты от токсического воздействия ксенобиотиков, а также медикаментозные и немедикаментозные программы, ограничивающие развитие хронических заболеваний у населения трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** пищевые продукты, диетические добавки, токсиканты, детоксикация, антиоксидантная защита, профилактика хронических неинфекционных заболеваний.

Хронические мультифакториальные болезни (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, онкологические, иммуновоспалительные, аутоиммунные, диабет, ожирение, нейрокогнитивные расстройства) вызывают высокие уровни заболеваемости и смертности населения в промышленно развитых регионах, а также распространены в развивающихся странах [67-69]. Проведенный тщательный анализ роста хронических неинфекционных заболеваний у людей трудоспособного возраста показал, что уровни снижения их здоровья не могут обуславливаться только редукцией смертности от инфекционных заболеваний. Таким образом, генетические причины, которые способствуют предрасположенности к развитию хронических процессов, не могут полностью обосновать повсеместное распространение процесса хронизации неинфекционных заболеваний населения через 1-2 поколения. Эти процессы начали связывать с влиянием внешнесредовых факторов токсической природы [67-69]. В последнее время наблюдается прямая зависимость между токсическим влиянием/биораспределением ксенобиотиков в организме [20] и быстрым распространением хронических мультифакториальных заболева-

ний (по данным ВОЗ [18]), а также выявлен их мутагенный потенциал [18, 64]. В связи с этим представляется важным рассмотрение ряда вопросов, прежде всего, о роли токсикантов, механизмах их участия в процессах хронизации неспецифических мультифакториальных заболеваний. А также следует проанализировать, как регулируется взаимосвязь между токсикантами и неблагоприятными исходами, уточнить основные принципы и механизмы детоксикации, которые происходят благодаря ослаблению нутриентами растительного происхождения выраженности проявлений многих хронических процессов путем усиления метаболизма и экскреции экзо-и эндо-токсикантов.

## Экологические причины хронических заболеваний

Многие токсические вещества и соединения являются экологической причиной хронических заболеваний. Такие ксенобиотики, как кадмий [7], свинец [8], мышьяк [6], ртуть [5] в разных количествах находятся в питьевой воде, продуктах питания, комнатной пыли, потребительских товарах, товарах медицинского назначения (амальгама),

пестицидах и др. Обладая канцерогенными свойствами вследствие связывания с сульфгидрильными группами белков, а также подавления функции ферментов и накопления в тканях и органах (в т.ч. мозге, коже, печени, почках), тяжелые металлы вызывают неврологические нарушения, хрупкость костей скелета и другие патологические реакции. Среди них известны свинец–ассоциированные нарушения эндокринной системы, ртуть-зависимые расстройства иммунной регуляции.

Большую группу химических веществ, которые относят к стойким органическим загрязнителям (СОЗ), отличает длительное нахождение и рециркуляция в окружающей среде и живых организмах. СОЗ включают фураны и диоксин (эксоединения, накапливающиеся в результате мусоросжигания, применения противомикробного препарата — триклозана и др.); полихлорированные бифенилы и полибромированные дифениловые эфиры (антипирены); полифторированные репелленты и антипригарные соединения (например, тефлон); хлорорганические вещества (пестициды, например, ДДТ, гексахлорбензол и другие).

СОЗ, как правило, обладают низкой растворимостью в воде и являются липофильными веществами, концентрирующимися на границе раздела фаз. Накапливаясь в жировой ткани, СОЗ находятся там в виде массива токсикантов, ответственных за развитие альтеративных изменений, включая канцерогенез [40]. Многие СОЗ с сопряженной кольцевой структурой молекул — это эндокринотропные модификаторы, так как они взаимодействуют с сайтами связывания гормонов. СОЗ связываются с арилуглеводородным рецептором (AhR), который вызывает каскадную реакцию диоксиноподобных цитотоксических ответных событий [17]. Знание механизмов AhR-зависимых токсических реакций способствует пониманию особенностей регулирования метаболизма химических веществ при заболеваниях сахарным диабетом [42], а также при ожирении, метаболическом синдроме и эндометриозе [36, 61].

Ещё одна большая группа химических веществ — летучие органические соединения (ЛОС) с малой молекулярной массой, включая растворители и ингредиенты топлива (в т.ч. бензин) [63]. ЛОС влияют на клеточную мембрану и вызывают неврологические эффекты. Представители группы ЛОС формальдегид и бензол являются канцерогенами и сенсибилизаторами [29].

Полимерные соединения представлены большой группой различных по химической природе композицией, которые также отличаются токсическими свойствами при длительной и неправильной эксплуатации, а токсичность мономеров и специальных добавок обуславливает возникновение проблем с утилизацией [46].

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

### **Механизмы токсических эффектов ксенобиотиков**

Особенности развития и обострения многих хронических неинфекционных заболеваний связаны с окислительным стрессом и апоптозом [2, 3, 28, 29]. Среди них аллергические состояния и аутоиммунные заболевания [51], онкологические [52] и сердечно-сосудистые [12] болезни, неврологические дисфункции [23], заболевания легких и болевые синдромы [29]. Важная роль в развитии этих состояний токсикант-ассоциированного генеза связана с нарушением биогенеза митохондрий [19].

Экзо- и эндобиотики вызывают альтеративные изменения в эндокринной сфере через механизмы нарушения полового созревания и развития, возникновения инсулинорезистентности и неврологических расстройств. Действительно, взаимосвязь эффектов инсулиновой сигнализации, окислительного стресса и микрососудистой дисфункции токсикант-ассоциированного генеза побудила некоторых исследователей называть болезнь Альцгеймера «диабетом мозга» [65].

Токсикант-ассоциированная генотоксичность, окислительный стресс, ослабление иммунного надзора, иммуновоспалительный ответ и нарушения в эндокринной сфере существенно влияют на развитие мутагенеза и канцерогенеза, а также затрагивают эпигенетические события в рамках изменения экспрессии генов через механизмы метилирования ДНК и ацетилирование гистонов [59].

Прямое влияние токсикантов обуславливается участием механизмов инактивации ими широкого спектра ферментов с последующим развитием множества побочных эффектов, а также изменений в функционировании микрофлоры кишечника, а следовательно — модификаций многочисленных функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15, 30, 57]. И наоборот, кишечные бактерии могут превращать такие токсические вещества как мышьяк или полиароматические углеводороды в нетоксические или малотоксические соединения [66]. Однако токсические эффекты ксенобиотиков обуславливают появление разнообразных осложнений со стороны ЖКТ и ослабление его функционирования, а также системное воспаление и целый ряд неврологических нарушений [14].

Общепризнанна очевидность других механизмов токсических эффектов ксенобиотиков. В их число входят: иммунологическая дисрегуляция [29], ухудшение функционирования вегетативной нервной системы [43], механизм биохимической альтерации (например, окись углерода вытесняет кислород из гемоглобина, а тяжелые металлы вытесняют цинк из неспецифического металл-связывающего белка — глутатиона). А в целом токсиканты индуцируют общую утрату толерантности (TILT, “toxicant induced loss of tolerance”) [13].

Двухвалентные металлы связываются с сульфгидрильными группами специфических (металлотioneин, свинец-связывающий белок, трансферрин, церулоплазмин) или неспецифических (сывороточный альбумин, глутатион и др. лиганды) белков, выполняющих транспортную функцию. Транспортные белки обуславливают как токсические, так и нетоксические свойства металлов. Так, экстраклеточный комплекс “металл-протеин”, образующийся в печени, является транспортной формой металла и способствует его фильтрации и абсорбции в почках [53]. Однако формирование внутриклеточного комплекса “металл-протеин” направлено на снижение цитоплазматической концентрации металла и играет антиоксидантную роль [34].

Полихлорированные бифенилы, диоксин и антипирены в качестве стойких органических загрязнителей участвуют в развитии ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета [55]. Эти химические соединения могут способствовать развитию дисфункции щитовидной железы и накапливаться в жировой ткани с последующим выходом в кровоток на фоне потери массы тела при использовании низкокалорийного питания [37].

Такие ксенобиотики как кадмий и мышьяк, уровни содержания которых повышаются при окислительном стрессе в ткани поджелудочной железы, могут привести к развитию сахарного диабета. Устойчивые соединения с токсическими металлами (в частности, свинца) при окислительном стрессе, благодаря механизму комплексообразования, вызывают нарушения почечного, сердечного и мозгового кровообращения [45]. Однако до настоящего времени отсутствуют данные многоцентровых исследований о влиянии токсических элементов на микроциркуляторные реакции [21].

Если канцерогенные влияния токсических эффектов ксенобиотиков у работающих в условиях «вредных» производственных циклов хорошо изучены, то влияние химических веществ из окружающей среды остается малоисследованным. Они, по-видимому, индуцируют экспрессию ДНК, стимулируют быстрый клеточный рост и нарушения механизмов функционирования гормон-чувствительных тканей. Это происходит на фоне хронического воспалительного ответа низких градаций и ослабления иммунного надзора.

Следует отметить возникновение ранних эффектов широкого спектра экотоксикантов, в том числе тяжелых металлов, различных СОЗ, пестицидов, модифицирующих внимание, способность к обучению и агрессивное поведение у подростков [49]. В дальнейшем может возникать токсикант-зависимая предрасположенность к болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона. Механизмы нейрокогнитивных расстройств включают нарушения эндокринной сферы, непосредственное ингибирование роста нейронов токсическими соединениями (ртуть, свинец) или замедление синаптической передачи нервного импульса. Часто у пациентов появляются мультисистемные жалобы, что может свидетельствовать о вовлечении многих органов и систем, из-за чего и возникают сложности их клинического сопровождения.

Известны проблемы высокой уязвимости организма ребенка, в частности к метилртути, находящейся в рыбе, употребляемой в пищу будущими матерями, у которых родились дети с тяжелыми неврологическими нарушениями [35]. Уникальная уязвимость плода была выявлена в период, когда химические соединения взаимодействовали с клетками в пределах так называемого «временного дифференцировочного окна». Так, свинец, пестициды, активно не затрагивая здоровье матери, могут причинять вред её потомству путем индукции токсикант-зависимых неврологических, эндокринных и других эффектов [56]. И действительно, мать может биоаккумулировать токсические элементы (кадмий, свинец) в составе костной ткани, а также липофильные загрязняющие вещества в жировом депо и передавать плоду через плаценту или младенцу через грудное молоко. Однако грудное молоко остается лучшим питанием для детей в младенчестве. Именно поэтому к безопасности питания матери должны предъявляться особые требования.

#### **Отношение клиницистов к токсическим эффектам**

Реальность современного мира такова, что токсиканты являются вездесущими, поэтому проблема предотвращения контакта с ними остается центральной в любой стратегии медицинского управления. Осознание того, что население земного шара уже несет бремя нагрузки на организм многими антропогенными соединениями [20], а также сопоставление этих нагрузок с серьезными медицинскими осложнениями привело ученых и врачей к необходимости рассмотрения возможных мер, связанных со снижением токсических нагрузок на организм человека в целях ограничения рисков, связанных со стремительным увеличением числа новых ксенобиотиков [27].

Убеждение в том, что сам организм обладает врожденным свойством устранять все неблаго-

приятные химические соединения является недостаточно точным [50], так как многие токсиканты с длительным периодом полувыведения накапливаются в тканях или циркулируют в кровотоке и поэтому могут наносить вред на протяжении длительного периода. Так, металлы (свинец, кадмий) и многие галлоидозамещённые соединения (антипирены, антипригарные соединения, репелленты, хлорорганические вещества) являются для человека стойкими загрязнителями. Во многих исследованиях подтверждается возможность перераспределения или элиминации токсических соединений [32, 33] с целью уменьшения рисков, связанных с биологическим насыщением токсикантами организма.

Поскольку каждый токсикант имеет уникальную химическую структуру и индивидуально взаимодействует с протеинами в организме человека, по-видимому, не существует универсального механизма облегчения их элиминации. Учитывая подверженность организма человека большому количеству токсикантов, необходима комплексная идентификация их присутствия, оценка общей нагрузки токсикантов на организм и показателей их биоаккумуляции [33]. Как оказалось, уровни токсических соединений в крови и моче существенно варьируют и изменяются в результате поступления в организм пищевых продуктов, фармпрепаратов, водной нагрузки, а также физических упражнений [9, 38]. Данные биопсии жировой ткани, тестирования слюны, анализа состава волос, проб стула и пота свидетельствуют об ограничениях валидности этих подходов (по времени и по локализации). К тому же многие диагностические процедуры дорогостоящи, а результаты исследований имели ложно отрицательную направленность, что наблюдалось у детей с ртутью индуцированным аутизмом [4].

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

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

С клинической точки зрения наиболее распространённые риски могут быть зафиксированы с помощью анкетирования респондентов по вопросам гигиены окружающей среды [47], а также контроля выполнения 6 направлений маршрутизации для ограничения (или исключения) влияния токсического действия ксенобиотиков. К ним относятся:

1. Поступление экотоксикантов с пищей.
2. Во время акта дыхания.
3. Через кожу.
4. Через обонятельный рецепторный аппарат.
5. От матери к плоду/ребёнку.
6. Контроль в условиях стоматологических, хирургических и других лечебных процедур.

Известно, что человеческий организм не в состоянии эффективно элиминировать некоторые токсиканты из-за их реабсорбции в энтерогепатической циркуляции [39] или в результате их обратного всасывания в почечных канальцах [10]. Соответственно, отдельные токсиканты после освобождения из тканей поступают в периферический кровоток для элиминации [31] и могут возвращаться обратно в ткани. Другие ксенобиотики длительное время сохраняют депозит в костной, жировой и мышечной тканях, где подвергаются биоаккумуляции и мешают нормальному функционированию органов. Поэтому терапевтические вмешательства оптимизации экскреции депонированных и циркулирующих токсических компонентов имеют важное значение в снижении заболеваемости, обусловленной накоплением токсических соединений.

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

Человек ежедневно оказывается под влиянием комплекса экзогенных токсических веществ, среди которых пестициды, тяжёлые металлы, диоксины, пищевые добавки, целый ряд канцерогенных соединений, которые, попадая в организм с вдыхаемым воздухом, с водой или с пищей, формируют интоксикационный синдром, снижают иммунитет, ухудшают общее физическое и психическое здоровье. В случаях приёма лекарственных препаратов усиливается нагрузка на детоксикационные системы, иногда возникают побочные эффекты, вызванные самим препаратом. Все эти отравляющие факторы оставляют в организме трудновыводимые токсические соединения.

Любое отравление требует принятия неотложных мер для ликвидации причин и вредных последствий для организма. В качестве общих подходов к детоксикации можно назвать, прежде всего, применение препаратов, связывающих токсиканты (антидоты), проводится промывание желудочно-кишечного тракта, внутреннее введение лечебных растворов. При небольшом краткосрочном отравлении действие металлотоксикантов может ослабить приём пищи, богатой белком и витаминно-минеральным комплексом с Zn, Cu, Fe, Se, Ca, фосфатами, витаминами B, C, B<sub>6</sub>, метионином.

В тяжелых случаях необходима госпитализация. Иногда следует проводить плазмоферез [25] и энтеросорбцию [11].

При остром и хроническом отравлении металлоксикантами назначают комплексоны (комплексообразователи) — полиамино-поликарбоновые хелатообразующие кислоты, содержащие в молекуле реакционно способные группы. Они образуют с металлами внутрикомплексные соединения — комплексонаты, обладающие высокими значениями констант устойчивости из-за образования хелатных циклических структур. Комплексообразование включает в себя использование, в первую очередь, солей этилендиамина тетрауксусной кислоты (ЭДТА), в частности, динатриевой соли (“трилон Б”,  $\text{CaN}_2$  — ЭДТА). Кроме того, широко применяются диэтилентриаминпентауксусная (ДТПА) и триэтилентетраамингексауксусная (ТТГА) кислоты. В частности, для удаления Pb оказался эффективным d-пеницилламин (диметилцистеин) [16]. Для удаления  $\text{Fe}^{2+}$  применяют дифероксамин, а для удаления радиоактивных элементов оказался эффективным пентацин (соль  $\text{CaNa}_3$  ДТПА). Для удаления  $\text{Sr}^{2+}$  найден высокоселективный полициклический реагент криптант, который “прячет” удаляемый ион в своём цикле, подобно ионофору.

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

В качестве мягких комплексонов применяются полиуроновые кислоты, например, пектин. Его мономером является галактуроновая кислота, почти не подвергающаяся разложению в ЖКТ. Наконец, хорошим средством для нормализации металлгандного гомеостаза является морская капуста (бурые водоросли рода *Laminaria*). Морская капуста на 70 % сухого веса состоит из альгината — смеси маннуровой и гипуриновой поликислот. Проходя по ЖКТ, частицы ламинарий не только связывают избыточные ионы металлов, но и отдают дефицитные ионы. При этом небольшая часть белков водорослей переваривается, образуя в итоге йодсодержащие аминокислоты — готовые молекулы для синтеза тиреоидных гормонов [141]. Другой вид морских водорослей — *Chlorella*, как оказалось, обладает уникальными свойствами, способствуя детоксикации и предотвращению поглощения нежелательных соединений [60, 62]. Отмечен высокий уровень выведения метилртути хлореллой в эксперименте на животных [62].

Известен метод оздоровления организма с помощью теплового очищения от ксенобиотиков

через механизм потоотделения. Кожа является одним из основных органов детоксикации, что позволяет элиминировать многие токсические соединения [33]. Некоторые химические вещества, в частности перфторированные соединения, оказались трудно экскретируемыми [31]. В настоящее время большое внимание клиницистов-исследователей и врачей-реабилитологов обращено к возможностям сауны, а также обогревателям инфракрасного диапазона. Однако не выявлены достоверные различия в эффективности детоксикации между сухой, влажной и ИК-сауной, а также — физическими нагрузками [33].

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

В таких условиях особую значимость приобретают ДД к пище, которые представлены экстрагированными из натурального высококачественного сырья эссенциальными компонентами (макро- и микронутриентами), эффективность и усвояемость которых в 2-10 раз выше по сравнению с синтетическими [1, 58]. Усиление элиминации токсикантов с помощью фитонутриентов продуктов питания и компонентов ДД является новой областью клинических исследований в науке о питании. По данным экспериментальных исследований, в снижении побочных эффектов токсикантов высокая эффективность отмечена у растительных флавоноидов в т.ч. кверцетина [48], ДД, включающих куркумин [22], в продуктах из морских водорослей [60, 62], а также у лимонной, яблочной, янтарной, фолиевой кислот [24], у пищевых волокон [44] и природных антиоксидантов [26]. Липоевая кислота оказалась эффективной в качестве потенциального соединения для защиты от микотоксинов и в лечении микотоксикозов [54].

В целом, такое сравнительно новое направление нутрициологии как алиментарная антиоксидантная защита и гепатопротекция от ксенобиотиков находится на этапе своего научного становления и развития. Поэтому, чтобы ответить на вопрос — рас-

полагает ли человеческий организм способностью в какой-то степени нейтрализовать вредные влияния ксенобиотиков, а также наметить лечебно-профилактическую стратегию и тактику мероприятий по защите от агрессии токсикантов, необходимо в дальнейшем провести подробный анализ биохимических механизмов гепатотоксичности ксенобиотиков и рассмотреть молекулярную основу их цитотоксичного действия. Важно также обобщить современные механизмы детоксикации агрессивного действия токсикантов природными продуктами питания растительного происхождения с целью научного обоснования принципов алиментарной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в условиях многокомпонентного загрязнения окружающей среды.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Залесский В.Н. Научные основы потребления витаминов, минералов и растительных диетических добавок в профилактике и лечении сердечно-сосудистых, онкологических и офтальмологических заболеваний: монография / В.Н. Залесский, Н.В. Великая — К.: ЗАО «ВИПОЛ». — 2009. — 192 с.
2. Залесский В.Н. Методы ранней диагностики апоптоза *in vitro* и *in vivo* для оценки хронических эффектов токсикантов / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 1. — С. 78–82.
3. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода в развитии апоптоза / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Совр. пробл. токсикол. — 2003. — № 1. — С. 11–17.
4. Mercury in first-cut baby hair of children with autism versus typically-developing children / J.B. Adams, J. Romdalvik, K.E. Levine [et al.] // Toxicological and Environmental Chemistry. — 2008. — № 90(4). — P. 739–753.
5. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For Mercury. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. — March 1999. — (<http://www.atsdr.cdc.gov/tox-profiles/tp46.pdf>).
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For Arsenic. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. — August 2007. — (<http://www.atsdr.cdc.gov/tox-profiles/tp2.pdf>)
7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For Cadmium. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. — September 2012. — (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>).
8. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile For Lead. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. — August 2007. — (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>).
9. Effect of glycine on lead mobilization, lead-induced oxidative stress, and hepatic toxicity in rats / Y. Alcaraz-Contreras, L. Garza-Ocacas, K. Carcaño-Díaz [et al.] // J. Toxicol. — 2011. — P. 430539.
10. Pharmacokinetic modeling of saturable, renal resorption of perfluoroalkylacids in monkeys-probing the determinants of long plasma half-lives / M.E. Andersen, H.J. Clewell 3rd, Y.M. Tan [et al.] // Toxicology. — 2006. — № 227(1-2). — P. 156–164.
11. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. Review / H.V. Aposhian, R.M. Maiorino, D. Gonzalez-Ramirez [et al.] // Toxicology. — 1995. — № 97(1-3). — P. 23–38.
12. Araujo J.A. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis / J.A. Araujo // Air Qual. Atmos. Health. — 2010. — № 4(1). — P. 79–93.
13. Ashford N.A.: Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes / N.A. Ashford, C.S. Miller — (2nd edition). — New York. — John Wiley and Sons, Inc. — 1998. — 440 p.
14. Betts K.S. A study in balance: how microbiomes are changing the shape of environmental health / K.S. Betts // Environ. Health Perspect. — 2011. — № 119(8). — P. A340–346.
15. Reconstitution of the human biome as the most reasonable solution for epidemics of allergic and autoimmune diseases / S.D. Bilbo, G.A. Wray, S.E. Perkins [et al.] // Med. Hypotheses. — 2011. — № 77(4). — P. 494–504.
16. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Review / M. Blanusa, V.M. Varnai, M. Piasek [et al.] // Curr. Med. Chem. — 2005. — № 12(23). — P. 2771–2794.
17. Bradshaw T.D. Relevance of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) for clinical toxicology / T.D. Bradshaw, D.R. Bell // Clin. Toxicol. (Phila). — 2009. — № 47(7). — P. 632–642.
18. Tackling Chronic Disease In Europe: Strategies, interventions and challenges / R. Busse, M. Blümel, D. Scheller-Kreinsen [et al.] // World Health Organization 2010, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. — UK. — 2010. — 111 p.
19. Mitochondrial biogenesis in the pulmonary vasculature during inhalational lung injury and fibrosis / M.S. Carraway, H.B. Suliman, C. Kliment [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. — 2008. — № 10(2). — P. 269–275.

20. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. The Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2009. — The Fourth Report, 2009. — Atlanta. — 519 p.
21. U.S. National Institutes of Health. Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). — 2013. — <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00044213>.
22. Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain / S. Daniel, J.L. Limson, A. Dairam [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* — 2004. — № 98(2). — P. 266–275.
23. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels / C. de Burbure, J.P. Buchet, A. Leroyer [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2006. — № 114(4). — P. 584–590.
24. Citric, malic and succinic acids as possible alternatives to deferoxamine in aluminum toxicity / J.L. Domingo, M. Gymez, J.M. Llobet [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1988. — № 26(1-2). — P. 67–79.
25. Plasmapheresis is useful in phenprobamate overdose / M. Emet, S. Aslan, Z.G. Cakir [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* — 2009. — № 27(5). — P. 626.e1–2.
26. Eybl V. Comparative study of natural antioxidants — curcumin, resveratrol and melatonin — in cadmium-induced oxidative damage in mice / V. Eybl, D. Kotyzova, J. Koutensky // *Toxicology.* — 2006. — № 225(2-3). — P. 150–156.
27. An agency of the European Union. European Chemicals Agency (ECHA). REACH (regulation of the European Union) — 2011. — <http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/reach/understanding-reach>
28. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois / R. Franco, R. Sánchez-Olea, E.M. Reyes-Reyes [et al.] // *Mutat. Res.* — 2009. — № 674(1-2). — P. 3–22.
29. Genus S.J. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity / S.J. Genus // *Sci. Total Environ.* — 2010. — № 408(24). — P. 6047–6061.
30. Genus S.J., Bouchard T.P. Celiac disease presenting as autism / S.J. Genus // *J. Child Neurol.* — 2010. — № 25(1). — P. 114–119.
31. Human detoxification of perfluorinated compounds / S.J. Genus, D. Birkholz, M. Ralitsch [et al.] // *Public Health.* — 2010. — № 124(7). — P. 367–375.
32. Genus S.J. Elimination of persistent toxicants from the human body / S.J. Genus // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2011. — № 30(1). — P. 3–18.
33. Blood, urine, and sweat (BUS) study: monitoring and elimination of bioaccumulated toxic elements / S.J. Genus, D. Birkholz, I. Rodushkin [et al.] // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* — 2011. — № 61(2). — P. 344–357.
34. Goyer R.A. Environmentally related diseases of the urinary tract. Review / R.A. Goyer // *Med. Clin. North Am.* — 1990. — № 74(2). — P. 377–389.
35. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. Review / M. Harada // *Crit. Rev. Toxicol.* — 1995. — № 25(1). — P. 1–24.
36. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function / T.L. Hectors, C. Vanparys, K. van der Ven [et al.] // *Diabetologia.* — 2011. — № 54(6). — P. 1273–1290.
37. Increased plasma levels of toxic pollutants accompanying weight loss induced by hypocaloric diet or by bariatric surgery / O. Hue, J. Marcotte, F. Berrigan [et al.] // *Obes. Surg.* — 2006. — № 16(9). — P. 1145–1154.
38. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene / R.J. Jandacek, N. Anderson, M. Liu [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — № 288(2). — P. G292–299.
39. Jandacek R.J. Enterohepatic circulation of organochlorine compounds: a site for nutritional intervention. Review / R.J. Jandacek, P. Tso // *J. Nutr. Biochem.* — 2007. — 18(3). — P. 163–167. (Erratum in: *J Nutr Biochem.* 2007 May; 18(5):355).
40. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link / P. Irigaray, J.A. Newby, S. Lacomme [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 2007. — № 61(10). — P. 665–678.
41. Kim S.K. Physical, chemical, and biological properties of wonder kelp-Laminaria / S.K. Kim, I. Bhatnagar // *Adv. Food Nutr. Res.* — 2011. — № 64. — P. 85–96.
42. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002 / D.H. Lee, I.K. Lee, K. Song [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29(7). — P. 1638–1644.
43. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study / D. Liao, Y. Duan, E.A. Whitsel [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — № 159(8). — P. 768–777.
44. Lim C.C. Dietary fibres as "prebiotics": implications for colorectal cancer / C.C. Lim, L.R. Ferguson, G.W. Tannock // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2005. — № 49(6). — P. 609–619.

45. Long-term outcome of repeated lead chelation therapy in progressive non-diabetic chronic kidney diseases / D.T. Lin-Tan, J.L. Lin, T.H. Yen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — № 22(10). — P. 2924–2931.
46. Lithner D. Environmental and health hazard ranking and assessment of plastic polymers based on chemical composition / D. Lithner, A. Larsson, G. Dave // *Sci. Total Environ.* — 2011. — № 409(18). — P. 3309–3324.
47. Marshall L. Taking An Exposure History. Environmental Health Clinic, Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre . Ontario College of Family Physicians (Available at: <http://www.cfpc.ca/local/files/EHC/Exposure%20Hx%20Forms%2010Feb2004.pdf>)
48. Milton Prabu S. Quercetin in combination with vitamins (C and E) improves oxidative stress and renal injury in cadmium intoxicated rats / S. Milton Prabu, K. Shagirtha, J. Renugadevi // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2010. — № 14(11). — P. 903–914.
49. Miodovnik A. Environmental neurotoxicants and developing brain / A. Miodovnik // *Mt. Sinai J. Med.* — 2011. — № 78(1). — P. 58–77.
50. DeSio J. "The Rundown on Scientology's Purification Rundown". New York Press. — June 6, 2007. — <http://www.nypress.com/article/20070606/NEWS/306069989/0>
51. Prummel M.F. The environment and autoimmune thyroid diseases. Review / M.F. Prummel, T. Strieder, W.M. Wiersinga // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — № 150(5). — P. 605–618.
52. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? / S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — № 49(11). — P. 1603–1616.
53. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity / J.L. Reyes, E. Molina-Jijyn, R. Rodríguez-Muñoz [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — P. 730789.
54. Rogers S.A. Lipoic acid as a potential first agent for protection from mycotoxins and treatment of mycotoxicosis. Review / S.A. Rogers // *Arch. Environ. Health.* — 2003. — № 58(8). — P. 528–532.
55. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans / M. Rönn, L. Lind, B. van Bavel [et al.] // *Chemosphere.* — 2011. — № 85(3). — P. 335–343.
56. Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? / R. Ronchetti, P. van den Hazel, G. Schoeters [et al.] // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2006. — № 95(453). — P. 45–49.
57. Spor A. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome / A. Spor, O. Koren, R. Ley // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2011. — № 9(4). — P. 279–290.
58. Ströhle A. Food supplements — possibilities and limitations: Part 6, Safety and possible risks. Review. German. (quiz 257) / A. Ströhle, A. Hahn // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2014. — № 37(7). — P. 249–256.
59. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology / M. Szyf // *Toxicol. Sci.* — 2007. — № 100(1). — P. 7–23.
60. Effect of *Chlorella pyrenoidosa* on fecal excretion and liver accumulation of polychlorinated dibenzo-p-dioxin in mice / H. Takekoshi, G. Suzuki, H. Chubachi [et al.] // *Chemosphere.* — 2005. — № 59(2). — P. 297–304.
61. Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis / B. Trabert, A.J. De Roos, S.M. Schwartz [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — № 118(9). — P. 1280–1285.
62. Enhanced elimination of tissue methylmercury in *Parachlorella beijerinckii*-fed mice / T. Uchikawa, Y. Kumamoto, I. Maruyama [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* — 2011. — № 36(1). — P. 121–126.
63. US Environmental Protection Agency. Indoor Air Quality: Volatile Organic Compounds (<http://www.epa.gov/iaq/voc.html>).
64. U.S. Department Of Health And Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute. 2008-2009 Annual Report. Reducing Environmental Cancer Risk (Suzanne H. Reuben for The President's Cancer Panel). — April, 2010. — 115 p. (Appxs A-I).
65. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus / T. Valente, A. Gella, X. Fernandez-Busquets [et al.] // *Neurobiol. Dis.* — 2010. — № 37(1). — P. 67–76.
66. Arsenic metabolism by human gut microbiota upon in vitro digestion of contaminated soils / T. Van de Wiele, C.M. Gallawa, K.M. Kubachka [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2010. — № 118(7). — P. 1004–1009.
67. World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors (Edited by: Terri Damstra, Sue Barlow, Aake Bergman et al). — 2002. — 180 p.
68. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on non-communicable diseases. — 2010. — 176 p.
69. World Health Organization (programmes and projects). Noncommunicable diseases. Advocacy docket — 2011. — [http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable\\_diseases/advocacy/ncd\\_advocacy\\_docket/en/](http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable_diseases/advocacy/ncd_advocacy_docket/en/)

**Аліментарний антиоксидантний захист і гепатопротекція від ксенобіотиків  
у профілактиці хронічних неінфекційних захворювань**

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

<sup>1</sup>Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» НАМНУ, м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,

**Резюме.** Значне зростання хронічних неінфекційних захворювань у світі зареєстроване у документах ВООЗ. Зростання метаболічних, аутоімунних, нейрокогнітивних та серцево-судинних захворювань не може бути пов'язан лише з генетичними чинниками, способом життя та харчуванням, необхідно враховувати постійний вплив і накопичення в організмі токсикантів, яке відбувається з раннього віку і триває протягом всього життя. Лікарі-практики і організатори охорони громадського здоров'я постійно виступають з ініціативами щодо контролю ризиків, оцінки впливу експозиційної дози токсикантів, моніторингу, запобігають впливові токсичних речовин. Вже застосовується ряд стратегій, які включають збалансоване харчування, спрямовано підсилене дієтичними добавками для захисту від токсичного впливу ксенобіотиків, а також медикаментозні та немедикаментозні програми, які обмежують розвиток хронічних захворювань у населення працездатного віку.

**Ключові слова:** харчові продукти, дієтичні добавки, токсиканти, детоксикація, антиоксидантний захист, профілактика хронічних неінфекційних захворювань.

**Nutritional and antioxidant protection hepatoproteksiya of xenobiotics  
in the prevention of chronic non-communicable diseases**

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

<sup>1</sup>National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" NAMS of Ukraine

<sup>2</sup>Bohomolets National Medical University

**Summary.** The WHO warns that chronic, noncommunicable diseases are rapidly becoming epidemic worldwide. Escalating rates of metabolic, autoimmune, neurocognitive and cardiovascular diseases cannot be ascribed only to genetic, life style and nutrition: early life and ongoing exposures, and bioaccumulated toxicants may also cause chronic disease. Healthcare practitioners have wide-ranging roles in addressing environmental factors in policy and public health and clinical practice. Public health initiatives include risk recognition and chemical assessment than exposure reduction, remediation, monitoring and avoidance. Widely applicable strategies include nutrition and supplements to counter toxic effects, as well as exercise and sweating, and possible medication to enhance excretion in the chronic disease control.

**Key words:** food, supplements, toxins, antioxidant protection, chronic noncommunicable disease control.

Надійшла до редакції 13.02.2015