



Е.Г.МАНЖАЛІЙ, В.В.МІНУХІН

РОЛЬ ПЕЧІНКИ В ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ. ПРОГРАМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ

**для студентів
вищих медичних закладів та лікарів**

**Київ – 2022
ТОВ «Видавництво «Юстон»**

Е.Г. МАНЖАЛІЙ, В.В. МІНУХІН

**РОЛЬ ПЕЧІНКИ
В ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ.
ПРОГРАМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ**

для студентів вищих медичних закладів та лікарів

Київ • 2022

*Для використання матеріал рекомендований Вченою радою
Державної установи «Інститут мікробіології та імунології
імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»,
протокол № 13 від 23.12.21.*

Рецензенти:

Мойсеєнко В.О. – кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, докторка медичних наук, професорка, академік НАН ВО України

Губська О.Ю. – завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, докторка медичних наук, професорка

Роль печінки в детоксикації організму. Програми детоксикації. Е.Г. Манжалій, В.В. Мінухін // Посібник для лікарів та студентів вищих навчальних закладів для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), відділеннях стаціонарів терапевтичного, інфекційного, гастроентерологічного профілів та у навчальному процесі студентів вищих медичних закладів. / Київ, 2022 р., 40 с.

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), відділеннях стаціонарів терапевтичного, інфекційного, гастроентерологічного профілів та у навчальному процесі студентів вищих медичних закладів.

ПЕРЕДМОВА

Детоксикація – це фізіологічна функція організму, що полягає в процесі нейтралізації та виведення з організму токсичних речовин (токсинів, отрут) за допомогою органів детоксикації.

Токсини, які є в нашому організмі, мають різне походження. Одні надходять ззовні, інші утворюються під час нормального метаболізму в організмі. Основними екзогенними джерелами є повітря, яким дихає людина, споживана їжа та вода, лікарські препарати. За статистикою, понад 75 000 синтетичних хімічних речовин, серед яких лікарські препарати, канцерогенні речовини хімічної природи, пестициди та гербіциди, вихлопні гази та інше, впливають на організм сучасної людини, і всі вони проходять через систему детоксикації.

Продукти, що утворюються внаслідок травлення, енергетичного обміну, регенерації тканин та перетворень гормонів, побічні продукти життєдіяльності мікроорганізмів – становлять ендogenous пул токсинів. До 90% речовин, що утворюються всередині організму, потребують детоксикації. Це нейромедіатори та гормони, ейкозаноїди, жирні кислоти та ретиноїди.

У процесі філогенезу сформувалася система, що відповідає за процес перетворення та видалення потенційно шкідливих продуктів, тим самим забезпечуючи хімічну резистентність та сталість внутрішнього середовища організму.

СКОРОЧЕННЯ

Akt	– серин/треонін кіназа
AMPK, AMP	– активована протеїнкіназа
APAP	– парацетамол
ARE	– елемент антиоксидантної відповіді (ErRE і StRE («electrophilic / stress response element» – електрофільний елемент / елемент реакції на стрес)
bZIP	– основний домен лейцинової застібки
DMG	– диметилгліцин
EC	– епікатехін
ECG	– епікатехінгаллат
EGC	– епігаллокатехін
EGCG	– епігалокатехінгаллат
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азоту
ER	– ендоплазматична сітка
FOXO1 (forkhead box protein O1	– фактор транскрипції
GA	– глюкова кислота
GCL	– Глутамат–цистеїнова лігаза
GPx	– глутатіонпероксидаза
GR	– глутатіонредуктази
GSH	– глутатіон
GSSG	– Глутатіону дисульфід
GST	– глутатіон–S–трансфераза
GSTA	– глутатіон–S–трансфераза (альфа)
GSTM	– глутатіон–S–трансфераза μ (мю)
GTC	– катехіни зеленого чаю
HDAC3	– гістон деацетилази 3
Ig	– імуноглобулін
IKK	– кіназа, що індукує ядерний фактор/кіназа I B
iNOS	– індукцибельна синтаза оксиду азоту
IRS	– субстратний білок рецептора інсуліну

MAPK	– протеїнкінази, активовані міогеном
MGST	– мікосомальний глутатіон S–трансфераза
MPTP	– mitochondrial permeability transition poze
NAC	– N–ацетил–L–цистеїн
NADH	– нікотинамід—аденін—динуклеотид
NF— B	– ядерний фактор B
NLRP3	– кріопірин, білок, який бере участь в активації каспаз
NQO1	– НАДФН–хінондегідрогеназа 1
Nrf2	– редокс–чутливий транскрипційний фактор
POsm	– осмолярність плазми
SAA	– сірчана амінокислота
SAH	– S–аденозил—L–гомоцистеїн
SAM	– S–аденозил—L–метіонін
SAPK	– протеїнкінази, активовані стресом
SOD	– супероксиддисмутаза
TLR—4	– Toll—подібний рецептор—4
TXNIP	– білок, що взаємодіє з тіоредоксином
UGT	– UDR—глюкоронозилтрансфераза
UOsm	– осмолярність сечі
АФК (ROS)	– активні форми кисню (Reactive oxygen species)
ГГТП	– гамма–глутамілтранспептидаза
ЖК	– жовчні кислоти
ІМТ	– індекс маси тіла
КЛЖК	– коротколанцюжкові жирні кислоти
ЛК	– альфа—ліпоева кислота
МРС	– магнітно–резонансна спектроскопія
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ПЕ	– печінкова енцефалопатія
РК	– резистентний крохмаль
СІЗЗС	– селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СПК	– синдром подразненого кишечника

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
СКОРОЧЕННЯ	4
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. МЕХАНІЗМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ	8
1.1. Етапи детоксикації	9
1.2. Індуктори та інгібітори фаз детоксикації	11
РОЗДІЛ 2. НУТРІЄНТЗАЛЕЖНА ДЕТОКСИКАЦІЯ	13
2.1. Контроль натріємії	14
2.2. Нутритивна підтримка фізіологічного метаболізму у періоді детоксикації ксенобіотиків.	17
РОЗДІЛ 3. СТАНИ, ЯКІ ПРОВОКУЮТЬ ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ	18
3.1. Особливості детоксикації при нутритивній недостатності	19
3.2. Роль глутатіону у підтримці процесів детоксикації	20
3.3. Бетаїн і його вплив на метаболізм	22
РОЗДІЛ 4. ПРОГРАМИ З ПІДТРИМКИ ДЕТОКСИКАЦІЇ	24
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	32
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	33

ВСТУП

Зважаючи на те, що печінка виконує функцію фільтрації, належна робота обох фаз детоксикації впливає на роботу печінки в цілому та забезпечує цілісний ланцюг роботи. Протягом останніх років, багато продуктів заповнили планету, зокрема токсини, метали, хімікати (неорганічні, розчинники, пластифікатори), синтетичні лікарські засоби, пліснява, тверді домішки, ПАРи, радіація, ендотоксини, хімічні речовини тощо. Зазначені речовини негативно впливають на роботу печінки та порушують цілісний ланцюг роботи фаз детоксикацій.

РОЗДІЛ 1.

МЕХАНІЗМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Загальні відомості. Печінка є основою системи фільтрації людини, яка перетворює токсини в продукти життєдіяльності, очищує кров і метаболізує поживні речовини та ліки.

Інтотоксикація може провокувати розвиток багатьох хронічних мультифакторіальних захворювань та синдромів, що характеризуються хронічною втомою, м'язовою слабкістю, порушенням розумових функцій і безліч інших станів.

Схожі за своїм впливом і ксенобіотики, які пригнічують функціональну активність мітохондрій. Токсичні сполуки активують MPTP (mitochondrial permeability transition pore), інгібують комплекс I респіраторного ланцюга і реплікацію ДНК мітохондрій. Основна маса токсичних сполук є жиророзчинними молекулами. Водорозчинні молекули виводяться з організму з сечею, жиророзчинні сполуки не можуть виділятися сечовивідною системою, замість цього вони приєднуються до ліпідів клітинних мембран і легко проникають всередину клітин, де можуть накопичуватися і чинити цитотоксичну дію. Токсичні сполуки можуть продовжувати впливати як на організм в цілому, так і впливати на тканини в більш високих концентраціях, ніж існують у зовнішньому середовищі.

В останні роки серед пацієнтів зростає популярність різних немедичних процедур і програм із загадковою назвою «детокс». Медична ефективність даних маніпуляцій не доведена, і вони сприяють спотворенню інтерпретації термінів «інтоксикація» і «токсичний вплив» на печінку та організм у цілому.

З наукової та практичної точки зору представляється вкрай важливим правильне розуміння патофізіології основних ендогенних токсичних реакцій в організмі та їх місце у розвитку хвороб печінки.

Домінуючу роль у розвитку печінкової енцефалопатії відіграють аміак та меркаптани. Аміак утворюється у товстій кишці із продуктів білкового розпаду під дією амонієгенної мікрофлори, надходить по воротній вені до печінки, де в нормі більша його частина включається в орнітиновий цикл, кінцевим продуктом якого є сечовина.

Детоксикація сполук аміаку відбувається переважно шляхом його зв'язування в орнітиновому циклі у мітохондріях перипортальних гепатоцитів. Оскільки основна кількість аміаку знешкоджується

в печінці, то при хворобах печінки в першу чергу порушуються саме процеси детоксикації, знижується активність орнітинового циклу. У свою чергу, це призводить до підвищення концентрації амонію в крові та його подальшого накопичення. При легкому ступені порушення детоксикації розвивається мінімальна енцефалопатія, при подальшому його наростанні – виражена енцефалопатія, дезорієнтація, атаксія та печінкова кома [1].

Аміак, що не включився в цикл сечовини, захоплюється перивенозними гепатоцитами, в яких з різних аміно– і кетокислот та аміаку під дією глутамінсинтетази утворюється глутамін.

Ці два механізми служать для запобігання попаданню токсичного аміаку в системний кровотік. При ПЕ швидкість метаболізму аміаку та інших токсинів у печінці значно знижується. Крім того, аміак потрапляє в загальний кровотік по портокавальних анастомозах, при цьому виключається з печінкового метаболізму.

Аміак – ендogenousний токсичний метаболіт, утворюється в результаті дезамінування амінокислот в печінці, синтезується уреазопозитивною мікрофлорою кишечника, утворюється в м'язовій тканині при фізичному навантаженні та розпаді глутаміну в тонкій кишці і абсорбується в нирках при гіпокаліємії.

Детоксикація з'єднань аміаку відбувається переважно шляхом його зв'язування в орнітиновому циклі в мітохондріях перипортальних гепатоцитів. Основна кількість аміаку знешкоджується в печінці, але при пошкодженнях печінки порушуються процеси детоксикації, знижується активність орнітинового циклу. Призводить до підвищення концентрації амонію в крові і його подальшого накопичення.

Амоній (аміак) визнаний найбільш значущим ендотоксином, що впливає на патогенез захворювань печінки внаслідок активації зірчастих клітин, незалежно від етіології захворювання. L–орнітин–L–аспартат ефективно зменшує гіперамоніємію. Всім пацієнтам із хронічними захворюваннями печінки необхідні рутинний скринінг астеничного синдрому та мінімальної (латентної) енцефалопатії, а також корекція виявлених порушень [1].

1.1. ЕТАПИ ДЕТОКСИКАЦІЇ

Детоксикація – це метаболічний процес, який використовує організм для перетворення і видалення токсинів. Одним з основних механізмів самозахисту організму є нейтралізація метаболічних продуктів і токсинів та перетворення їх в розчинні і безпечні побічні про-

дукти, які потім виводяться. З усього процесу фільтрації і детоксикації, який проходить автоматично в нашому тілі, велика частина його проходить в печінці. Печінка бере на себе удар з боку ендо- та екзотоксинів, трансформуючи їх в форму, яка легко виводиться з організму. Крім того, клітини печінки постійно виробляють жир. Якщо жир не буде виділятися в кров, він буде накопичуватися в печінкових клітинах і викликати їх пошкодження (жирова інфільтрація або жировий гепатоз). Щоб жир виділився в кров, він повинен бути переведений в водорозчинну форму. Це відбувається за допомогою утворення ліпопротеїдів.

Система детоксикації або біотрансформації ксенобіотиків включає 2 етапи: фазу біоактивації 1 і фазу кон'югації 2. Процес детоксикації в печінці включає два послідовних процеси: 1 фаза – окислення, відновлення, гідроксилювання і гідроліз ксенобіотиків до проміжних метаболітів. 2 фаза – кон'югація, метилювання, сульфатація, ацетилювання і глюкуронізація проміжних продуктів до кінцевих розчинних продуктів. Залежно від хімічного складу і властивостей різні ксенобіотики (канцерогени, лікарські препарати, наркотичні речовини) піддаються різним біохімічним реакціям. Процес детоксикації зазначено на Рис. 1.

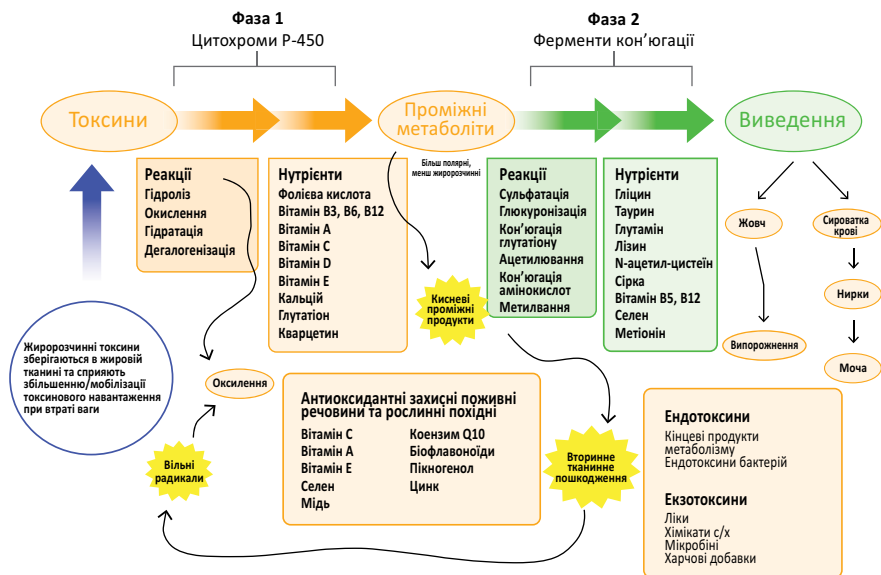


Рис. 1 Узгоджена взаємодія реакцій біотрансформації фаз 1 і 2

Фаза 1 – це перша лінія захисту проти токсинів. Ферменти печінки, впливаючи на хімічну структуру токсину, роблять його більш легким для виведення з організму. Для видалення з організму деяких з'єднань, включаючи безліч лікарських препаратів, досить першої фази. Але деякі токсини стають ще агресивнішими після 1 фази і потребують подальших перетворень.

Комплексна інтегрована система для видалення різноманітних токсичних сполук в організмі призначена для перетворення жиророзчинних токсикантів в водорозчинні молекули, після чого перетворені токсичні сполуки можуть безпосередньо виводитися через ниркові каналці або жовчний міхур.

Реакції фази 1 каталізуються численними ферментами родини цитохрому P450 (CYP 450). Ферменти CYP 450 мають широку специфічність, а в якості кофактора в процесі перетворення кисню в гідроксильну групу для жиророзчинних токсикантів використовують відновлену форму нікотинамід–аденін–динуклеотид (NADH).

1.2. ІНДУКТОРИ ТА ІНГІБІТОРИ ФАЗ ДЕТОКСИКАЦІЇ

Фаза детоксикації 1 включає групу з 50-100 ферментів, яка називається цитохром Р-450. Кожен з цих ферментів взаємодіє з певним типом хімічних речовин. Активність різних ферментів цитохрому Р-450 генетично детермінована і значно варіюється у різних людей. Речовини, що підвищують рівень і надмірну активність Р450 називаються **індукторами**, а знижують – **інгібіторами**.

ІНДУКТОРИ ФАЗИ 1:

- лікарські препарати: фенобарбітал, стероїди, сульфаніламід;
- нікотин, алкоголь;
- продукти харчування: капуста броколі, дієта з підвищеним вмістом білку;
- екологічні токсини: вихлопні гази, пари фарби, діоксиди, пестициди; м'ясо, виготовлене на вугіллі;
- нутрієнти: ніацин, вітамін В₁ та вітамін С.

ІНДУКТОРИ ФАЗИ 2:

- кон'югація глутатіону: броколі, білокачанна та брюссельська капуста, кріп, кмін;

- амінокислотна кон'югація: гліцин;
- метилювання: холін, метіонін, бетаїн, фолієва кислота, вітамін B₁₂;
- сульфатація: цистеїн, метіонін, таурин;
- ацетилювання: ацетил-КоА, вітамін B₅;
- глюкуронідація: риб'ячий жир.

ІНГІБІТОРИ ФАЗИ 1:

- лікарські препарати: бензодіазепіни левоміцетин, тетурам, силібор, антигістамінні препарати, блокатори секреції шлункового соку;
- продукти харчування: грейпфрут (нарингенін), куркумін;
- дисбіоз кишечника.

ІНГІБІТОРИ ФАЗИ 2:

- кон'югація глутатіону: дефіцит селену, вітаміну B₁₂, цинку та глутатіону;
- амінокислотна кон'югація: дієта з низьким вмістом білку;
- метилювання: дефіцит вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти;
- сульфатація: нестероїдні протизапальні засоби, дефіцит молібдену, тартазин (жовтий харчовий барвник);
- ацетилювання: дефіцит вітамінів B₂, B₅ або C;
- глюкуронідація: пробеніцид, аспірин.

Процес детоксикації надзвичайно складний. Взаємодія між Фазою 1 та Фазою 2, а також біохімічна унікальність людини є найбільш значущими факторами в оцінці здатності до детоксикації. Оптимальне здоров'я потребує балансу між усіма фазами процесу, а також належної роботи шлунково-кишкового тракту.

РОЗДІЛ 2.

НУТРИЄНТЗАЛЕЖНА ДЕТОКСИКАЦІЯ

Нормальний процес травлення може критично впливати на детоксикацію.

Споживання продуктів харчування впливає на абсорбцію хімічних речовин через кишковий транзит, рН, мікрофлору кишечника та вироблення жовчі.

Для повного видалення екзотоксикантів необхідне регулярне спорожнення кишечника. Харчова клітковина активує моторику кишечника, сприяє нормальній екскреції, є активним натуральним ентеросорбентом. Також необхідно додати в раціон продукти, які посилюють процеси детоксикації в організмі. Це ягоди, зелень і кольорові овочі. Можна у вигляді смузі.

Але потрібно пам'ятати, що рН рідин тіла людини слабколужний. В організмі рН регулюється за злагодженими фізіологічними та біохімічними процесами і системою гомеостазу людини.

Детокс простими словами означає очищення організму. І перш за все необхідно зупинити процес зневоднення, втрати електролітів або підвищення їх концентрації у плазмі крові.

ВОДА

Вода – це життєво важлива речовина в житті кожної рослини, тварини і звичайно ж, людини. І дійсно, більшу частину (65%) тіла людини складає вода. Але, на жаль, всього 34% людей випивають рекомендовану норму води для своєї статури.

Для підтримання оптимальної працездатності, тобто підтримання водного балансу, людина повинна вживати стільки води, скільки вона втратила впродовж дня, а це приблизно 2-2,5 літра для чоловіків (середньої статури) та 1,5-2 літри для жінок.

Потрапляння води в організм людини здійснюється трьома шляхами:

- 1) вживання безпосередньо рідини (60%);
- 2) вживання їжі (30%);
- 3) процес метаболізму (10%).

Витрати води також здійснюються трьома шляхами:

- 1) видільна система організму (виведення з сечею до 60%);
- 2) процес дихання (20%);
- 3) виведення рідини з потом (15-20%).

Підтримання працездатності всіх систем організму. Вода здійснює циркуляцію (перенесення) до клітин різних поживних речовин, слугує універсальним розчинником для всіх мінеральних речовин, а також відповідає за виведення токсинів та продуктів життєдіяльності людини. Крім того, вода є середовищем для протікання багатьох хімічних реакцій організму та активно бере участь в процесах перетравлювання їжі.

Терморегуляція. В процесі занять в тренажерному залі наше тіло акумулює енергію на виконання вправ, але тільки 25% її йде на виконання механічної роботи, інші 75% виділяються у вигляді тепла. Для того, щоб випарувався 1 літр води в процесі тренувань, організм витрачає 600 ккал.

Спалювання жиру. Вода є засобом номер один при побудові стрункої фігури. Наприклад, можна запросто спалювати по 100 калорій в день, якщо вживати по 0,5 л чистої води чотири рази на день.

Розумова робота. Головний мозок – це гідроструктура (складається на 90% із води), що вживає 20% всієї циркулюючої в організмі крові. Для виконання життєво важливих задач, мозку потрібна колосальна кількість енергії, витрати і наявність якої він ретельно відстежує, тому якщо запаси енергії виснажені, він перестає адекватно виконувати запити, що надходять.

Змазка для суглобів. В процесі роботи з обтяженнями навантаження приймають на себе не тільки м'язи, але і зв'язково-суглобовий апарат, тому дуже важливо, щоб суглоби були завжди змащені. А суглоби змащує спеціальна синовіальна рідина, склад якої і формується водою.

- **Вода перед тренуванням.** Необхідно випивати за 1,5-2 години перед виходом в тренажерний зал мінімум 2 стакани (по 200 мл) чистої води і ще 1 стакан за 30-40 хвилин до початку занять. Для підрахунку необхідного вживання кількості води існує проста формула: кількість води за добу = 1 кг маси тіла * на 30 мл. Наприклад: $80 \text{ кг} * 30 = 2,4 \text{ літри}$.
- **Вода під час тренування.** В середньому під час тренування потрібно пити 200-300 мл рідини кожні 15-20 хвилини, тобто за 1 годину тренування споживання води становить в середньому 600-900 мл (для жінок 500-700 мл).
- **Вода після тренування.** Післятренувальний прийом також необхідний. Можна зважитися до і після занять. Звичайно, ця різниця складає, в середньому, 500-800 грамів. Приблизно такий об'єм води потрібно буде поглинути після тренування протягом 1,5-2 годин. Продовжуйте поповнювати втрачену організмом рідину найближчим часом, аж до відходу до сну.

Не варто нехтувати таким важливим компонентом здоров'я людини, як водно-сольовий баланс, особливо якщо людина активно займається спортом. Пам'ятайте: пийте воду в оптимальній кількості і керуйтеся правилом "краще не доїсти, ніж не допити".

2.1. КОНТРОЛЬ НАТРІЄМІЇ



Рис. 2. Алгоритм діагностики гіпернатріємії. Для диференціювання причин гіпернатріємії необхідно визначити питому вагу та осмолярність сечі.

U_{Osm} – осмолярність сечі, P_{Osm} – осмолярність плазми.

Концентрацію натрію визначено балансом між прийомом води та екскрецією. Цей баланс регулюється за допомогою відчуття спраги та антидіуретичного гормону (АДГ). Основні стимули для синтезу АДГ – підвищення осмоляльності та зниження АТ. Причому гіповоле́мія також стимулює відчуття спраги. АДГ впливає на V2 рецептори у збиральних каналцях нирок, що веде до збільшення кількості аквапоринових каналів 2 типу та подальшої реабсорбції води. Збільшення осмоляльності на 1% (2 мОсм/кг) достатньо для стимуляції АДГ, аналогічне зниження – для пригнічення. Для збільшення АДГ потрібна втрата 7-10% ОЦК, причому ефект зниження об'єму превалює у разі супутнього зниження осмоляльності. Збільшення осмоляльності внаслідок накопичення сечовини чи алкоголю не призводить до стимуляції синтезу АДГ.

Препарати, здатні викликати гіпонатріємію через вплив на секрецію АДГ або його активність		
Препарати, що сприяють швидкому вивільненню АДГ	Препарати, що потенціюють дію АДГ	Препарати, що викликають переналаштування осморецепторів
• Антидепресанти (амітриптилін, СІЗЗС, інгібітори моноаміноксидази) • Протисудомні (карбамазепін) • Антипсихотики (фенотіазин) • Протипухлинні препарати (вінкристин, цисплатин, циклофосфамід) • Опіоїди • НПЗП • Ацетамінофен • Екстазі	• Хлорпропамід • Карбамазепін • Вінкристин • Клофібрат • Нікотин • Ізофосфамід • Екстазі	• Карбамазепін

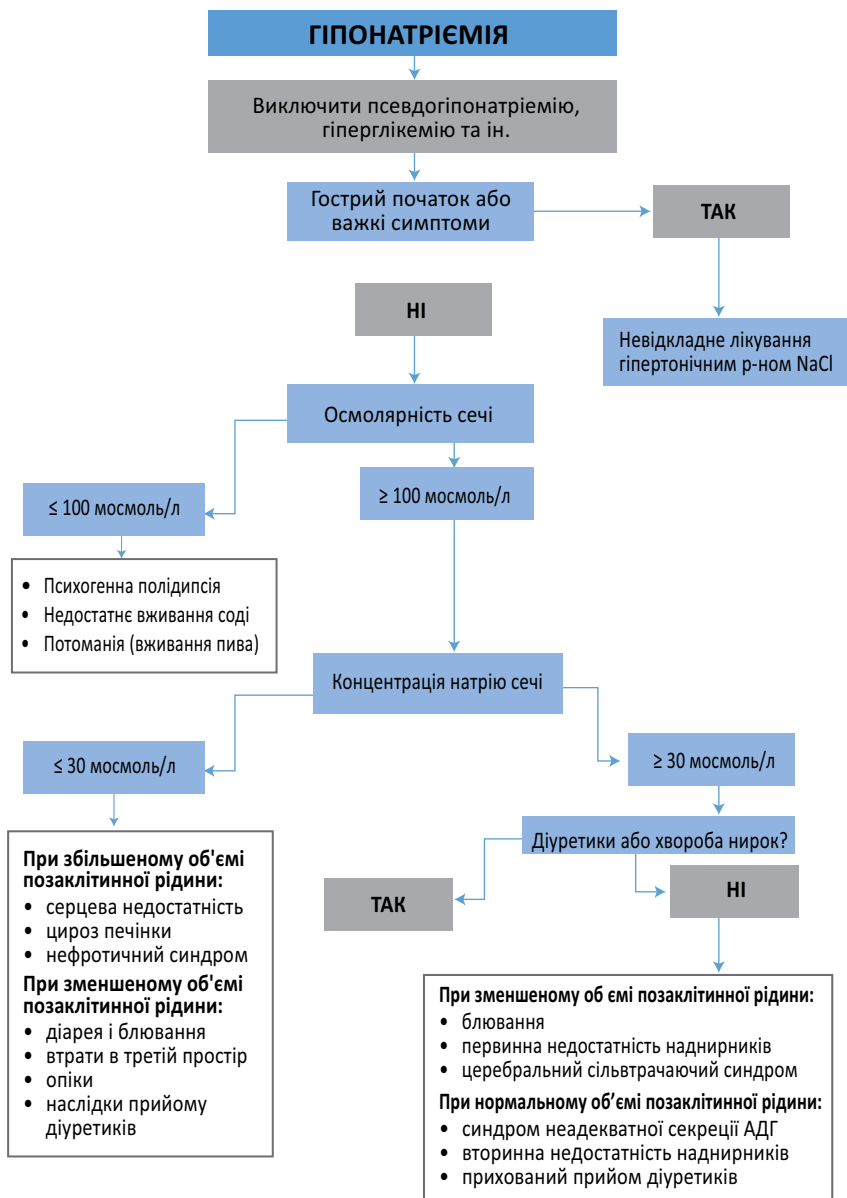


Рис. 3. Алгоритм діагностики гіпонатріємії.
Для диференціювання причин гіпонатріємії необхідно визначити осмолярність сечі та рівень натрію у сечі.

2.2. НУТРИТИВНА ПІДТРИМКА ФІЗІОЛОГІЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ПЕРІОДІ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

Детоксикація організму передбачає використання і вживання нутрицевтиків або продуктів, які допомагають зменшити токсичне навантаження на печінку, збільшують продукцію глутатіону. Наприклад, екстракт зеленого чаю допомагає відновити пошкодження печінки від алкоголю, але повністю замінювати їм воду не варто. Вживання пре- і пробіотиків знижує рівень токсинів в сечі.

Інтервальне голодування, при відсутності протипоказів, також ефективно в детоксикації організму. Ефективними є використання бані, СПА, сауни, йога, прогулянок на свіжому повітрі.

Також не варто нехтувати таким важливим компонентом здоров'я людини, як водно-сольовий баланс, особливо якщо людина активно займається спортом.

Тому, для підтримання оптимальної працездатності, тобто підтримання водного балансу, людина повинна вживати стільки води, скільки вона втратила впродовж дня, а це приблизно 2–2,5 літра для чоловіків (середньої статури) та 1,5–2 літри для жінок.

Активність ферментів фази детоксикації 2 з віком знижується. Для ефективності фази детоксикації 2, клітинам печінки необхідна сірка, таурин, цистеїн, гліцин, глютамін, холін, інозитол.

Джерелами природних сполук сірки є яйця, овочі сімейства хрестоцвітих (броколі, білокачанна капуста, брюссельська капуста, цвітна капуста), часник, ріпчаста цибуля, цибуля–порей.

РОЗДІЛ 3.

СТАНИ, ЯКІ ПРОВОКУЮТЬ ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ

Висока активність монооксигеназ може мати небажані наслідки: підвищення токсичності ксенобіотиків, модифікування ендогенних стероїдів і інактивація лікарських сполук.

Електрофільні з'єднання (епоксиди, ненасичені альдегіди) стимулюють експресію 2-ї фази інактивації ксенобіотиків, значну частину яких складають ізоферменти – S-трансферази (GST), які каталізують кон'югацію ксенобіотиків і ендогенних електрофільних з'єднань з глутатіоном.

Ферменти GST присутні в різних клітинних компартментах: цитоплазмі, ЕПР і мітохондріях. Ксенобіотики індукують експресію генів GSTA 1–4; GSTP 1,2; GSTM 1–6 і MGST 2,3. Поряд з метаболізмом ксенобіотиків, GST беруть участь в біосинтезі простагландинів, лейкотрієнів і стероїдних гормонів [3].

Утворення кон'югантів ксенобіотиків також здійснюють сульфотрансфераза і UDR–глюкоронозилтрансфераза (UGT). Ці ферменти модифікують і підвищують розчинність гідрофобних ксенобіотиків і ендогенних ліпофільних сполук (білірубін, стероїди, жовчні кислоти).

Жовчні кислоти є важливими сигнальними молекулами, що беруть участь у регуляції метаболізму ліпідів у печінці, глюкози, підтримці метаболічного та енергетичного гомеостазу. Ентерогепатична циркуляція ЖК займає центральне місце в абсорбції нутрієнтів та їх метаболічної регуляції. Результати досліджень свідчать про взаємозв'язок РК, кишкового мікробіому та захворювань печінки. Порухення метаболізму РК асоційовано з розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету, печінкової енцефалопатії та холестатичних захворювань [4].

Активація транскрипції захисних генів відбувається при контакті клітин з ксенобіотиками та підвищенні рівня ендогенних електрофільних з'єднань у промоторних областях чутливих до ксенобіотиків генів, багато з яких кодують ферменти антиоксидантного захисту і ферменти другої і третьої фаз метаболізму ксенобіотиків, що є характерною регуляторною послідовністю ARE.

ARE також позначає як EpRE і StRE («electrophilic / stress response element»). Вперше ця послідовність була виявлена в промоторних ділянках генів GSTYа і NQO1. Послідовність ARE служить ділянкою зв'язування транскрипційного фактора Nrf2, який входить у велику групу ДНК–зв'язуючих білків bZIP.

3.1. ОСОБЛИВОСТІ ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ НУТРІТИВНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Дефіцит вітамінів і мікроелементів, що беруть участь в регуляції детоксикаційної системи печінки, може призводити до небажаних наслідків.

В ході реакцій 2-ї фази детоксикації до проміжних метаболітів приєднуються метильні, сульфгідрильні, ацильні групи, залишки глюкуронової кислоти і амінокислот або глутатіон, в результаті чого вони набувають гідрофільних властивостей і можуть бути остаточно видалені з організму [4].

Одним із головних компонентів реакції метилювання є S–аденозилметионін (SAM), для синтезу якого необхідний вітамін B₁₂. Для реакцій сульфатації потрібні сірковмісні сполуки, ацетилювання – тіамін (вітамін B₁), вітамін C і пантотенова кислота (вітамін B₃), сульфоокислення – молібден.

Активність ферментів CYP 450 значно варіюється в залежності від генетичних особливостей людини, рівня впливу токсинів на організм і нутрієнтного статусу. Основним механізмом взаємодії грейпфрута з ліками служить інактивація ферментів сімейства цитохрому P450, особливо CYP 3A4, який бере участь у метаболізмі багатьох лікарських речовин. Фермент локалізується в епітелії тонкого і товстого кишечника, а також в печінці. Інактивація CYP 3A4 соком грейпфрута відбувається переважно в тонкому кишечнику; однак при вживанні грейпфрута у великих кількостях може знижуватися активність CYP 3A4 в печінці.

Перелік препаратів, застосування яких в поєднанні з грейпфрутом може вести до побічних ефектів: блокатори кальцієвих каналів, блокатори β–адренорецепторів, анальгетики, кортикостероїди, естрогени, бензодіазепіни, статини, антибіотики, протівірусні (в тому числі застосовуються при ВІЛ–інфекції), протипухлинні, протиалергійні, психотропні [6].

3.2. РОЛЬ ГЛУТАТІОНУ У ПІДТРИМЦІ ПРОЦЕСІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ

ГГТ як показник потреби в глутатіоні і токсичної взаємодії. Гамма – глутамілтрансфераза (γ -глутамілтранспептидаза) забезпечує обмеження цистеїну через катаболічний «шлях спасіння». Збільшення ГГТ пов'язано з: метаболічним синдромом, фатальними і нефатальними ішемічними хворобами серця (ІХС), атеросклерозом, ожирінням печінки, гестаційним діабетом, раком, гіпертонією і товщиною інтими-медії сонної артерії [7].

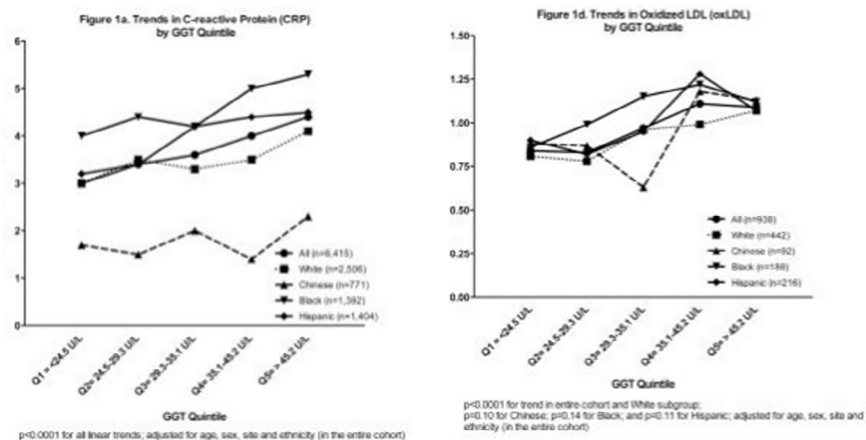


Рис.4 ГГТ зв'язок зі ступенем запалення і окислення [8]

Глутатіон має багато ключових ролей, зокрема пряма хімічна нейтралізація атомарного кисню, гідроксильних радикалів та супероксидних радикалів, кофактор для кількох антиоксидантних ферментів, нейтралізація вільних радикалів, викликаних фазою 1 метаболізму хімічних токсинів в печінці, ключовий етап II кон'югації, транспортування ртуті з клітин та мозку, регуляція клітинної проліферації та апоптозу, життєво важливий для мітохондріальної функції та підтримання мтДНК, найбільш розповсюджений ендогенний антиоксидант в мозку, пригнічує запалення.

Глутатіон є трипептидом (цистеїн, гліцин та глутамінова кислота) та містить відносно високі (5 мілімолярні) концентрації в більшості клітин. Існує у відновленому стані (GSH) та окисленому стані (GSSG). Співвідношення визначає окислювально-відновлювальний статус клітини. Здорові клітини в середньому мають співвідношення GSH/GSSG>100. Співвідношення знижується до 1–10 в клітинах,

що піддаються окислювальному стресу. Тиольний буфер, який зберігає сульфгідрильні групи багатьох білків в їх відновленій формі. Виробляється виключно в цитозолі та активно перекачується в мітохондрії.

Глутатіон нейтралізує окиснювачі, що беруть участь в запаленні, зокрема безпосередньо ліквідує різні окиснювачі (супероксидний аніон, гідроксильний радикал, оксид азоту та вуглеводні радикали), каталітично детоксифікує (гідропероксида, пероксинітрит, перекиси ліпідів) [9, 10].

Глутатіон також важливий для захисту мітохондрій. Мітохондрії містять 10–15% загального клітинного глутатіону, який виробляється в цитозолі. Суттєве зниження рівня глутатіону передуює мітохондріальній дисфункції і загибелі нейронів, виявлених при хворобі Паркінсона, припускаючи, що виснаження глутатіону може ініціювати наступні порушення.

Було показано, що генетичні поліморфізми в генах GST, GCL і селенопротеїнів впливають на вміст ртуті в організмі людей, які часто вживають рибу (вимірюється як рівень загальної ртуті в еритроцитах, а також рівень ртуті в сечі і волоссі серед стоматологів).

GSH/GSSG відіграє ключову роль в апоптозі. Накопичення GSSG через окислювальний стрес безпосередньо токсичне для клітин, викликає апоптоз шляхом активації шляху SAPK/JAPK. Виснаження глутатіону викликає апоптоз, хоча неясно, чи являються мітохондріальні або цитозольні пули глутатіону вирішальним фактором [11, 12].

Низький рівень глутатіону спостерігається при наступних порушеннях: нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, Паркінсона і Хантінгтона, боковий аміотрофічний склероз, атаксія Фрідрейха), хвороби легень (ХОЗЛ, астма та гострий респіраторний дистрес-синдром), імунні захворювання (ВІЛ, аутоімунні захворювання), серцево-судинні захворювання (гіпертонія, інфаркт міокарда, окислення холестерину), хвороби печінки, кістозний фіброз, хронічні вікові захворювання (катаракта, дегенерація жовтої плями, порушення слуху і глаукома), сам процес старіння.

Альфа-ліпоева кислота збільшує мітохондріальний глутатіон, захищає мітохондрії від окиснювачів, покращує мітохондріальну функцію, активізує ферменти Фази 2, що забезпечують додаткову підтримку проти окислювального пошкодження, зменшують вікове зниження пам'яті, користь для профілактики мігрені [14, 15].

NAC збільшує рівень глутатіону. Різноманітність як клінічних випробувань, так і даних *in-vitro/in-vivo* дозволяють припустити, що введення цистеїну у вигляді NAC – це ефективна стратегія для збільшення виробництва глутатіону та внутрішньоклітинного цистеїну. NAC збільшує внутрішньоклітинний глутатіон [16, 17].

Глутатіон збільшує виробництво силімарину та альфа-ліпоєвої кислоти. NAC також напруму зв'язує метилртуть та SAME.

3.3. БЕТАЇН І ЙОГО ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ

Бетаїн є активатором в синтезі фосфоліпідів клітинних мембран. Бетаїн може функціонувати, як альтернативний донор метильних груп в перетворенні гомоцистеїну в метіонін. Бетаїн може замінювати дефекти в реакціях метилювання, викликані порушенням функціонування фолатного циклу і недоліком вітаміну B₁₂. Бетаїн може також замінювати S-аденозилметионін як донор метильних груп для прямого метилювання фосфатидилетаноламіну. Цей шлях є альтернативним в утворенні фосфатидилхоліну.

Бетаїн є субстратом холіну і може бути перетворений в DMG шляхом деметилювання, щоб остаточно перетворитися на гліцин. Більшість цих реакцій відбувається в мітохондріях. Реакція деметилювання перетворює гомоцистеїн на метіонін і може бути замінений 5-метил-ТГФ, який може каталізувати метилювання з утворенням ТГФ. Потім метіонін послідовно перетворюється в SAM і, нарешті, в гомоцистеїн з утворенням метіонінового циклу. Гомоцистеїн також може проходити через шлях транссульфурації з утворенням цистатіоніну, цистеїну, таурину або глутатіону.

Основні протизапальні механізми бетаїну. По-перше, бетаїн може змінювати різні концентрації сірчаної амінокислоти (SAA), захищаючи метаболізм SAA від окисного стресу. По-друге, бетаїн може інгібувати активність IKK, MAPK, HDAC3 і Toll-подібного рецептора-4 (TLR-4), щоб зменшити регуляцію шляху ядерного фактора κB (NF-κB) і транскрипції прозапальних генів. По-третє, бетаїн може знижувати рівні експресії компонентів запалення NLRP3 (прокаспаза-1, ASC і NLRP3) і інгібувати інфламасому NLRP3, індуквану FOXO-1, шляхом посилення шляху IRS/Akt. По-четверте, бетаїн значно підвищує активований AMPK, відновлює адипокіни, які можуть активувати AMPK, і активує інші фактори, пов'язані з ліпідним обміном, для регулювання ліпідного обміну. По-п'яте, з одно-

го боку, бетаїн підвищує фосфорильований IRS, який фосфорилує Akt на треонін, щоб покращити метаболізм глюкози.

З іншого боку, бетаїн може впливати на інші фактори, пов'язані з метаболізмом глюкози, покращуючи метаболізм глюкози. По-шосте, бетаїн може інгібувати каспазу-3, щоб зменшити апоптоз і відновити стрес ендоплазматичної сітки (ER).

Фізіологічну роль бетаїну можна визначити: як осмопротектора, як донора метильної групи, як протизапальну дію при різних захворюваннях. Ці ефекти в першу чергу пов'язані із захистом метаболізму від окисного стресу, пригніченням NF- κ B. [20].

РОЗДІЛ 4.

ПРОГРАМИ З ПІДТРИМКИ ДЕТОКСИКАЦІЇ

Основні цілі програм покращення і/або підтримки детоксикації:

- ✓ зменшення загального токсичного навантаження і впливу токсикантів;
- ✓ забезпечення повної збалансованої підтримки біотрансформації і реакцій кон'югації;
- ✓ створення умов для здорового травлення і екскреції;
- ✓ забезпечення оптимальних механізмів вироблення енергії під час програми детоксикації;
- ✓ підтримка біотрансформації та детоксикації важких металів;
- ✓ забезпечення донаторами метильних груп для формування шляхів метилювання;
- ✓ сприяє посиленню видільних функцій нирок, легень, шкіри, підтримує імунну відповідь, антиоксидантний захист і адаптаційні механізми в організмі.

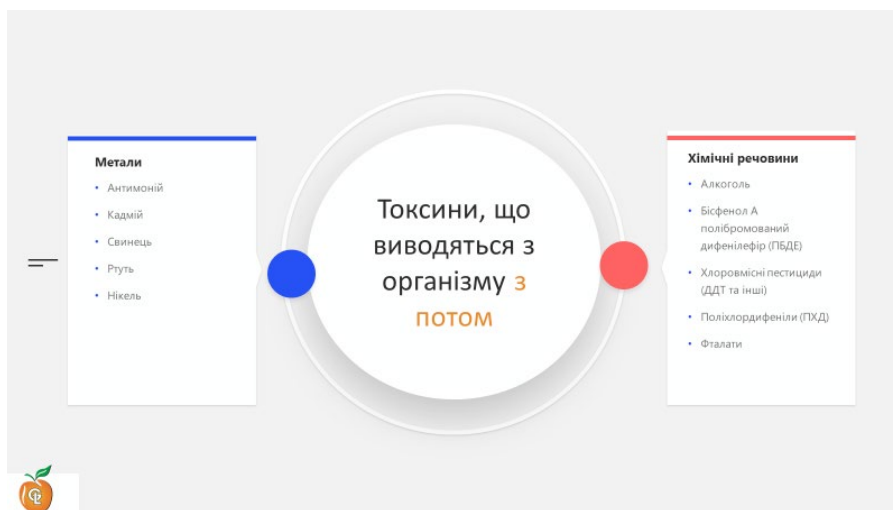


Рис. 5 Токсини, які виводяться з організму з потом

І варіант програми детоксикації передбачає застосування OptiCleanse, Nrf2 Activator, Liver Protect.

OptiCleanse – підтримує саме природні механізми детоксикації. Спосіб застосування: 2 мірні ложки розвести в 300 мл води 1 раз на день протягом 1 місяця. Склад OptiCleanse включає: альфа-ліпоеву кислоту (ЛК), D-глюкарову кислоту, глутатіон [21].

Альфа-ліпоева кислота (ЛК) стала звичайним інгредієнтом у полівітамінних формулах, добавках проти старіння і навіть у кормах для свійських тварин. Користується попитом як терапія для запобігання діабетичній полінейропатії, вона видаляє вільні радикали, хелатує метали та відновлює рівні внутрішньоклітинного глутатіону, що знижуються з віком. Хоча ЛК давно рекламується як антиоксидант, також було доказано, що вона покращує перетворення глюкози та аскорбату, збільшує активність eNOS, активує фазу 2 детоксикації.

За допомогою фактору транскрипції Nrf2 знижує експресію MMP-9 та VCAM-1 за рахунок репресії NF-каппа-Б. ЛК та її форма, зокрема дигідроліпоева кислота, можуть використовуватись як окислювально-відновлювальна пара для зміни конформації білків шляхом утворення змішаних дисульфідів. Позитивні ефекти досягаються при низьких мікромольних рівнях ЛК, що дозволяє припустити, що деякі з її терапевтичних можливостей виходять за межі суворого визначення антиоксиданту.

Поточні клінічні дослідження вивчаються на предмет того, чи роблять ці корисні властивості ЛК відповідним засобом лікування діабету та профілактики судинних захворювань, гіпертонії і запалення [20].

D-глюкарова кислота (GA) – нетоксична природна сполука. Одним з її похідних є потужний інгібітор бета-глюкуроанідази D-глюкаро-1,4-лактон (1,4-GL). Метою дослідження було продемонструвати утворення 1,4-GL із солі D-глюкарату *in vivo* та визначити її метаболізму, поглинання окремими органами та виведення після перорального введення D-глюкарату у людини та самки щурів Sprague-Dawley. 1,4-GL збільшує детоксикацію канцерогенів та промоторів/прогресорів пухлин, інгібуючи бета-глюкуронідазу та запобігаючи гідролізу їх глюкуронідів.

Глутатіон відіграє вирішальну роль у захисті клітинних макромолекул від ендогенних та екзогенних активних форм кисню та азоту. Хоча він безпосередньо гасить деякі вільні радикали, можливо, більш важливим є те, що він безпосередньо бореться з причинами окисного стресу, такими як ртуть і CO₃.

Він полегшує виведення з клітин Hg, виведення з організму CO₂ і Hg, та безпосередньо нейтралізує CO₂, багато окислювальних хімічних речовин. Глутатіон сприяє транспортуванню токсинів через плазматичні мембрани щонайменше 4 різними механізмами, найважливішим з яких є утворення S–кон'югатів глутатіону.

Глутатіон безпосередньо поглинає різноманітні окислювачі: супероксидний аніон, гідроксильний радикал, оксид азоту та радикали вуглецю. Глутатіон каталітично детоксикує: гідропероксида, пероксинітриди та перекиси ліпідів [11]. Інший спосіб, яким глутатіон захищає клітини від окислювачів, – це переробка вітамінів C і E [23].

Nrf2 Activator – це ексклюзивна формула, призначена для активації генетичного шляху Nrf2. Цей шлях регулює виробництво важливих молекул, які передають антиоксидантну активність, таких як глутатіон і супероксиддисмутаза (SOD). Регулює виробництво детоксикаційних ферментів, включаючи S–глутатіонтрансферазу і пригнічує сигнальні фактори, такі як NF–B. Приймати по одній капсули на день протягом 1 місяця [24].

Хіміопрофілактичний агент сульфорафан ізотіоціанат, отриманий з овочів сімейства хрестоцвітних. Активація транскрипції фази 2 детоксикації, регульованої елементом антиоксидантної відповіді (ARE), та антиоксидантних генів за допомогою індукції фактора–2, пов'язаного з фактором транскрипції NF–E2 (Nrf2), вважається основним механізмом його хіміопрофілактичної дії. Клітинний рівень Nrf2 строго регулюється протеолізом за допомогою Cullin3 (Cul3)/Kelch–подібного ECH–асоційованого білка 1 (Keap1)–залежного поліубіквітінування. Сульфорафан є електрофілом, який може реагувати з тілами білка з утворенням тіоноацильних аддуктів і, як вважають, впливає на залишки Cys у Keap1 білку.

Крім того, сульфорафан може впливати на активність різних внутрішньоклітинних кіназ фосфорилування білків Nrf2, який диктує ядерно–цитоплазматичний транспорт Nrf2 або модулює стабільність білка Nrf2. Цей огляд призначений для короткого пояснення механізму регулювання експресії білка Nrf2 за допомогою лігази Cul3/Keap1 E3 і для можливої ролі посттрансляційних модифікацій клітинних білків Keap1 або Nrf2 за допомогою сульфоруфана в регуляції ARE–залежної активації генів [25].

У механізмах регуляції та захисту клітин від токсичного впливу ксенобіотиків (хімічних речовин, металів, радіації) та ендогенних електрофілівних, генотоксичних сполук велику роль відіграє фактор транскрипції Nrf2, який контролює експресію великого числа (при-

близко 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- κ B 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, ресвератрол, сульфорафан. Найбільш ефективними є активатори Keap1/Nrf2 – тритерпеноїди – похідні олеанолової кислоти [26].

Усвідомлення того, що нехарчові молекули харчового походження можуть модулювати експресію генів та впливати на внутрішньоклітинні молекулярні механізми, призвело до появи таких областей, як нутрігеноміка та нутрігенетика.

Отриманий з броколі сульфорафан є фітохімічною речовиною з пероральними дозами, здатними сприятливо модифікувати гени, пов'язані з хіміопрофілактикою. Порівняно з фітохімічними добавками, що широко застосовуються, такими як куркумін, силімарин і ресвератрол, сульфорафан більш ефективно активує Nrf2, щоб викликати експресію батареї цитопротекторних генів. Завдяки своїй ліпофільній природі та низькій молекулярній вазі сульфорафан демонструє значно вищу біодоступність, ніж дієтичні добавки на основі поліфенолів, які також активують Nrf2.

Активація Nrf2 індукує цитопротекторні гени, такі як ті, які відіграють ключову роль у клітинних захисних механізмах, включаючи окислювально-відновний статус та детоксикацію. І його висока біодоступність і значна індукційна здатність Nrf2 сприяють терапевтичному потенціалу добавок, що виробляють сульфорафан [27].

Куркумін, жовтий пігмент *Curcuma longa*, є основним компонентом куркуми, і зазвичай використовується, як приправа і харчовий барвник. Виявляє протизапальні, протипухлинні та антиоксидантні властивості. Харчова добавка куркуміну (2%, w/v) при використанні на самцях мишей ddY протягом 30 днів значно збільшила активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та каталази до 189%, 179%, 189% і 3 і 18 134%, 167% і 115% у нирках відповідно, порівняно з відповідним контролем, який отримував нормальну дієту ($P < 0,05$ – $0,001$).

Паралельно з цими змінами, годування мишей куркуміном також призвело до значного посилення активності ферментів, які метаболізують фазу 2, а саме глутатіон-S-трансфераза та хіноредуктаза в 1,7 та 1,8 рази в печінці та в 1,1 та 1,3 рази в нирках, відповідно, порівняно з відповідним контролем, який отримував нормальну дієту ($P < 0,05 - 0,01$).

Загалом підвищення активності антиоксидантних і метаболізуючих ферментів фази 2 було більш виражене в печінці порівняно з нирками. Індукція куркуміном таких детоксифікуючих ферментів передбачає потенційну цінність цієї сполуки як захисний агент проти хімічного канцерогенезу та інших форм електрофільної токсичності. Значення цих результатів може бути пов'язане з хіміопрофілактичною дією куркуміну проти раку в різних органах-мішенях [28].

Множинні переваги птеростильбену в лікуванні та профілактиці захворювань людини пояснюються його антиоксидантними, протизапальними та антиканцерогенними властивостями, що ведуть до поліпшення функції нормальних клітин та інгібування злоякісних клітин [29, 30].

Лікування екстрактом чорниці на аналогічних моделях захворювань дало паралельні результати, можливо, через антиоксидантну активність та основні механізми птеростильбену. Докази, представлені в цьому огляді, показують, що птеростильбен знижує окисний стрес (OS) та виробництво активних форм кисню (ROS), таких як перекис водню (H_2O_2) та супероксид-аніон (O_2^-), які беруть участь в ініціації та патогенезі деяких процесів [31].

Крім того, різні клітинні лінії, оброблені птеростильбеном, показали підвищену експресію антиоксидантів каталази, загального глутатіону (GSH), глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GR) та супероксиддисмутази (SOD) [32].

Чай, сушене листя видів *Camellia sinensis* сімейства theaceae, є популярним напоєм, щорічне виробництво якого становить три мільярди кілограмів у всьому світі [33].

Зелений чай – це неокислений і неферментований продукт, який одержують шляхом сушіння свіжого листя (обсмажування) при високих температурах для інактивації окисних ферментів. Зелений чай містить кілька поліфенолів чаю, в першу чергу катехіни зеленого чаю (GTC), на які припадає 30-40% екстрагованих твердих речовин висушеного листя зеленого чаю.

Катехіни чаю включають епігалокатехінгаллат (EGCG), епікатехінгаллат (ECG), епікатехін (EC) та епігаллокатехін (EGC) [23], серед

яких EGCG є найбільш поширеним, біологічно активним і найбільш вивченим. Відомо, що GTC збільшують кількість антиоксидантних ферментів у крові та діють як антиоксиданти для видалення ROS, таких як супероксид, перекис водню (H_2O_2) та гідроксильні радикали [34, 35].

В останні десятиліття GTC продемонстрували здатність пригнічувати вільні радикали, що генеруються окислювальними токсикантами навколишнього середовища [36] і, отже, зменшити опосередковане токсикантом цитологічне ушкодження, опосередковане мутацією ушкодження ДНК, рак та апоптоз.

Liver Protect (N-ацетил-L-цистеїн, як ключовий компонент глутатіону, альфа-ліпоева кислота, силімарин, селен). Приймати по одній капсулі 2 рази на день.

NAC є відновником, сильнішим, ніж цистеїн і GSH, демонструючи більш негативний окислювально-відновний потенціал у 63 і 106 мВ порівняно з напівмікрокомбінованим електродом Orion 9103BN, ніж окислювально-відновна пара GSH/GSSG і Cys/Cys-Cys, відповідно [37].

Що стосується прямої елімінації активних форм кисню та азоту (RONS) [38], NAC швидко реагує з радикалами, які сильно окиснюються, при pH 7 і кімнатній температурі, наприклад $\text{HO}\cdot$ ($1,36 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), діоксид азоту ($\text{NO}_2\cdot$) ($\approx 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) і карбонатний радикал ($\text{CO}_3^{\cdot-}$) ($\approx 1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) [36].

Таким чином, NAC діє при детоксикації АФК, що виробляється лейкоцитами [40], і здатний хелатувати перехідні метали, такі як Cu^{2+} , Fe^{3+} , і важкі метали, такі як Cd^{2+} , Hg^{2+} і Pb^{2+} [41], насамперед через свій тіоловий бічний ланцюг утворює комплекси, які легко виводяться з організму, видаляючись із внутрішньо- та позаклітинного середовища [39].

При фізіологічному pH NAC може хелатувати Hg^{2+} і, таким чином, діяти як антидот проти отруєння HgCl_2 [42].

Хоча NAC має здатність безпосередньо поглинати вільні радикали, постійна швидкість реакції з АФК є меншою, ніж щодо антиоксидантних ферментів, таких як SOD, CAT і GPx [43]. Таким чином, пряма елімінація радикалів не настільки важлива, як її антиоксидантна активність.

NAC, що вживається перорально, всмоктується в шлунку і кишечнику і доставляється в печінку через ворітну вену. У печінці NAC швидко інтегрує пептиди для утворення білків і різноманітних метаболітів [37].

У плазмі NAC може бути присутнім як у відновленому, так і в різних окислених формах. Він може окислюватися до дисульфіду, N,N-діацетилцистину, і може реагувати з іншими низькомолекулярними тіоломи, такими як Cys і GSH, утворюючи змішані дисульфіди. Крім того, NAC може зазнавати окисно-відновних реакцій з тіоловими групами білків плазми і окислюватися [38].

NAC майже повністю всмоктується, при пероральному введенні щуром лише 3% радіоактивності ^{35}S -NAC виділяється з калом, що вказує на те, що всмоктування NAC та його метаболітів є майже повним. Дослідження метаболізму з ^{35}S -NAC на щурах показало, що Cys і Cys-Cys були основними метаболітами в печінці, а неорганічний сульфат був основним продуктом виведення з сечею. Від 13% до 38% пероральної дози радіоактивного NAC виявляється в сечі через 24 години. Крім того, невелика кількість таурину і сульфати також виявляються в сечі [44].

NAC захищає астроцити від втрати клітин, опосередкованої інгібітором протеасоми. Первинні кортикальні астроцити обробляли носієм (диметилсульфоксидом) або діапазоном концентрацій MG132 у присутності 3 мМ NAC або носія (еквівалент за об'ємом H_2O). (А) Життєздатність визначали через 48 годин шляхом сліпого підрахунку ядер Hoechst + [45].

Швидке введення NAC є стандартом лікування для запобігання ураження печінки при передозуванні APAP. Введений NAC перетворюється шляхом метаболізму першого проходження в цистеїн, який необхідний для поповнення внутрішньоклітинного трипептиду, що містить цистеїн (l-γ-глутаміл- l- цистеїніл-гліцин), широко відомого як GSH. GSH виснажується під час детоксикації надмірної кількості APAP. Якщо він не поповнюється швидко, виникає серйозне ураження печінки [46].

II варіант програми детоксикації передбачає застосування XenoProtX.

XenoProtX – це комплексна формула, яка забезпечує збереження 1-ї і 2-ї фаз детоксикації печінки від токсичних речовин з навколишнього середовища, ендокринних порушень, метаболітів естрогену, ксеноестрогенів.

Додатково підтримує антиоксидантну активність протягом всього процесу детоксикації. Мікроелементи, фітонутрієнти і активовані кофактори забезпечують додаткову підтримку для виробни-

цтва енергії, захисту клітин і функції печінки під час важливих процесів біотрансформації метаболізму (5–метилтетрагідрофолієву кислоту, селен (у вигляді метилселеноцистеїну, поліфенолів та катехінів зеленого чаю)). До складу входять: альфа–ліпоєва кислота, N–ацетил–L–цистеїн, кверцетин, екстракт куркуми, транс – ресвератрол, транс – птеростильбен та глюкорафанін. Приймати по 2 капсули на день після сніданку протягом 2-х місяців.

Кверцетин пригнічує індуковану ЛПС продукцію окислювача та експресію молекули адгезії, індукуючи активацію Nrf2 та експресію антиоксидантного ферменту, яка частково опосередковується р38; а інгібуючий ефект кверцетину на експресію молекули адгезії зумовлений не пригніченням активації NF–κB, а натомість завдяки антиоксидантно–незалежним ефектам NO–1 [47].

Ресвератрол може викликати протизапальні властивості, пригнічуючи виробництво ROS та оксиду азоту (NO). Окислювальний стрес, спричинений накопиченням АФК, відіграє роль у розвитку запалення при широкому спектрі захворювань, таких як хронічне запалення та рак.

Було виявлено, що ресвератрол здатний сильно пригнічувати генерацію NO активованих макрофагів, а також сильно знижувати кількість цитозольно–індуцибельного білка синтази оксиду азоту (iNOS) та стабільні рівні мПНК. Додаток ресвератролу з їжею також може ефективно усувати вільні радикали, посилювати активність SOD, CAT та GPX. Показали, що цитопротекторний ефект ресвератролу обумовлений переважно зменшенням мітохондріальних АФК.

Нещодавнє дослідження, здійснене Kortam et al. показали, що ресвератрол збільшує антиоксидантну та протизапальну активність печінки щодо хронічної непередбачуваної депресії, спричиненої помірним стресом, на тваринній моделі, що пояснюється нормалізацією загальної антиоксидантної здатності, глутатіону, малонового діальдегіду (MB), NDA, мієлопероксидаза.

Крім того, ресвератрол пригнічував експресію мПНК iNOS та експресію білка в LPS–стимульованих клітинах кишечника дозозалежним чином, що призводило до зниження продукції NO. Так само ресвератрол залежно від дози інгібував експресію iNOS та IL–6 в оброблених LPS клітинах RAW264.7, отже, пригнічував продукцію NO та секрецію IL–6 [48].

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

OptiCleanse — підтримує саме природні механізми детоксикації. Спосіб застосування: 2 мірні ложки розвести в 300 мл води 1 раз в день протягом 1 місяця. Склад OptiCleanse: альфа—ліпоева кислота (ЛК), D—глюкарова кислота, глутатіон.

Nrf2 Activator — це ексклюзивна формула, призначена для активації генетичного шляху Nrf2. Приймати по одній капсулі в день 1 місяць [24].

Liver Protect (N—ацетил—L—цистеїн як ключовий компонент глутатіону, альфа—ліпоева кислота, силімарин, селен). Приймати по 1 капсулі 2 рази на день.

XenoProtX — це комплексна формула, яка забезпечує збереження 1-ї і 2-ї фаз детоксикації печінки від токсичних речовин з навколишнього середовища, ендокринних порушень, метаболітів естрогену, ксеноестрогенів. Приймати по 2 капсули на день після сніданку протягом 2-х місяців.

Зменшення токсичних впливів – це тільки частина успішної стратегії з профілактики та попередження розвитку порушень, пов'язаних з порушенням метаболізму гормонів, ще й здоров'я та краси впродовж усього життя.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вялов С. С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени // Доктор.Ру. 2018. No 7 (151). С. 18–24.
2. Kanazawa S. et al., 2001; Mahgoub AA, 2002; Okura T. et al., 2008; Seidegård J. et al., 2009 року; Nieminen TH et al., 2010), D.G. Bailey і співавторів (2013).
3. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Росжурн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(2):4–10.
4. Jo SK, Lee et al. Serum gamma-glutamyl transaminase activity predicts future development of metabolic syndrome defined by 2 different criteria. Clin Chim Acta. 2009 May;403(1-2):234-40.
5. Kazkova M, et al. The RISC Investigators. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase and risk of cancer in a cohort of 545, 460 persons – the Swedish AMORIS study. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(13):2033-41
6. Lee DH, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA). Study Clin Chem. 2003 Aug;49(8): 1258-66
7. Eroglu S, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase activity and carotid intima-media thickness. Angiology. 2011 Feb;62(2):107-10
8. Ryan D Bradley, Annette L Fitzpatrick, David R Jacobs Jr, et al Linkage between γ -glutamyltransferase (GGT) and biomarkers of atherosclerosis: poorly centric atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2014 Apr; 233 (2): 387-93
9. Biswas SK, Rahman | Biswas SK, Rahman I. Ecological toxicity, redox signaling and pneumonia: the roll of glutathione. Mol Aspects Med. 2009 Feb-Apr; 30 (1-2): 60-76
10. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. Townsend DM, Tew, KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. Biomed Pharmacother.
11. Filomeni G, et al. Activation of c-Jun-N-terminal kinase is required for apoptosis triggered by glutathione disulfide in neuroblastoma cells. Free Radic Biol Med 2005; 39: 345-354.

12. Mari M, et al. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Nov;11(11):2685-700
13. Hagen T M, Ingersoll R T (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate 1999 Feb;13(2):411-8. doi: 10.1096/fasebj.13.2.411.
14. Delphine Magis, Anna Ambrosini, Peter S ndor, Jean Jacquy, Patrice Laloux, Jean Schoenen A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis *Headache* 2007 Jan;47(1):52-7.
15. A E Wagner, I M A Ernst, M Birringer, O Sancak, L Barella, G Rimbach A combination of lipoic acid plus coenzyme Q10 induces PGC1 α , a master switch of energy metabolism, improves stress response, and increases cellular glutathione levels in cultured C2C12 skeletal muscle cells *Oxid Med Cell Longev*. 2012:835970. doi: 10.1155/2012/835970. Epub 2012 May 9.
16. Seetal Dodd, Olivia Dean, David L Copolov, Gin S Malhi, Michael Berk N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility *Expert Opin Biol The*. 2008 Dec;8(12):1955-62. doi: 10.1517/14728220802517901.
17. Mohammad Sadegh Soltan-Sharifi, Mojtab Mojtahedzadeh, Atabak Najafi, Mohammad Reza Khajavi, Mohammad Reza Rouini, Mandana Moradi, Azadeh Mohammadirad, Mohammad Abdollahi Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms *Hum Exp Toxicol* 2007 Sep;26(9):697-703. doi: 10.1177/0960327107083452.
18. Raxit J Jariwalla, Jacob Lalezari, Diane Cenko, Sam E Mansour Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following alpha-lipoic acid supplementation in patients with HIV infection *J Altern Complement Med*. 2008 Mar;14(2):139-46. doi: 10.1089/acm.2006.6397.
19. Charles S Lieber, Lester Packer S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1148S-50S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1148S.
20. Guangfu Zhao¹, Fang He¹, Chenlu Wu¹, Pan Li¹, Nengzhang Li¹, Jinping Deng², Guoqiang Zhu³, Wenkai Ren Betaine in inflamma-

- tion: Mechanistic Aspects and Applications. *Front. Immunol.*, 24 May 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01070>
21. Kate Petersen Shay, Rgis F. Moreau, Eric J. Smith, Anthony R. Smith Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. Published online 2009 Aug 4. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026
 22. Z Walaszek, J Szemraj, M Narog, A K Adams, J Kilgore, U Sherman, M Hanausek Metabolism, uptake, and excretion of a D-glucaric acid salt and its potential use in cancer prevention. 1997;21(2):178-90.
 23. Joseph Pizzorno Glutathione! *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Feb; 13(1): 8–12.
 24. Keum YS. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jul;1229:184-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06092.x
 25. Christine A Houghton, Robert G Fassett, Jeff S Coombes Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the Clinician's Expectation Be Matched by the Reality? *Oxid Med Cell Longev*. 2016:7857186. doi: 10.1155/2016/7857186. Epub 2016 Jan 6.
 26. Омельчук С.Т., Велика Н.В., Залеський В.М. Механізми детоксикації ксенобіотиків: підтримка балансу детоксикації компонентами продуктів харчування рослинного походження. *Проблеми харчування* 1/2015.
 27. Mohammad Iqbal, Som Datta Sharma, Yasumasa Okazaki, Masayoshi Fujisawa, Shigeru Okada. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Jan;92(1):33-8. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920106.x.
 28. Denise McCormack and David McFadden. A Review of Pterostilbene Antioxidant Activity and Disease Modification. 2013 Apr 4. doi: 10.1155/2013/575482
 29. Moszczynski P, Slowinski S, Lisiewicz J. [Enzyme deficiency in the lymphocytes of tobacco smokers] *Przegląd Lekarski*. 1989;46:719–22. [PubMed] [Google Scholar]
 30. Patel BP, Rawal UM, Shah PM, Prajapati JA, Rawal RM, Dave TK, et al. Study of tobacco habits and alterations in enzymatic antioxidant system in oral cancer. *Oncology*. 2005;68:511–9. [PubMed] [Google Scholar]

31. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2014;28:753–70. [PubMed] [Google Scholar]
32. Lixia Chen, Huanbiao Mo, Ling Zhao, Weimin Gao, Shu Wang, Meghan M Cromie, Chuanwen Lu, Jia-Sheng Wang, and Chwan-Li Shen. Therapeutic properties of green tea against environmental insults. 2016 May 27. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.005.
33. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. The Journal of nutrition. 2000;130:2409–12. [PubMed] [Google Scholar]
34. Misra A, Chattopadhyay R, Banerjee S, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Black tea prevents cigarette smoke-induced oxidative damage of proteins in guinea pigs. The Journal of nutrition. 2003;133:2622–8. [PubMed] [Google Scholar]
35. Sreekanth KS, Sabu MC, Varghese L, Manesh C, Kuttan G, Kuttan R. Antioxidant activity of Smoke Shield in-vitro and in-vivo. The Journal of pharmacy and pharmacology. 2003;55:847–53. [PubMed] [Google Scholar]
36. Hara Y. Green Tea: Health Benefits and Applications. CRC Press; 2001.
37. Noszál B., Visky D., Kraszni M. Population, acid-base, and redox properties of N-acetylcysteine conformers. J. Med. Chem. 2000;43:2176–2182. doi: 10.1021/jm9909600.
38. Sadowska A.M., Manuel Y.K.B., de Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: Discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. Pulm Pharmacol. Ther. 2007;20:9–22. doi: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
39. Samuni Y, Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochim. Biophys. Acta. 2013;1830:4117–4129. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016.
40. Akca T., Canbaz H., Tataroglu C., Caglikulekci M., Tamer L., Colak T., Kanik A., Bilgin O., Aydin S. The effect of N-acetylcysteine on pulmonary lipid peroxidation and tissue damage. J. Surg. Res. 2005;129:38–45. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.026.
41. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk A., Machnik G., Birkner E. Effect of N-acetylcysteine administration on the expression and activities of antioxidant enzymes and the malondialde-

- hyde level in the blood of lead-exposed workers. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014;37:638–647. doi: 10.1016/j.etap.2014.01.024.
42. Oliveira V.A., Oliveira C.S., Mesquita M., Pedroso T.F., Costa L.M., Fiuza Tda L., Pereira M.E. Zinc and N-acetylcysteine modify mercury distribution and promote increase in hepatic metallothionein levels. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32:183–188. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.06.006.
 43. Jones C.M., Lawrence A., Wardman P., Burkitt M.J. Kinetics of superoxide scavenging by glutathione: An evaluation of its role in the removal of mitochondrial superoxide. *Biochem Soc. Trans.* 2003;31:1337–1339. doi: 10.1042/bst0311337.
 44. Bonanomi L., Gazzaniga A. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies on acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980;111:45–51.
 45. Amanda M. Gleixner, Daniel F. Hutchison, Sara Sannino, Tarun N. Bhatia, Lillian C. Leak, Patrick T. Flaherty, Peter Wipf, Jeffrey L. Brodsky, and Rehana K. Leakcorresponding. N-Acetyl-L-Cysteine Protects Astrocytes against Proteotoxicity without Recourse to Glutathione. 2017 Nov. doi: 10.1124/mol.117.109926
 46. Richard Eugene Frye and Michael Berk. Cysteine/Glutathione Deficiency: A Significant and Treatable Corollary of Disease. 2018 Jul 19. doi: 10.1007/978-981-10-5311-5_20
 47. Chuan Li, Wei-Jian Zhang, and Balz Frei. Quercetin inhibits LPS-induced adhesion molecule expression and oxidant production in human aortic endothelial cells by p38-mediated Nrf2 activation and antioxidant enzyme induction. 2016 Jun 28. doi: 10.1016/j.redox.2016.06.006
 48. Tiantian Meng, Dingfu Xiao, Arowolo Muhammed, Juying Deng, Liang Chen, and Jianhua He1. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. 2021 Jan 5. doi: 10.3390/molecules26010229

Методичні рекомендації

Е.Г. МАНЖАЛІЙ, В.В. МІНУХІН

РОЛЬ ПЕЧІНКИ В ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ. ПРОГРАМИ ДЕТОКСИКАЦІЇ

для студентів вищих медичних закладів та лікарів

Підписано до друку 12.12.2022. Формат 60х84 1/16.

Папір офс. № 1. Гарнітура PragmaticaC.

Ум. друк. арк. 2,33. Обл.-вид. арк. 2,50.

Тираж 300 прим. Замовлення № 121222.

Надруковано в ТОВ "Видавництво "Юстон"

01034, м. Київ, вул. В. Липинського 2/16 (метро Золоті Ворота) тел.: 044-360 2266
моб.: 063-077 2999, моб.: 067-500 5545, моб.: 094-924 92 66 www.yuston.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців,
виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 4973 від 09.09.2015 р.



XYMOGEN.COM.UA