

Міністерство освіти і науки України  
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

М. М. Марченко, О. В. Кеца,  
М. М. Великий, Л. І. Остапченко

# **ОСНОВИ КСЕНОБІОХІМІЇ**

*Підручник*

Чернівці  
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича  
2022

УДК 577.127(075.8)

O-751

*Друкується за ухвалою вченої ради Чернівецького національного  
університету імені Юрія Федьковича  
(протокол № 12 від 1.12.2021 року)*

**Рецензенти:**

Костерін С.О. – доктор біологічних наук, професор, академік НАН України, завідувач відділу біохімії м'язів, заступник директора з наукової роботи Інституту біохімії імені О.В. Палладіна НАН України.

Воробець З.Д. – доктор біологічних наук, професор, Завідувач кафедри медичної біології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Столяр О.Б. – доктор біологічних наук, професор кафедри хімії та методики її навчання Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка.

**O-751 Основи ксенобіохімії.** підручник у 2-х ч.; Ч. I. Механізми біотрансформації ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий, Л. І. Остапченко – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т ім. Юрія Федьковича, 2022. – 400 с.

*У підручнику викладено основні принципи та положення щодо механізмів дії ксенобіотиків у організмі. Детально описано структурно-функціональні особливості ензимів першої та другої фаз біотрансформації ксенобіотиків і механізми їх знешкодження цими ензимними системами клітин. Для студентів вищих навчальних закладів, аспірантів, наукових працівників у галузі біології, біохімії, біотехнології та екології.*

**Essentials of xenobiochemistry : textbook in 2 parts .; Part I. Mechanisms of xenobiotic biotransformation in the body / M. M. Marchenko, O. V. Ketsa, M. M. Veliky, L. I. Ostapchenko – Chernovtsy : Fedkovich Chernovtsy National University, 2022. – 400 p.**

*The textbook outlines the essential principles of the mechanisms of xenobiotics' effects in the body. Describes in detail the structural and functional characteristics of the enzymes of the first and second phases of xenobiotics' biotransformation and the mechanisms for their neutralization by these enzyme systems of cells. The textbook is recommended for students of higher educational institutions, post-graduate students, scientists in the field of biology, biochemistry, biotechnology and ecology.*

ISBN

УДК 577.127(075.8)

© Чернівецький національний  
університет ім. Ю. Федьковича, 2022  
© М.М. Марченко, 2022

---

---

## ПЕРЕДМОВА

Організм людини став об'єктом негативної дії різних чужорідних речовин – "ксенобіотиків". Потрапляючи в організм з харчовими продуктами, питною водою, лікарськими засобами чи повітрям, ксенобіотики навіть в обмежених кількостях здатні порушувати фізіологічну спрямованість метаболічних процесів у організмі, що призводить до виникнення патологічних змін, посилення токсикологічних проявів. Це зумовило розвиток нової галузі в ксенобіології – ксенобіохімії. Ксенобіохімія сьогодні перетворилась на широку галузь знань важливу для біології.

У запропонованому підручнику викладені основні поняття про токсичність та механізми дії ксенобіотиків залежно від їхньої структури та активності функціональних груп. Узагальнено сучасні уявлення про структурну організацію, механізм дії й регулювання активності ензимів біотрансформації ксенобіотиків, їх залучення у процеси метаболізму клітин. При аналізі функціонування ензимних комплексів вони розглядаються не лише як біологічні каталізатори, але й як структурно-функціональні компоненти клітин, що забезпечують інтегрованість перебігу метаболічних процесів у клітинах.

У виданні обґрунтовано концепцію двох послідовних фаз метаболізму ксенобіотиків. Викладений матеріал вдало розширює та поглиблює знання про молекулярні основи функціонування й регулювання універсальних високо специфічних ензимних систем біотрансформації ксенобіотиків.

Підручник ілюстрований рисунками, схемами та таблицями, що суттєво поліпшує активне сприйняття матеріалу. У підручнику можна прослідкувати цілісний характер викладення інформації, а між окремими розділами існує необхідний взаємозв'язок. У виданні наведені численні наукові поняття, які відповідають загальноприйнятій термінології та символіці. Ефективне опрацювання студентами навчального матеріалу забезпечується опрацюванням наприкінці кожної теоретичної частини завдань та запитань для самоконтролю.

Кожен розділ починається з резюме, де українською та англійською мовами викладені основні теоретичні положення, а

---

---

завершується комплексом різнорівневих тестових завдань, що дає змогу перевірити свої знання з ксенобіохімії. Подані не тільки завдання репродуктивного, а й творчого типу, які вимагають глибоких систематизованих знань і навичок логічного мислення. Наведені наприкінці підручника відповіді до тестових завдань дають можливість студенту перевірити та оцінити рівень власних знань з курсу.

Матеріал підручника структурований та адаптований відповідно до вимог вищих навчальних закладів України, відповідає навчальним програмам дисциплін "Цитотоксичний скринінг", "Біотрансформація ксенобіотиків у організмі" та складає основу навчально-методичних комплексів.

Видання інформативне й зорієнтоване на студентів вищих навчальних закладів, викладачів, аспірантів, наукових працівників біохіміків, біологів, біотехнологів, медиків, екологів.

## FOREWORD

The human body became the object of the negative impact of various alien substances - "xenobiotics". Getting into the body with food, drinking water, medicines or air, xenobiotics, even in limited quantities, can disrupt the physiological course of metabolic processes in the body, which leads to the appearance of pathological changes, the intensification of toxicological manifestations. This leads to the development of a new branch in xenobiology - xenobiochemistry. Today xenobiochemistry has become a broad field of knowledge important for biology.

This textbook describes the basic concepts of toxicity and the mechanisms of action of xenobiotics, depending on their structure and activity of functional groups. The modern ideas about the structure, the mechanism of action and regulation of the activity of enzymes of xenobiotics' biotransformation, their involvement in the processes of cell metabolism are generalized. When analyzing the functioning of enzyme complexes, they are considered not only as biological catalysts, but also as structural and functional components of cells that ensure the integration of metabolic processes in cells.

The publication substantiates the concept of two consecutive phases of xenobiotic metabolism. The presented material

---

---

successfully extends and deepens knowledge of the molecular fundamentals of functioning and regulation of universal highly specific enzyme systems of xenobiotics' biotransformation.

The textbook is illustrated with drawings, diagrams and tables, significantly facilitates the active perception of the material. Both the structure and the integrity of presented information are observed, there is a necessary relationship between the individual sections. Widespread scientific concepts correspond to the generally accepted terminology and symbolism. Effective comprehension of educational material by students is provided by completion of tasks for self-control at the end of each section.

The sections of the textbook end with a set of test tasks of different levels of complexity that allows to estimate the level of students' knowledge of xenobiochemistry. Not only reproductive tasks, but also creative ones, which require deep, systematized knowledge and skills of logical thinking, are presented. The answers to tests given at the end of the textbook enable the students to check and assess the level of their own knowledge of the course.

The material of the textbook is structured and adapted according to the requirements of higher educational institutions of Ukraine, meets the curriculum of the discipline "Cytotoxicity screening" and "Biotransformation of xenobiotics in the body" and forms the basis of the educational and methodical complex.

The textbook is informative and focused on students of higher educational institutions, teachers, post-graduate students, scientists of biochemists, biologists, biotechnologists, physicians, ecologists.

---

---

## ВСТУП

Більшість ксенобіотиків, що потрапляють в організм, піддаються метаболічним перетворенням. Метаболізм ксенобіотиків – предмет вивчення ксенобіохімії – галузі ксенобіології, яка найбурхливіше розвивається в наш час.

Біотрансформація ксенобіотиків – це прижиттєва функція хімічного захисту організму, що здійснюється за участю ензимних систем клітин організму. У результаті біотрансформації забезпечується ефективне перетворення ксенобіотиків та їх знешкодження. За умов мутацій генів та інгібування експресії ензимів біотрансформації спостерігається порушення фізіологічної спрямованості метаболічних процесів з розвитком патологічних станів.

Біологічна активність ксенобіотиків визначається їх здатністю зв'язуватися з функціональними групами молекул мішені, зазнавати метаболічної трансформації з утворенням реакційно активних проміжних сполук і зумовлювати фізіологічну відповідь організму.

Ензимні перетворення молекул ксенобіотиків лежать в основі їх біотрансформації, яка відбувається у дві фази. Найважливішим компонентом першої фази є мітосомна система цитохрому P450. Перетворення ксенобіотиків у першій фазі підвищує їх гідрофільність та знижує здатність розчинятися в ліпідах. У результаті дії ензимів другої фази, які каталізують реакції кон'югації, утворюються водорозчинні продукти реакцій, що стають придатними для виведення з організму.

Індукція чи блокування активності цитохром P450-залежних метаболізуючих ензимів впливає на метаболізм ксенобіотиків та їх токсичність. Наявність численних ензимів і поліморфізм їх ізоформ, а також існування індукторів та інгібіторів із різним спектром дії унеможлиблює апріорне прогнозування біологічних наслідків взаємодії ксенобіотиків із модуляторами ензимів.

Здатність органів і тканин метаболізувати ксенобіотики залежить від набору й активності ензимів, що беруть участь у цьому процесі. Значною мірою активність ензимів – внутрішня характеристика конкретної тканини, визначається генетичними особливостями організму і залежить від різних факторів.

---

---

Інформація про біологічну активність ксенобіотиків і біохімічні механізми їх знешкодження може бути використана для підсилення ефекту лікарських засобів за різних патологічних станів організму.

## INTRODUCTION

When entering the body, most xenobiotics undergo an enzymatic transformation, which is called metabolic. Metabolism of xenobiotics is the subject of studying xenobiochemistry - the branch of xenobiology, which is actively developing in our time.

Metabolism of xenobiotics is a vital function of the chemical defense of the body carried out with the participation of enzyme systems of the body cells. As a result, an effective xenobiotics' conversion and their neutralization is ensured. Under the conditions of gene mutations and inhibition of the enzymes' biotransformation expression, a disruption of the physiological course of metabolic processes and the development of pathological processes are observed.

The biological activity of xenobiotics is determined by their ability to bind to effector cells, to undergo metabolic transformations with the formation of reactive intermediates and to induce a physiological response of the organism.

The basis for the xenobiotics' transformation is the enzymatic transformation of molecules, which take place in two phases. The most important component of the first phase is the microsomal monooxygenase system of cytochrome P450. Transformation of xenobiotics in the first phase increases their hydrophilicity and reduces the lipid-solubility. Enzymes of the second phase catalyze conjugation reactions, as a result of which the resulting conjugates become water-soluble, suitable for further metabolism and excretion by the organism.

Induction or blocking of cytochrome activity by P450-dependent symbionts of enzymes affects the metabolism of xenobiotics and their toxicity. The presence of numerous enzymes and the polymorphism of their multiple forms, the existence of inducers and inhibitors with different spectrum of action exclude a priori prediction of the biological consequences of the interaction of xenobiotics with enzyme modulators.

---

---

The ability of organs and tissues to metabolize xenobiotics depends on the set and activity of the enzymes involved in this process. To a large extent, the activity of enzymes - the internal characteristic of a particular tissue - is determined by the genetic characteristics of the organism and depends on various factors.

Data of biological activity of xenobiotics and the biochemical mechanisms of their neutralization can be used to enhance the effect of drugs in various pathological conditions of the body.



---

---

## РОЗДІЛ 1

### ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ КСЕНОБІОХІМІЇ

#### *КОНСПЕКТ РОЗДІЛУ*

Початок розвитку ксенобіохімії датується першою половиною XIX ст., коли були описані всі можливі шляхи метаболізму чужорідних речовин в організмі – окислення, відновлення і реакції кон'югації. Першою речовиною, метаболізм якої досліджували в організмі, була бензойна кислота. У 20-х роках XIX ст. виявили, що після введення в організм піддослідних тварин бензойної кислоти з сечею виділялася сполука, яка у своїй структурі містила азот – гіпурова кислота. Стало очевидним, що гіпурова кислота в організмі утворюється в результаті кон'югації бензойної кислоти з амінокислотою – гліцином. Значна роль у відкритті реакцій кон'югації ксеобіотиків з амінокислотами належить німецьким хімікам Ф. Велеру та Ю. Лібиху.

Паралельно з вивченням реакцій кон'югації чужорідних речовин із гліцином, у кінці XIX ст. німецький хімік-органік О. Бауман, досліджуючи сечу людей, виявив можливість сульфатної кон'югації з чужорідними речовинами в організмі.

Відкриття реакцій кон'югації відповіло на деякі запитання, що стосувалися метаболізму та виведення з організму водонерозчинних ксенобіотиків. Однак залишалось не зрозумілим, що відбувається з речовинами, які не піддаються кон'югації. Це стало поштовхом до вивчення процесів окислення у метаболізмі ксенобіотиків.

Ф. Велер і Ф. Т. Фреріхс підтвердили участь метаболічного окислення в біотрансформації ксенобіотиків. Вони уперше висунули припущення, що в організмі метаболізм ксенобіотиків, зокрема коричної кислоти, здійснюється у два послідовні етапи: I фаза – реакції окислення та II фаза – реакції кон'югації. Цей факт слугував основою для вивчення метаболізму екзогенних сполук в організмі іншими науковцями.

У 1905 році А. Хефтер видав монографію, в якій описав шляхи метаболізму в організмі понад 400 чужорідних сполук.

Пізніше, у 1947 році, англійський біохімік Р. Т. Уільямс у монографії "Механізми детоксикації" виклав основні положення метаболізму ксенобіотиків у організмі.

Відкриття шляхів метаболізму ксенобіотиків у кінці XIX – на початку XX ст. сприяли розвитку ксенобіохімії.

Другим етапом у розвитку ксенобіохімії є відкриття ензиму, що відіграє ключову роль у метаболізмі ксенобіотиків – цитохрому P450.

У 50-х роках XX ст. молодий німецький фізико-хімік Мартін Клінгенберг, вивчаючи вміст цитохрому  $b_5$  у мікросомах печінки, виявив, що під час обробки мікросом монооксидом вуглецю спектр зміщується в діапазон із максимумом поглинання при довжині хвилі 450 нм. Виявлений пігмент (а pigment – P) назвали P450.

У 1962 році в журналі *Journal of Biological Chemistry* Р. Сато і Т. Омура повідомили, що СО-зв'язуючий пігмент мікросом печінки, вперше описаний у 1958 році Клінгенбергом, належить до гемопротейнів. Вони назвали цей пігмент цитохромом.

У 1965 році Реммер, вивчаючи механізми індукції ензимів метаболізму ліків у мікросомах печінки, продемонстрував збільшення концентрації СО-зв'язуючого пігменту за дії індукторів. Ці дослідження відкрили нові функції цитохрому P450 – як ключового компонента, що бере участь у метаболізмі ксенобіотиків, в тому числі й лікарських препаратів.

Сьогодні система цитохрому P450 займає центральне місце в знешкодженні ксенобіотиків.

З початку вивчення метаболізму чужорідних речовин дослідили механізми біоперетворень тисячі речовин в організмі. Водночас встановили структурну організацію та зміни активностей ензимів першої та другої фаз біотрансформації ксенобіотиків. Усе це сприяло розвитку ксенобіохімії, як самостійної галузі науки зі своєю теоретичною базою, технічними засобами і визначеним обсягом базових знань.

## **CHAPTER 1 XENOBIOCHEMISTRY BACKGROUND**

### *SECTION SUMMARY*

The beginning of the development of xenobiochemistry dates back to the first half of the 19<sup>th</sup> century, when all possible ways of metabolism of alien substances in the body - oxidation, reduction and conjugation reactions - were described. The first substance, the metabolism of which was studied in the body, was benzoic acid. In the 1820s it was established that after administration of benzoic acid into the body of experimental animals, a compound containing in its structure nitrogen, namely hippuric acid was excreted in the urine. It became apparent that the hippuric acid in the body is formed as a result of the conjugation of benzoic acid with the amino acid, glycine. A significant role in the discovery of the reactions of conjugation of xenobiotics with amino acids belongs to the German chemists F. Weller and J. Liebig.

In parallel with studies of the reactions of conjugation of alien substances with glycine, at the end of the 19<sup>th</sup> century, German organic chemist A. Bauman, examining the urine of people, discovered the possibility of sulfate conjugation with alien substances in the body.

The discovery of conjugation reactions gave an answer to some questions concerning the metabolism and excretion of water-insoluble xenobiotics, but it remained unclear what was happening with substances that did not respond to conjugation. This gave an impulse to study the oxidation processes in the metabolism of xenobiotics.

F. Weller and F.T. Frerichs investigated and confirmed the involvement of metabolic oxidation in the metabolism of xenobiotics. They first proposed that the metabolism of xenobiotics, in particular cinnamic acid, in the body is carried out in two consecutive stages: phase I – oxidation reactions and phase II – conjugation reactions. This fact served as a basis for studying the metabolism of exogenous compounds in the body by other scientists.

In 1905 A. Hefter published a monograph in which he described the ways of metabolism in the body of more than 400 alien

compounds. Later, in 1947, the English biochemist R.T. Williams in his monograph "Mechanisms of detoxification" outlined the basic principles of the metabolism of xenobiotics in the body.

Scientists discovered the ways of metabolism of xenobiotics in the late XIX –at the beginning of the XX century. Their discoveries became the basis for the development of xenobiochemistry.

The second stage in the development of xenobiochemistry is the discovery of an enzyme, which plays a key role in the metabolism of xenobiotics, cytochrome P450.

In the 1950s the young German physicist Martin Klingenberg, studying the content of cytochrome b5 in liver microsomes, found that during processing of microsomes with carbon monoxide, the spectrum shifts to the range with a maximum absorption at 450 nm. The resulting pigment (a pigment-P) was called 450.

In 1962 R. Sato and T. Omura reported in the Journal of Biological Chemistry that the CO-binding pigment of liver microsomes, first described in 1958 by Klingenberg, refers to hemoproteins. They called this pigment cytochrome.

In 1965, Remmer, studying the mechanisms of induction of enzymes of drug metabolism in liver microsomes, demonstrated an increase in the concentration of CO-binding pigment for the actions of inducers. These studies have opened new functions of cytochrome P450 - as a key component involved in the metabolism of xenobiotics, including drugs.

Today, the cytochrome P450 system occupies a central place in the neutralization of xenobiotics.

Since the beginning of the study of the metabolism of alien substances, the mechanisms of the biological transformation of thousands of substances in the body have been investigated. At the same time, they studied the structural organization and changes in the activity of the enzymes of the first and second phases of biotransformation of xenobiotics. All this contributed to the development of xenobiochemistry, as an independent branch of science with its theoretical base, technical means and a certain amount of basic knowledge.

## **ІСТОРИЧНИЙ ЕКСКУРС У КСЕНОБІОХІМІЮ**

Вплив хімічних сполук на живі організми, в тому числі й на організм людини, відбувається за рахунок їх взаємодії між собою та з навколишнім середовищем. Тому багато чужорідних речовин, які використовують у практиці, можуть проявляти небезпечну біологічну дію. Це призвело до розвитку особливого наукового напрямку в біології – ксенобіології.

Ксенобіологія як наука вивчає закономірності та шляхи потрапляння, розповсюдження, перетворення, виведення чужорідних хімічних сполук у живому організмі, а також механізми біологічних ефектів, викликаних ними.

Ксенобіологію можна розділити на більш вузькі галузі – ксенобіохімію, ксенобіофізику, ксенофізіологію. Тому можна вважати, що ксенобіологія знаходиться на стику таких дисциплін, як біохімія, біофізика, фізіологія. Окрім того, дія різних речовин на організм, органи або клітини вивчається фармакологією і токсикологією.

Дослідження метаболізму ксенобіотиків – предмет вивчення ксенобіохімії, як самостійної галузі науки зі своєю теоретичною базою, технічними засобами і визначеним об'ємом базових знань. Ксенобіохімія розвивається за двома напрямами: статичним і динамічним.

Завдання статичної ксенобіохімії – встановлення структури молекул метаболітів ксенобіотиків, що утворилися в процесі біотрансформації та їх розподілення в організмі.

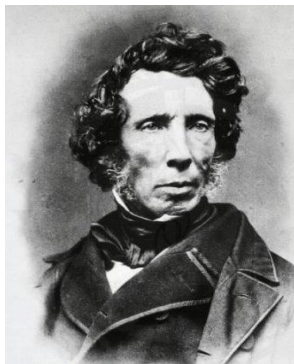
Динамічна ксенобіохімія займається встановленням механізмів реакцій перетворення ксенобіотиків, структури та активності ензимів, що каталізують ці реакції, їх специфічності та локалізації, що допоможе зрозуміти не тільки численні реакції метаболізму ксенобіотиків, але й обмін ендогенних речовин.

Ксенобіохімія як наука сформувалася в ХХ ст., однак перші дослідження метаболізму ксенобіотиків датуються першою половиною ХІХ ст., коли були описані всі можливі шляхи метаболізму ксенобіотиків – окиснення, відновлення і реакції кон'югації. Розвиток ксенобіохімії тісно пов'язаний з розвитком фізіології й особливо фармакології.

Р. Р. Бухгейм, як засновник сучасної фармакології, ще в 1859 році стверджував: "Для того, щоб зрозуміти дію ліків, необхідно знати особливості їх біоперетворення в організмі".

Першою речовиною, метаболізм якої досліджували в організмі, була бензойна кислота, яку вперше використали у XVIII ст. для підвищення тонусу та стимуляції роботи дихальної системи. Проблема перетворення бензойної кислоти в організмі та виділення її з сечею обговорювало багато вчених.

В 1773 році Х. Роуль виявив, що після випаровування сечі корови в посудині залишається осад, який він порівнював з бензойною кислотою. У 1779 році А.Ф. Фуркруа і Л.Н. Воклен також виявили кислоту в сечі травоядних тварин, яка могла бути "бензойною кислотою".

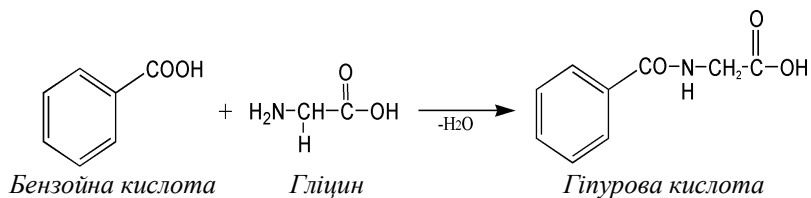


**Фрідріх Велер**  
(1800-1882)

Уперше у 1824 році німецький хімік Ф. Велер поставив експеримент на собаках. Після додавання в їжу бензойної кислоти в сечі цих експериментальних тварин виявили кислоту, яка кристалізувалася і мала фізико-хімічні властивості, подібні до бензойної кислоти. За твердженнями Ф. Велера, бензойна кислота, яку споживали собаки, абсорбувалася в шлунково-кишковому тракті й виділялася в незмінному вигляді з організму сечею. Лише в 1829 році Ю. Лібіх виділив із кінської сечі сполуку,

подібну до бензоату, однак у своїй структурі ця сполука містила азот. Виявлену сполуку назвали гіпуровою кислотою.

Стало очевидним, що Ф. Велер та його попередники мали справу не з бензойною кислотою, а з гіпуровою, яка в організмі утворюється в результаті кон'югації бензойної кислоти з амінокислотою – гліцином.



Паралельно з дослідженнями реакцій кон'югації чужорідних речовин із гліцином у кінці XIX ст. вивчали реакції кон'югації з сульфатом.

У 1876 році німецький хімік-органік О. Бауман, досліджуючи сечу людей, виявив сполуки, які при гідролізі утворювали невелику кількість сульфату. На основі своїх спостережень розробив метод визначення вмісту вільної та зв'язаної сірчаної кислоти в сечі, який і сьогодні використовують у медицині.

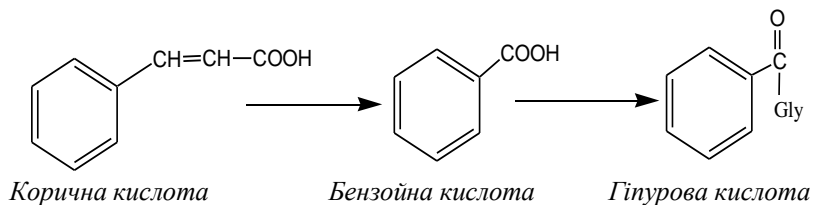


**Ойген Бауман**  
(1846-1896)

Бауман установив, що вживання бензолу призводить до виділення з організму сечею речовини, яка під час гідролізу утворювала сірчану кислоту. У результаті цих досліджень зробили висновок, що деякі речовини в організмі можуть піддаватися сульфатній кон'югації.

Окрім реакцій біотрансформації бензойної кислоти, у XIX ст. досліджували метаболізм й інших екзогенних речовин в організмі. У 1842 році Е. Юр і О. Ердман були першими, хто показав, що під час уживання інших ароматичних карбонових кислот, окрім бензойної кислоти, вони також виділяються з організму у вигляді гіпурової кислоти. Так, щоб зрозуміти шляхи перетворення в організмі коричної кислоти, Юр і Ердман провели експеримент на шести добровольцях. Пацієнти вживали у вигляді сиропу 5-6 г коричної кислоти. У сечі всіх пацієнтів була виявлена гіпурова кислота. Експериментатори висунули припущення, що корична кислота в організмі метаболізується в

результаті кількох реакцій. Проміжним продуктом цих реакцій може бути бензойна кислота.



Юр припустив, що практично нерозчинна у воді бензойна кислота кон'югується в організмі з гліцином, утворюючи гіпурову кислоту, яка у воді добре дисоціює на іони. Слід зауважити, що бензойна кислота міститься в певних кількостях у деяких продуктах харчування. Водночас гіпурову кислоту легко визначити в сечі. Юр першим показав зв'язок між типом харчування і кількістю гіпурової кислоти в сечі.

Цей дослід підтвердив можливість набуття нерозчинними хімічними речовинами в організмі водорозчинної форми. Незабаром не лише гліцин, але й інші хімічні речовини – глутамін, таурин, орнітин, глутатіон – стали відомі як компоненти кон'югації, у присутності яких навіть молекули нерозчинних у воді речовин здатні до дисоціації.

Відкриття реакцій кон'югації відповіло на деякі запитання, що стосувалися метаболізму та виведення з організму водонерозчинних ксенобіотиків. Однак, залишалось не зрозуміло: що відбувається з речовинами, які не піддаються кон'югації? Що відбувається, коли в організм потрапляє стійка до модифікації, хімічно інертна молекула чужорідної речовини?

Це стало поштовхом до вивчення процесів окиснення у метаболізмі ксенобіотиків.

Гіпотеза участі окиснювальних процесів у метаболізмі ліків була підтверджена в 1848 році Ф. Велером і Ф. Фреріхсом на дослідах із собаками. У своїх експериментах дослідники годували тварин олією "гірких" мигдалів, яка містить велику кількість коричної кислоти.



У сечі піддослідних тварин вони виявили гіпурову кислоту. Встановлений факт дослідники пояснили тим, що коричня кислота в організмі в результаті метаболічного окиснення перетворюється на реакційно здатну бензойну кислоту, яка на наступному етапі, кон'югується з гліцином, утворює гіпурову кислоту.

Велер і Фреріхс уперше висунули припущення, що в організмі метаболізм коричневої кислоти здійснюється у два послідовні етапи: I етап – реакції окиснення та II етап – реакції кон'югації.

Новим поштовхом у вивченні метаболізму екзогенних сполук в організмі стали дослідження А. Счліпера, який із сечі людей виділив сполуку, що мала властивості, подібні до фенолу. Це послужило вихідним пунктом для відомих досліджень О. Счултзена та Б. Науніна у 1867 році.

О. Счултзен та Б. Наунін зацікавилися механізмами метаболізму бензолу як терапевтичного засобу, застосовуваного *per os* з метою дезінфекції.



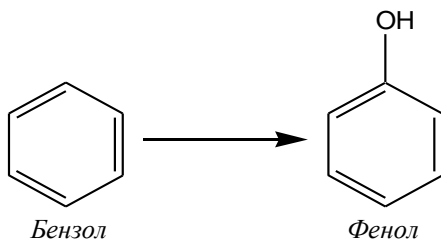
**Бернгард Наунін**  
(1839-1925)

У сечі всіх пацієнтів, яких лікували бензолом, був виявлений фенол за допомогою запропонованого ними методу. Тобто бензол під час його проходження через організм піддається окисненню, що призводить до утворення фенолу, який, переважно при патологічних станах організму, може виділятися із сечею. Однак ці результати не узгоджувалися з попередніми результатами, які показували утворення гіпурової кислоти з бензойної.

Вчені прийшли до висновку, що лише невелика частина бензолу, який надходить в організм перетворюється у фенол.



**Фрідріх Теодор фон Фреріхс**  
(1819-1885)



Пізніше О. Счултзен і Б. Наунін вивчали метаболізм інших речовин, зокрема толуолу.

Отже, вже всередині XIX ст. почали приділяти значну увагу біоперетворенням екзогенних сполук в організмі й порівнювати хімічну структуру речовин, які надходили в організм, із речовинами, що виводилися з нього.

Шляхи біотрансформації чужорідних речовин в організмі зацікавили не лише біохіміків, але й фізіологів, оскільки, знаючи механізми перетворення екзогенних речовин в організмі, можна передбачити фізіологічний ефект цих сполук. М. Ненкі та Г. Сібер були одними з перших, хто на початку 1880-х років запропонував застосовувати екзогенні хімічні речовини з лікувальною метою.

Отже, у період з 1840 по 1900 роки виявлені та досліджені основні метаболічні шляхи перетворення чужорідних речовин у організмі – окиснення, кон'югація з гліцином, сульфатом, глюкуронатом, ацетатом. Без сумніву, відкриття вченими шляхів метаболізму ксенобіотиків у XIX ст. стали основою для розвитку ксенобіохімії.

Розпочаті дослідження мали продовження і в XX ст.

У 1905 році А. Хефтер видав монографію, в якій описав шляхи метаболізму в організмі понад 400 чужорідних сполук. Ще у 1897 році Хефтер, вивчаючи дію екзогенних речовин на організм, випробував на собі алкалоїд, виділений ним з кактуса роду *Lophophora*. Згідно із записами експериментатора, після прийому 150 мг алкалоїду з ним трапилося таке: "Час від часу через поле зору пролітали незвичайні яскраві крапки. Потім почали з'являтися пейзажі, зали, архітектурні споруди..."

У такий спосіб була відкрита речовина мескалін – алкалоїд з групи фенілетиламінів, який володіє галюциногенними властивостями.

До факторів, що обмежували розвиток ксенобіохімії на початку ХХ ст., можна віднести недостатній прогрес новітніх технологій, зокрема спектрометрії, високошвидкісного центрифугування.

У 1940-х роках вчені схилилися до думки, що метаболізм екзогенних речовин в організмі взаємопов'язаний з їхньою токсичністю і, можливо, з терапевтичною активністю.



*Артур Хефтер*  
(1859-1925)

Розвиток сучасної ксенобіохімії багато чим завдячує працям англійського вченого Р. Т. Вільямса, який, будучи хіміком, вивчав структуру глюкуронату. Однак його зацікавили саме механізми біотрансформації цієї карбогідратної кислоти в організмі.



*Річард Теквін Вільямс*  
(1909-1979)

У 1947 році Р. Т. Вільямс видав монографію під назвою "Механізми детоксикації", в якій виклав основні положення метаболізму ксенобіотиків у організмі.

У 1959 році у другому виданні доповненої і переробленої монографії "Механізми детоксикації" Вільямс систематизував основні шляхи метаболізму ксенобіотиків у організмі.

Вчений висунув припущення, що біотрансформація екзогенних речовин в організмі здійснюється у дві фази. Перша фаза включає процеси окиснення, відновлення і гідролізу, друга фаза відбувається за участю реакцій кон'югації.

Отже, професор Вільямс суттєвим внеском у розвиток ксенобіохімії змінив наше уявлення про метаболізм великої кількості екзогенних речовин в організмі.

Другим етапом у розвитку ксенобіохімії є відкриття ензиму, що відіграє ключову роль у метаболізмі ксенобіотиків – цитохрому P450.

Відкриттю цитохрому P450 сприяли такі наукові дослідження:

1) дослідження Джима та Бетті Міллер, що датуються 1940-ми роками у лабораторії Вісконсинського університету в Медісоні, штат Вісконі, США;

2) дослідження, що проводилися в лабораторії хімічної фармакології Національного інституту серця, легень та крові в США, яку очолював Бернард Броді;

3) дослідження лабораторій, що розглядали механізми перетворення холестеролу на стероїдні гормони, зокрема, – лабораторія в Гарвардському університеті, яку очолював А. Зафароні, де такі видатні науковці, як Л. Енджел і К. Райан, вивчали метаболізм стероїдних гормонів.

Д. Міллер та Б. Міллер у ході своїх експериментів припустили, що ключові ензими метаболізму ксенобіотиків локалізовані в субклітинних фракціях печінки. У 1940 році Джим та Бетті Міллер з колегами досліджували метаболізм N,N-диметил-4-аміноазобензену. Вони встановили, що N,N-диметил-4-аміноазобензен ковалентно зв'язується з клітинними протеїнами і змінює їхню структуру та функції. Такий вплив на клітинні протеїни мав безпосереднє відношення до утворення пухлин (саме ці дослідження стали початком уявлень про хімічний канцерогенез).

Результати своїх досліджень Д. Міллер, Б. Міллер, а також Я. Мюллер у 1949 та 1953 роках опублікували у двох статтях, в яких автори показали, що метаболізм N,N-диметил-4-аміноазобензену здійснюється в субклітинних фракціях, виділених шляхом гомогенізації печінки щурів, з подальшим центрифугуванням за наявності кисню та відновленого NADPH.

Водночас серія подібних експериментів проводилася в Національному інституті серця імені Н.Х. Батхеда в лабораторії,

яку очолював Бернард Броді. Видатний учений Джуліус Аксельрод, який працював у цій лабораторії, запровадив методи для визначення *in vitro* метаболізму амфетаміну та ефедрину – речовин, які впливають на психічний стан людини.

У своїх дослідженнях на кроликах Аксельрод показав, що метаболізм амфетаміну та ефедрину здійснюється в мікосомах печінки за наявності кисню та відновленого NADPH.



*Джуліус Аксельрод  
(1912-2004)*

У 60-х роках Аксельрод приділив велику увагу дослідженням впливу медіаторів на синтез гормонів і впливу гормонів на виділення медіаторів (наприклад, у надниркових залозах). У 1970 році Аксельроду присуджено Нобелівську премію в галузі фізіології й медицини «за відкриття гуморальних передавачів у нервових закінченнях і механізмів їхнього збереження, виділення й інактивації».

Іншим видатним вченим, який працював у лабораторії Броді, вивчаючи метаболізм ксенобіотиків, був Джемс Джілет. Усі свої дослідження щодо метаболізму ксенобіотиків у організмі Джілет описав у статті "Лабораторія хімічної фармакології, Національного інституту серця, легень та крові: коротка історія", опублікованій у 2000 році в журналі *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. В подальшому багато вчених, які досліджували метаболізм ксенобіотиків в мікосомах печінки, опиралися на роботи Джілета.

Третій напрямок досліджень, який сприяв відкриттю цитохрому P450, – це експерименти в галузі метаболізму стероїдних гормонів.

У 1950-х роках почали бурхливо вивчати роль стероїдних гормонів у організмі людини. Дослідженнями стероїдних гормонів паралельно займалися кілька провідних лабораторій: лабораторія А. Зафароні Гарвардського університету (провідні

вчені цієї лабораторії Л. Енджел і К. Райан); лабораторія Лео Сауела в Солт-Лейк-Сіті, штат Юта (США); відділ біохімії в Рочестерському університеті (штат Нью-Йорк, США).

У лабораторії Зафароні для виявлення різних стероїдів використовували метод хроматографії. Найважливішими для подальшого вивчення цитохрому P450 стали роботи Енджела і Райана, які експериментально довели, що для  $C_{21}$ -гідроксилювання прогестерону в мікосомній фракції кори наднирників необхідні NADPH та кисень. У своїх дослідженнях вони також показали, що за дії монооксиду вуглецю на мікосомну фракцію змінюється спектр поглинання світла. Проте встановлений факт вони не пов'язували з цитохромом P450, оскільки метод спектроскопії, яким вони користувалися, на той час був недосконалим.

Розвиток новітніх технологій відіграв ключову роль у відкритті цитохрому P450. Зокрема, у 1950-х роках стали доступними на той час три новітні технології для вивчення клітинного дихання й кисневого метаболізму.

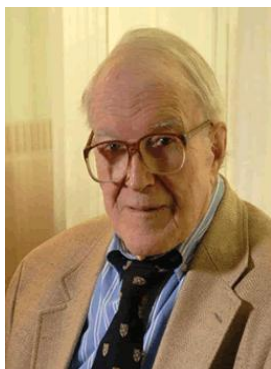
По-перше, був сконструйований маспектрометр, який використовували для вивчення метаболізму оксигену.

У 1955 році майже одночасно незалежно один від одного Говард Мейсон та Осаму Хайесхі опублікували статті, в яких продемонстрували введення молекулярного кисню в молекули органічних сполук у процесі метаболізму останніх ензимами, що належать до металопротейнів. Сьогодні ці ензими відносять до підкласу оксигеназ.

Другим етапом стало конструювання у 1951-1957 роках Б. Чензом нового класу "двоканальних" спектрофотометрів, що дало можливість вивчати дихальні пігменти в суспензіях субклітинних фракцій, таких як мітохондрії та мікосоми.

"Двоканальний" спектрофотометр дав можливість аналізувати проби без попередньої їхньої обробки детергентом. Здатність проводити такі експерименти без застосування детергентів стала ключовим фактором у визначенні присутності цитохрому P450 у мікосомній фракції печінки й кори надниркових залоз. Ченз не лише є основоположником розвитку

”двохвильової” спектроскопії, але й зробив внесок у конструювання ”кисневого електроду”.



**Бриттон Ченз**  
(1913-2010)

Третім етапом, що став поштовхом до відкриття цитохрому P450, був кисневий електрод. Цей простий полярографічний метод для вимірювання утилізації кисню під час дихального метаболізму міг бути використаний для визначення еквівалента кисню, що з’єднується з хімічними сполуками.

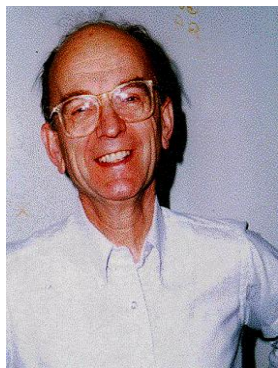
У 1950-х роках у лабораторії Б. Ченза всі сили були спрямовані на вивчення процесів окисного фосфорилування в мітохондріях печінки й серця.

У 1954 році Б. Ченз та Р. Уільямс, виділяючи мітохондрії, отримали постмітохондріальний супернатант, який піддали високошвидкісному центрифугуванню в результаті чого виділили фрагментований ендоплазматичний ретикулум – мікосомну фракцію.

Спектрофотометрично вивчаючи мікосомну фракцію, вони довели наявність гемопротеїну, сьогодні відомого як цитохром  $b_5$ . У своїх експериментах вчені виявили невідповідність у електронному балансі між NADH та концентрацією мікосомного  $b_5$ .

У 1954 році молодий німецький учений Мартін Клінгенберг зацікавився використанням приладів, сконструйованих Чензом, для вимірювання швидкості кінетики біологічних електрон-транспортних ланцюгів.

У 1958 році Клінгенберг, вивчаючи вміст цитохрому  $b_5$  в мікосомах печінки, виявив, що під час обробки мікосом монооксидом вуглецю спектр зміщується в діапазоні з максимумом поглинання при довжині хвилі 450 нм. Виявлений пігмент (a pigment – P) із максимумом поглинання при 450 нм назвали P450.



*Мартін Клінгенберг  
(1925)*

Дослідження Клінгенберга показали присутність у мікросомах печінки невідомого акцептора електронів, який відрізнявся від мікросомного  $b_5$  і міг зв'язувати монооксид карбону.

Визначаючи вміст гему і концентрацію  $b_5$  у мікросомах печінки, Клінгенберг виявив надлишок гему в порівнянні із вмістом пігменту  $b_5$ .

У 1957-1958 роках Д. Гарфінкель зробив невдалу спробу виділити й очистити  $b_5$  та P450. Згодом Клінгенберг повернувся до вивчення електрон-транспортних властивостей мітохондрій, а дослідження пігменту P450 були закинуті.

Отже, у 1958 році Клінгенбергом встановлено, що ендоплазматичний ретикулум печінки експериментальних тварин містить невідому пігментну речовину, яка, відновлюючись, приєднує монооксид карбону й утворює комплекс із максимумом поглинання при 450 нм.

У 1962 році в журналі *Journal of Biological Chemistry* Р. Сато і Т. Омура повідомили, що СО-зв'язуючий пігмент мікросом печінки, вперше описаний у 1958 році Клінгенбергом, належить до гемопротеїнів.

У 1963 році Д. Купер з колегами показали, що мікросомна фракція надниркових залоз також містить СО-зв'язуючий пігмент, що утворює комплекс із максимумом поглинання при 450 нм. Доведено наявність у мікросомах кори наднирників ензима, що каталізує гідроксилування прогестерону з утворенням 21-гідроксипрогестерону. Вчені зрозуміли, що вони працюють у новій області дихальних пігментів підкласу оксигеназ. Однак ще не був простежений взаємозв'язок між пігментом P450 і оксидазою, що брала участь у метаболізмі стероїдів у мікросомній фракції кори наднирників.



У квітні 1963 року Р. Естабрук зі співавторами подали в *Journal of Biological Chemistry* статтю під назвою "Роль СО-зв'язуючого ензиму в активації кисню для С-21 гідроксилування стероїдів". Відповідь рецензентів на цю статтю була негативною через недостатній об'єм експериментальних даних і доказів. Водночас автори отримали лист із журналу *Biochemische Zeitschrift* із пропозицією опублікувати результати своїх досліджень. Це була чудова нагода привернути увагу до своїх експериментів. Доопрацювавши наукову роботу, Естабрук зі співавторами надрукували статтю "Зворотне інгібування стероїд 21-гідроксилазної системи кори наднирників монооксидом вуглецю" у журналі *Biochemische Zeitschrift*, де показали роль цитохрому Р450 як термінальної оксигенази в гідроксилуванні стероїдів.

Після опублікування статті Естабрук отримав листа від німецького фармаколога Герберта Реммера з пропозицією співпраці. У 1965 році Реммер, вивчаючи механізми індукції ензимів метаболізму ліків у мікросомах печінки, продемонстрував збільшення концентрації СО-зв'язуючого пігменту за дії індукторів. Згодом науковці лабораторій Естабрука і Реммера почали співпрацю. У лабораторії Естабрука створилося два напрями досліджень: вивчення метаболізму стероїдних гормонів та дослідження механізмів метаболізму ліків ензимами мікросом печінки. Це стало поштовхом для вивчення участі цитохрому Р450 у метаболізмі великої кількості чужорідних речовин в організмі. Сьогодні система цитохрому Р450 займає центральне місце в знешкодженні ксенобіотиків.

Отже, з початку вивчення метаболізму ксенобіотиків пройшло чимало десятиліть. За цей час не лише дослідили зміни активностей ензимів першої та другої фаз біотрансформації ксенобіотиків, але й вивчили їхню структурну організацію, а також механізми біоперетворень тисячі ксенобіотиків у організмі, що дає можливість зрозуміти механізми біотрансформації багатьох лікарських препаратів.

## РОЗДІЛ 2 МЕХАНІЗМИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ

### КОНСПЕКТ РОЗДІЛУ

#### **2.1. Класифікація ксенобіотиків. Поняття про токсичність**

Усі організми постійно і неминуче піддаються дії чужорідних речовин або ксенобіотиків, до яких належать як штучні, так і природні хімічні речовини, а саме: ліки, промислові хімікати, пестициди, забруднювачі, продукти піролізу в приготованій їжі, алкалоїди, вторинні метаболіти рослин і токсини, що продукуються мікроміцетами, рослинами та тваринами. Термін "ксенобіотик" означає "чужі для життя" (від грец. *ksevos* – чужий; *bios* – життя).

Сучасні масштаби дії ксенобіотиків на живі організми досить великі, що зумовило необхідність їхньої класифікації, яка ґрунтується на різних принципах та враховує агрегатний стан речовин, патофізіологічну дію на організм, міру токсичної небезпеки. Стійкість живих систем до дії ксенобіотиків визначається інтенсивністю впливу хімічного реагенту, здатністю його до біотрансформації, швидкістю руйнування в навколишньому середовищі.

Негативна дія багатьох ксенобіотиків полягає в підвищенні їхньої концентрації в організмах за рахунок руху ланцюгами живлення. Деякі ксенобіотики належать до сильнодіючих отрут і токсинів, які викликають структурні та функціональні зміни, що призводить до розвитку патологічних станів. Тому всі харчові продукти, лікарські речовини, біоактивні харчові добавки, парфумерні та косметичні засоби проходять тест на токсичність.

#### **2.2. Механізми токсичної дії ксенобіотиків**

Біологічна активність ксенобіотиків, зокрема їх токсична дія, визначаються не лише структурою та функціональними групами, а й їхньою здатністю до взаємодії з центрами-мішенями та можливими хімічними реакціями, які проходять після взаємодії.

Одним із суттєвих механізмів дії ксенобіотиків на біологічні об'єкти є мембранотропний ефект. Найвищим мембранотроп-

ним ефектом володіють амфіфільні ксенобіотики, оскільки навіть інертні в хімічному відношенні органічні речовини, добре розчинні в ліпідах, володіють біологічною активністю. За фізико-хімічними властивостями та механізмом токсичної дії ксенобіотики поділяють на: газоподібні речовини, важкі метали, органічні та радіоактивні речовини. Ці групи речовин, змінюючи напрямок біохімічних процесів, можуть сприяти порушенню функціонування органів та систем органів.

### **2.3. Вплив ксенобіотиків на структурні елементи клітин**

Біомішенями для токсичної дії ксенобіотиків можуть бути структурні елементи міжклітинного матриксу, компоненти клітин організму та систем регуляції клітинної активності.

Механізми токсичної дії ксенобіотиків на компоненти міжклітинної рідини проявляються в порушеннях електролітного складу, кислотно-основних властивостей, зв'язуванні й інактивації структурних елементів міжклітинного матриксу.

Структурними елементами клітин, з якими взаємодіють ксенобіотики, як правило, є протеїни, нуклеїнові кислоти, ліпідні компоненти біомембран, рецептори ендогенних біорегуляторів. Взаємодіючи із цими компонентами в організмі, ксенобіотики сприяють порушенню структурно-функціональних властивостей останніх за різними механізмами.

### **2.4. Механізми впливу ксенобіотиків на неспецифічну резистентність організму й імунну систему**

Можливості імунотоксичної дії ксенобіотиків дуже різноманітні. Пошкодження імунної системи може бути як результатом прямої, так і непрямой дії ксенобіотиків та їх метаболітів. Опосередкований вплив ксенобіотиків проявляється через нервову й ендокринну системи та поєднується з їх прямою дією на фактори неспецифічної резистентності організму, морфологічні та функціональні складові імунної системи.

Токсичні чужорідні речовини за різними механізмами впливають на імунокомпетентні клітини, що може стати причиною вторинних імунодефіцитних станів.

## **CHAPTER 2**

## XENOBIOTICS'S EFFECT

### *SECTION SUMMARY*

#### **2.1. Classification of xenobiotics. The concept of toxicity**

All organisms are constantly and inevitably exposed to alien substances or xenobiotics, which include both artificial and natural chemicals, namely: drugs, industrial chemicals, pesticides, contaminants, pyrolysis products in cooked food, alkaloids, secondary plant metabolites and toxins, produced by micromycetes, plants and animals. The definition of "xenobiotic" means "foreigner to life" (from the Greek *ksevos* – a stranger, *bios* – - life).

The current scale of influence of xenobiotics on living organisms is quite large, this leads to the need for their classification, based on various principles, taking into account the aggregate state of substances, the pathophysiological effect on the body, the degree of toxic danger. The resistance of living systems to the action of xenobiotics is determined by the intensity of the action of the chemical reagent, its ability to biotransformation, the rate of its destruction in the environment.

The negative effect of many xenobiotics is in increasing their concentration in organisms through the movement of food chains. A number of xenobiotics are classified as potent poisons and toxins that cause structural and functional changes and lead to the development of pathological states. Therefore, all food products, pharmaceuticals, oral supplements, perfumes and cosmetics are tested for toxicity.

#### **2.2. Mechanisms of toxic effect of xenobiotics**

The biological activity of xenobiotics, including their toxic effect, is determined not only by structure and functional groups, but also by their ability to interact with target centers and possible chemical reactions that occur after interaction.

One of the essential mechanisms of xenobiotics' impact on biological objects is the membrane trophic effect. The highest membranotropic effect is produced by amphiphiles, since even chemically inert organic substances, which are highly soluble in lipids, have biological activity. According to the physico-chemical properties and the mechanism of toxic effects, xenobiotics are

divided into: gaseous substances, heavy metals, organic and radioactive substances. These groups of substances, changing the course of biochemical processes, can contribute to the disruption of the functioning of organs and organ systems.

### **2.3. Influence of xenobiotics on structural elements of cells**

Biotargets for the toxic effect of xenobiotics are the structural elements of the intercellular matrix, components of the body cells and systems of regulation of cellular activity.

The mechanisms of toxic effects of xenobiotics on the components of the intercellular fluid are manifested in electrolyte disruptions, acid-base properties, binding and inactivation of structural elements of the intercellular matrix.

Structural elements of cells interacting with xenobiotics, as a rule, are proteins, nucleic acids, lipid components of biomembranes, receptors of endogenous bioregulators. Interacting with these components in the body, xenobiotics contribute to the disruption of the structural and functional properties of the latter by various mechanisms.

### **2.4. Mechanisms of the influence of xenobiotics on nonspecific resistance of the body and the immune system**

The possibilities of immunotoxic effect of xenobiotics are very diverse. Damage to the immune system can be either a direct or indirect result of the action of xenobiotics and their metabolites. Indirect influence of xenobiotics manifests through the nervous and endocrine systems and is combined with their direct effect on the factors of nonspecific resistance of the organism, the morphological and functional components of the immune system.

Toxic alien substances by various mechanisms affect immunocompetent cells at the cellular and subcellular levels, which can cause secondary immunodeficiency states.



---

---

## СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

- Адитивність** – відсутність впливу одного ксенобіотика на характер дії іншого, тобто біологічна реакція – це сума ефектів, викликаних кожною речовиною.
- Активний транспорт** – це перенесення розчинених речовин проти градієнта концентрації або електрохімічного градієнта з використанням енергії АТФ.
- Активність ксенобіотика** – здатність ксенобіотика до взаємодії з центрами-мішенями, ланцюг можливих хімічних реакцій, які проходять після взаємодії, і фізіологічний ефект, що потім формується.
- Аміди** – неорганічні й органічні хімічні сполуки, що містять амідну групу –  $\text{CONR}_1\text{R}_2$ , часто розглядаються як похідні карбонових кислот.
- Аміни** – органічні сполуки – похідні аміаку, в молекулі якого один, два або три атоми водню заміщені на органічні групи. Класифікують аміни за ознакою їхньої будови, узяті за основу. Залежно від кількості органічних груп, зв'язаних з атомом азоту, розрізняють: первинні аміни – одна органічна група ( $\text{RNH}_2$ ); вторинні аміни – дві органічні групи приєднані до азоту  $\text{R}_2\text{NH}$  (органічні групи можуть бути різними  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ ); третинні аміни – три органічні групи приєднані до азоту  $\text{R}_3\text{N}$  або  $\text{R}'\text{R}''\text{R}'''\text{N}$ .
- Амфідільність** – здатність сполук (як правило, органічних) проявляти одночасно гідрофільні та гідрофобні (ліпофільні) властивості, завдяки наявності в їхніх молекулах зарядженої або полярної і неполярної частин. До амфідільних речовин належать, наприклад, фосфоліпіди, ліпопротеїни. Протеїни також володіють амфідільними властивостями, оскільки зазвичай до їх складу входять амінокислоти з гідрофільними і гідрофобними радикалами.
- Антагонізм** – послаблення або пригнічення біологічного ефекту при сумісній дії ксенобіотиків, порівняно з впливом окремих агентів.
- Ацетилювання** – процес заміщення атомів водню в органічних сполуках залишком ацетату – ацетильною групою, через введення в органічні сполуки радикала ацетилу ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ).
- Біотрансформація ксенобіотиків** – ензиматичні метаболічні процеси перетворення екзогенних сполук на полярні водорозчинні метаболіти, які легко виводяться з організму. Нерідко проміжні продукти біотрансформації можуть бути токсичнішими, володіти більш вираженою мутагенною, канцерогенною і навіть тератогенною активністю, ніж вихідні сполуки, і внаслідок цього

бути причиною різних патологічних станів і хвороб. У найбільш типовому варіанті система захисту від різних ксенобіотиків представлена трьохетапним процесом, який містить: першу фазу – активація ксенобіотиків; другу фазу – нейтралізація ксенобіотиків; третю фазу – виведення ксенобіотиків з організму.

**Вільний радикал** – це короткоживуча (менше 1мс) молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіталі і у такий спосіб вступає в короточасні взаємодії з іншими молекулами. Наявність такого електрона наділяє систему високою реакційною здатністю в хімічних перетвореннях і у зв'язку з цим можливістю пошкодження біологічно важливих молекул.

**Вуглеводні** – органічні сполуки, що складаються виключно з атомів карбону і гідрогену. Оскільки карбон має чотири валентні електрони, а гідроген – один, то простий вуглеводень – метан (CH<sub>4</sub>). При систематизації вуглеводнів беруть до уваги будову карбонового скелета і типи зв'язків, що сполучають атоми карбону. Залежно від топології будови карбонового скелета вуглеводні поділяють на ациклічні та карбоциклічні. Залежно від кратності карбон-карбовоних зв'язків вуглеводні поділяють на насичені (алкани) і ненасичені (алкени, алкіни, дієни). Циклічні вуглеводні поділяють на аліциклічні й ароматичні.

**Гідроліз** (від грец. ύδωρ – вода; λύσις – розкладання) – це хімічна реакція іонного обміну між водою та розчиненою в ній речовиною з утворенням слабкого електроліту. У результаті взаємодії речовини з водою відбувається розкладання вихідної молекули з утворенням нових сполук.

**Глутатіон** – трипептид, що складається з трьох амінокислот – глутамату, цистеїну та гліцину.

**Глюкуроніди** – сполуки, що утворюються в організмі при знешкодженні і виділенні токсичних речовин, у результаті їх кон'югації з глюкуроновою кислотою.

**Глюкуронові кон'югати** – продукти, які утворюються в результаті приєднання глюкуронату до ендогенних або екзогенних субстратів. Глюкуронові кон'югати, як правило, добре розчинні у воді та виводяться з організму, в основному, через нирки.

**Глюкуронування** – складний процес взаємодії екзогенної або ендогенної речовини з глюкуроновою кислотою за дії ензиму UDP-глюкуронілтрансферази.



**Гомеостаз** – стан динамічної рівноваги основних біологічних властивостей (кровообігу, терморегуляції, дихання) організму чи основних життєво важливих зв'язків (харчових, енергетичних, інформаційних) екосистем.

**Деградація ксенобіотика** – поступове зниження активності (або інших якостей) ксенобіотика.

**Деструкція ксенобіотика** – руйнування, порушення нормальної структури ксенобіотика.

**Детоксикація** – це процес, у результаті якого нейтралізуються та виводяться з організму залишки власних ендогенних молекул і екзогенних речовин (ксенобіотиків). Суть процесу детоксикації полягає в очищенні організму від токсичних речовин шляхом їх нейтралізації або трансформації з подальшим виведенням із крові й інших біологічних рідин з організму.

**Екскреція** (лат. *excretio* – виділення) – процес виведення з організму невикористаних продуктів обміну речовин, а також чужорідних і шкідливих для організму сполук. Речовини, які підлягають екскреції, можуть виділятися з організму як у незмінному вигляді, так і після значних перетворень. Процес перетворення має на меті переведення отруйних речовин у нешкідливі. Органами виділення є легені, шкіра, нирки, шлунок, кишечник, потові, молочні та інші залози.

**Електрофіл (електрофільна частка)** – це частка, що має вільну орбіталь на зовнішньому електронному рівні. Електрофіл має незаповнені, вакантні орбіталі для утворення ковалентного зв'язку за рахунок електронів тієї молекули, з якою взаємодіє.

**Ендоплазматичний ретикулум** (лат. *Reticulum* – сітка) – одно-мембранна органела, яка складається зі сплюснених мембранних мішечків, які називають цистернами. Цистерни ендоплазматичного ретикулуму можуть бути вкриті рибосомами, і тоді він називається жорстким, або гранулярним; якщо рибосоми відсутні, то його називають гладеньким, або агранулярним.

**Ідіосинкратична токсичність** – непередбачувана токсичність лікарських препаратів. Окремі препарати можуть викликати пошкодження печінки лише у невеликої кількості пацієнтів, навіть під час вживання їх у терапевтичних дозах, що викликає ідіосинкратичну токсичність.

**Інгібітор** – речовина, яка сповільнює біохімічні та фізіологічні реакції, процеси окислення, полімеризації тощо.

**Індуктори** – хімічні речовини, що викликають збільшення активності ензимів системи біотрансформації ксенобіотиків. У даний час відомо близько 300 хімічних індукторів мікосомних ензимів. Усі індуктори – ліпофільні речовини, що характеризуються тропізмом щодо мембран ендоплазматичного ретикулуму. Існує пряма кореляція між потужністю індукторів і періодом їх напівжиття в організмі.

**Кліренс** – кількісна характеристика швидкості виведення речовини із організму. Відображає швидкість очищення плазми крові від речовини.

**Клітинний рецептор** – це велика молекула (зазвичай протеїнової природи) на поверхні клітини, клітинних органел або в цитоплазмі клітини, яка специфічно реагує зміною своєї просторової конфігурації на приєднання до неї молекул певних хімічних речовин (гормонів, медіаторів). Хімічна речовина, що специфічно з'єднується з певним рецептором, називається лігандом цього рецептора.

**Кооперативний ефект** – явище підвищення хімічної активності ксенобіотика внаслідок хелатоутворення.

**Ксенобіологія** – наука, яка вивчає закономірності і шляхи потрапляння, виділення, розподілення, перетворення чужорідних хімічних сполук у живому організмі та механізми викликаних ними біологічних реакцій.

**Ксенобіотики** (від грец. *ksevos* – чужий; *bios* – життя) – чужорідні для організму хімічні сполуки, які не використовуються для вироблення енергії, побудови клітин і тканин. Прикладами ксенобіотиків можуть бути лікарські препарати, харчові добавки, відходи виробництва, промислові отрути, пестициди, побутова хімія тощо. Ксенобіотики можуть бути як органічної, так і неорганічної природи.

**Ксенобіохімія** – галузь ксенобіології, яка вивчає особливості метаболізму ксенобіотиків у організмі.

**Ксенофізіологія** – галузь ксенобіології, яка вивчає процеси життєдіяльності та функції живих організмів протягом їх розвитку в умовах дії ксенобіотиків.

**Ліпофільність** – властивість сполук або частин їх молекул, яка полягає в їх хімічній спорідненості до органічних речовин (вуглеводнів, жироподібних речовин, масел). Це помітна здатність речовини розчинятися в жирах.

- Мембранотропний ефект** – пряма або непряма модифікація мембранних структур клітини.
- Метилування** – введення в молекули органічних сполук метильної групи –  $\text{CH}_3$  замість атома гідрогену, металу або галогену.
- Мікросоми** – це дрібні міхурці (розміром до 100 нм), які можна отримати під час гомогенізації тканин із подальшим процесом диференційного центрифугування у вигляді мікросомної фракції, здатної синтезувати протеїни. Мікросоми являють собою результат дезорганізації гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і в інтактних клітинах не зустрічаються.
- Мікросомні ензими** – основна група ензимів, що беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків в інтактних клітинах, розташованих в ендоплазматичному ретикулумі.
- Отрути** – хімічні сполуки, які за певних умов (надмірна доза, зміна реактивності організму) можуть проявляти шкідливий вплив на людей і тварин, порушуючи життєво важливі функції організму, викликаючи патологічні зміни, а в ряді випадків і смерть.
- Період напівелімінації** ( $T_{1/2}$ ) – час, за який концентрація препарату у крові зменшується вдвічі порівняно із фазою рівноважного розподілення.
- Пероксисоми** – одномоембранні органели, які походять від ендоплазматичного ретикулуму і беруть участь у ряді метаболічних реакцій, пов'язаних з окисненням.
- Плазмолема**, або плазматична мембрана (*грец. Plasma – форма; lemma – оболонка*) – біологічна мембрана, яка оточує кожну клітину.
- Полегшена дифузія** – мембранний транспорт, зумовлений градієнтом концентрації речовини, при якому молекули рухаються відповідно до цього градієнта.
- Реактивний метаболіт** – проміжний метаболіт, який утворюється в процесі біотрансформації ксенобіотиків. У багатьох випадках реактивний метаболіт – нестабільний продукт, що піддається подальшим перетворенням. Реактивні метаболіти – це ті речовини, які часто викликають пошкодження біосистем на молекулярному рівні. Загальна властивість практично всіх реактивних метаболітів – їх електрондефіцитний стан, тобто висока електрофільність.
- Реакції кон'югації** – біосинтетичні реакції, в результаті яких до функціональних груп молекул ксенобіотиків (у тому числі лікарських речовин і їх метаболітів) приєднуються залишки ендогенних сполук (глюкуронату, глутатіону, гліцину, сульфату) або високополярні хімічні групи (ацильні, метильні). Ці реакції

проходять за участю ензимів (в основному, трансфераз) печінки, а також ензимів інших тканин (легень, нирок). Локалізуються ензими в ендоплазматичному ретикулумі або в гіалоплазмі клітин.

**Рекреція** – транспорт твердих частинок через клітинну мембрану: поєднує в собі фагоцитоз і екскрецію.

**Секреція** – це виведення з клітини розчинених речовин, що є однією з функцій клітини. Секретуватися можуть речовини різних розмірів: високомолекулярні (наприклад, гормони протеїнової природи) і низькомолекулярні (низькомолекулярні гормони, наприклад катехоламіни). Секреція речовин відбувається або у вигляді секреторних міхурців, або шляхом полегшеної дифузії чи активного транспорту.

**Синергізм** – підсилення біологічної відповіді при поєднанні дії ксенобіотиків порівняно з ефектами, що викликаються кожною речовиною окремо.

**Сульфатні кон'югати** – гетерогенний клас полярних, аніонних метаболітів, які добре розчинні у воді і є результатом взаємодії ендогенних і екзогенних речовин з сульфатною кислотою, з утворенням ефірів сульфату.

**Токсини** (*токсикант, токсична речовина*) (*toxins*) – будь-яка речовина, яка за певних умов й у певних дозах чи концентраціях призводить до порушень і розладів процесів життєдіяльності організму, виникнення отруєнь (інтоксикацій) чи будь-яких патологічних станів і смертельних наслідків. Токсини мають рослинне (фітотоксини), тваринне (зоотоксини), неорганічне природне (СО, NO, метали), органічне природне (поліциклічні ароматичні вуглеводні, органічні розчинники) та синтетичне (пестициди, лікарські препарати) походження.

**Токсичні метаболіти** – продукти біотрансформації, що володіють високою токсичністю.

**Токсичність** (від грец. *toxikon* – отрута) – це здатність речовини викликати порушення фізіологічних функцій організму, внаслідок чого виникають симптоми захворювання (інтоксикацій), а при важких ураженнях – загибель організму.

**Хромопротеїни** (від грец. *chroma* – фарба) – складні протеїни, що складаються з протеїна і зв'язаного з ним забарвленого непротеїнового компонента – простетичної групи. Розрізняють гемопротеїни (як простетичну групу містять гем), магнійпорфірини і флавопротеїни (містять похідні ізоалоксазину).

---

---

## ЛІТЕРАТУРА

1. Біохімія: підручник. / Л.І. Остапченко, Т.Р. Андрійчук, Ю.Д. Бабенюк та ін. – Київ: ВПЦ "Київський університет", 2012. – 796 с.
2. Вельчинська О. В. Токсикологічна хімія. Отруйні речовини та їх біотрансформація: навчальний посібник / О. В. Вельчинська, І. В. Ніженковська / 2-е вид., переробл. та доп. – К. : АДФУ-Україна, 2016. – 320 с.
3. Гонський Я.І. Біохімія людини. / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія. / Ю.І. Губський – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Деякі аспекти регуляції транскрипції гена глутатіон-S-трансферази P1-1 у плаценті людини / А. М. Солончак, О. П. Марценяк, Й. Жешовська-Вольни та ін. // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79, №4. – С. 67-75.
6. Компьютерное моделирование простран-ственной структуры цитохромов P-450: проблемы и перспективы / А. С. Иванов, А. А. Скворцов, А. А. Сеченых и др. // Биомед. химия. – 2003. – Т.49, №3. – С. 221-237.
7. Кржечковская В. В. Мембранносвязанный цитохром b<sub>5</sub>. Роль цитохрома b<sub>5</sub> в регуляции активности изоформ цитохрома P-450 / В. В. Кржечковская // Мембраны. – 2005. – Т.26, №2. – С. 10-22.
8. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб : Фолиант, 2004. – 720 с.
9. Марченко М. М. Біохімічна трансформація ксенобіотиків у організмі : монографія / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.
10. Пентюк О. О. Цитохром P-450E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, регуляція, роль у патології / О. О. Пентюк, С. О. Качула, О. Х. Герич // Укр. біохім журн. – 2004. – Т.76, №5. – С. 16-28.
11. Северин Е.С. Биохимия / Е.С. Северин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
12. Солончак А. М. Структура і функції глутатіон-S-трансферази P1-1 / А. М. Солончак, М. Ю. Оболенська // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т.81, №1. – С. 5-11.
13. Юрин В. М. Основы ксенобиологии / В. М. Юрин. – Минск : БГУ, 2001. – 233 с.
14. Armstrong C. T. Constructing manmade enzymes for oxygen activation / C. T. Armstrong, D. W. Watkins, J. L. R. Anderson // Dalton Trans. –

- 
- 
2013. – Vol. 42. – P. 3136-3150.
15. Bavishi K. Application of nanodisc technology for direct electrochemical investigation of plant cytochrome P450s and their NADPH P450 oxidoreductase / K. Bavishi, T. Laursen, K. L. Martinez // Scientific Repots. – 2016. – Vol. 6. – P. 29459-29469.
  16. Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments / E. Croom // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2012. – Vol. 112. P. 31-88.
  17. Iovdijová A. Potential risk of exposure to selected xenobiotic residues and their fate in the food chain-parti: classification of xenobiotics / A. Iovdijová, V. Bencko // Ann. Agric. Environ. Med. – 2010. – Vol. 17. P. 183-192.
  18. Jakoby W. B. Enzymatic Basis of Detoxication. / W. B. Jakoby. – Elsevier, 2012. – Vol. 1. – 415 p.
  19. Jakoby W. B. Enzymatic Basis of Detoxication. / W. B. Jakoby. – Elsevier, 2012. – Vol. 2. – 369 p.
  20. Klaassen C. D. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. / C. D. Klaassen, J. B. Watkins – New York : McGraw-Hill Companies, 2015. – 524 p.
  21. Simonsen U. The pharmacology of the cytochrome P450 epoxigenase/soluble epoxide hydrolase axis in the vasculature and cardiovascular Disease / U. Simonsen // Pharmacol. Rev. – 2014. – Vol. 66. – P. 1106-1140.
  22. Yamazaki H. Fifty years of cytochrome P450 research. / H. Yamazaki. – Berlin: Springer, 2014. – Режим доступа до книги: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-4-431-54992-5>
  23. Zhang M. Effects of membrane mimetics on cytochrome P450-cytochrome b<sub>5</sub> interactions characterized by NMR spectroscopy / M. Zhang, R. Huang, S.-C. Im et al. // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290, №20. – P. 12705-12718.

#### ІНТЕРНЕТ- РЕСУРСИ

- <http://humbio.ru/humbio/proteins/0011c44c.htm>  
<http://toxicology.narod.ru/book5.html>  
[http://window.edu.ru/window\\_catalog/](http://window.edu.ru/window_catalog/)  
[http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2001/01\\_3\\_3.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_3_3.htm)  
[http://yanko.lib.ru/books/biolog/nagl\\_biochem/310.htm](http://yanko.lib.ru/books/biolog/nagl_biochem/310.htm)  
<http://www.edhayes.com/CYP450-2.html>  
<http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/cyp3a4.doc>  
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cytochrome-p450-oxidoreductase-deficiency#genes>  
<https://en.wikipedia.org>

---

---

## АЛФАВІТНИЙ ПОКАЖЧИК

### А

Аденозин 51  
S-Аденозинметіонін 309, 325  
Аденозинфосфосульфат 145  
Азобензол 249  
Азоредуктаза 124, 163  
Алкогольдегідрогеназа 124,  
163, 188-190, 197  
Алкогольсульфотрансфераза  
323  
Аллоксантин 184  
Аллопуринол 184  
Альдегіддегідрогеназа 124,  
163, 190-193  
Альдегідоксидаза 124, 163,  
186-188  
Амідаза 163, 207, 213  
Амінопентаналь 177  
Амфетамін 246  
Анілін 34, 248, 249, 312, 316  
Анілін-глюкуронід 316  
Антидот 140  
Арахідонова кислота 261-263  
Ареноксид 98  
Арилалкін-N-ацетилтранс-  
фераза 333  
Аридіалкілфосфатаза 209  
Афлатоксин В 243  
2-Ацетамінофлуорен 245  
Ацетил-КоА 309, 331  
N-Ацетилтрансфераза 124,  
308, 309, 331-338

### Б

Бензальдегід 176  
Бензантрацен 98  
Бензоат 176

Бензойна кислота 15, 18, 353  
Бензол 18, 19, 34, 119  
Білірубін 312  
Бутирилхоліністераза 209

### В

Вітамін D<sub>3</sub> 25-гідроксилаза  
259, 260

### Г

18-Гідроксиейкозатетраєнова  
кислота 261-263  
1 $\alpha$ -Гідроксилаза 253  
24-Гідроксилаза 258  
25-Гідроксивітамін D-24-  
гідроксилаза 253  
25-Гідроксивітамін D<sub>3</sub> 251  
25-Гідроксилаза 254  
25ОНD<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Гідроксилаза 254  
25ОНD<sub>3</sub>-24-Гідроксилаза 254  
D-1 $\alpha$ -Гідроксилаза 251  
N-Гідроксиариламін 320  
N-Гідроксилювання 245  
N-Глюкуроніди 312  
S-Глюкуроніди 312  
UDP-Глюкоза 309  
UDP-Глюкозопірофосфорилаза  
314  
UDP-Глюкозотрансфераза 309  
UDP-Глюкуронат 309, 313  
UDP-Глюкуронілтрансфераза  
124, 308, 309, 317, 318  
 $\beta$ -Глюкуронідаза 196, 315  
Галова кислота 327  
Гексабарбітал 243  
Гексан 232, 242  
Гексанал 232

- 
- 
- Гідразин 49  
Гіпоксантин 184  
Гіпурова кислота 16, 17, 352  
Гістамін-N-метилтрансфераза 329  
Гліцин 310, 351-354  
Гліцинамід 178  
Гліцинтрансфераза 310  
Глутамін 310, 351  
Глутатіон 310, 340, 341  
Глутатіон-S-трансфераза 124, 308, 310, 339, 342-350  
Глюкуронат 311  
О-Глюкуроніди 312  
Р-Глікопротеїн 358
- Д**  
1 $\alpha$ ,25-Дигідроксивітамін D3 251, 252  
2,4-Динітро-1-глутатіонбензен 339  
2,6-Динітротолуол 128, 129  
DT-Діафораза 195, 200, 202  
N,N-Диметил-4-аміноазобензен 21  
N-Деалкілування 237, 238  
S-Деалкілування 239  
Дапсон 334  
Дегалогенування 95  
Десульфування 246  
Діаміноксидаза 124, 163, 176  
Диброметан 119, 349  
Дигідропіримідиндегідрогеназа 202, 203  
Диметиланілін 232, 245  
Диметоат 237  
Дисульфідредуктаза 124, 163  
Дифузія полегшена 77-80  
Дифузія проста 75-77
- Діоксид нітрогену 41  
О-Деалкілування 238
- Е**  
14-Епоксиейкозатрієнова кислота 261-263  
2-Етилпірогалол 327  
Екскреція 100  
Елімінація 99  
Ендосома 86  
Епоксидгідролаза 124, 163  
Естераза 124, 163, 207-210  
Естрогенсульфотрансфераза 323  
Етиленгліколь 34  
Етоксихлор 239  
Ефедрин 22
- Ж**  
Жовчеві кислоти 250
- І**  
Ізоніазид 334  
Іонотропні рецептори 53  
Іприт 51, 247
- К**  
Кадаверин 177  
Кадмій 42  
Кальбіндин 252  
Кальцітросева кислота 251, 252  
Карбоксилестераза 209, 211, 219  
Карбонілредуктаза 124, 163, 197  
Катехіни 32  
Катехол-О-метилтрансфераза 328, 329  
Кліренс 101  
Конексони 90



---

---

Корична кислота 17  
Кофеїн 32  
Ксантин 184, 185  
Ксандиндегідрогеназа 182  
Ксантинооксидаза 124, 163  
Ксенобіологія 14  
Ксенобіотик 31  
Ксенобіохімія 14  
Кумарол 242

### Л

Левоміцетин 105

### М

Мембранотоксиканти 52  
Мешіридин 326  
Меркурій 43  
Метаботропні рецептори 53  
S-Метилтіобензтіазол 239  
Метилтіофенол 328  
Метилтрансфераза 124, 309,  
326-330  
S-Метилцистеїн 239  
Мілацемід 178  
Мікросоми 123, 124  
Молібденогідроксилаза 181,  
182  
Моноамінооксидаза 124, 163  
Монооксид карбону 40

### Н

Нафталін 240  
Нафталінепоксид 240  
Нікотин 326  
Нікотинамід-N-метилтранс-  
фераза 329  
Нітрати 32  
Нітрити 32  
p-Нітроанізол 238

Нітробензол 248  
Нітроредуктаза 124, 163, 196  
p-Нітрофенол 238  
Новобіцин 40  
Нормепіридин 326

### О

N-Окиснення 244  
S-Окиснення 246  
Оксеноїдний комплекс 233, 235  
Оксид нітрогену 41  
Оксид сульфору 41, 42  
Оксикомплекс 233  
3-Оксипіридин 241  
Орнітин 310  
Остеокальцин 252  
Остеопонтин 252

### П

Паракват 34  
Параоксон 247  
Параоксоназа 209  
Паратиреоїдний гормон 256  
Паратіон 247  
Пеніцилін 40  
Пептидаза 124, 163, 213  
Пероксидаза 166  
Пероксикомплекс 233, 380  
Піноцитоз 87  
Піридоксаль 49  
Піридоксальгідрозон 49  
Пірогалол 327  
Плюмбум 42, 43  
Поліхлорфенілі 45  
Пронтосил 194  
Пропранонол 177  
Простагландинсинтаза 124  
Псевдохолінестераза 209, 210

- 
- 
- Р**  
Х-Рецептор ретиноєвої кислоти 252
- С**  
Сечова кислота 184  
Стрептоміцин 40  
Сульфаметазин 333  
Сульфітоксидаза 182  
Сульфоксидредуктаза 124, 163  
Сульфотрансфераза 124, 308, 309, 322, 323
- Т**  
Тамоксифенова кислота 186  
Тамоксифеновий альдегід 186  
Таурин 310, 351  
Тетрациклін 40  
Тирозинсульфотрансфераза 323  
Тіоетер-S-метилтрансфераза 330  
Тіолметилтрансфераза 330  
Тіолові отрути 48  
Тіопуринметилтрансфераза 330  
Тіофенол 312, 317  
Токсини 35  
Трансцитоз 89  
Триметилацетофенон-імін 245
- У**  
Уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкуронат 313
- Ф**  
Фагоцитоз 86  
Фенілетилдіазен 176  
Фенелзин 176  
Фенол 19, 119
- Фенол-О-метилтрансфераза 328  
Ферредоксин 145, 223, 254, 256  
Ферредоксин-редуктаза 223, 254, 256  
Фільтрація 80, 81, 101  
Флавінмонооксигеназа 124, 167  
Фосген 34  
3'-Фосфаденозин-5'-фосфосульфат 309, 320  
Фосфорорганічні пестициди 45  
Фталазін 183  
Фталазінон 183
- Х**  
Хелатні сполуки 136, 137  
Хіноноксидоредуктаза 195, 200  
Хінонредуктаза 163  
Хлорамфенікол 194  
1-Хлор-2,4-динітробензол 339  
Хлорорганічні пестициди 45  
Хлорпромазин 246  
Холестерол 250
- Ц**  
NADH-Цитохром  $b_5$ -редуктаза 220, 221  
NADPH-Цитохром P450-редуктаза 200, 220-223, 267  
Циклогексан 240  
Циклогексанол 240  
Цистеїн 310  
Цитохром  $b_5$  220, 221, 228, 264  
Цитохром P450 124, 163, 220, 221  
Цитохром P450-залежна оксидаза 165
- Щ**  
Щавлева кислота 34

---

---

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b>	3
<b>ВСТУП</b>	6
<b>РОЗДІЛ 1. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ КСЕНОБІОХІМІЇ</b>	9
<b>РОЗДІЛ 2. МЕХАНІЗМИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ</b>	26
2.1. Класифікація ксенобіотиків. Поняття про токсичність	30
2.2. Механізми токсичної дії ксенобіотиків	37
2.3. Вплив ксенобіотиків на структурні елементи клітин	45
2.4. Механізми впливу ксенобіотиків на неспецифічну резистентність організму й імунну систему	53
<b>РОЗДІЛ 3. ШЛЯХИ НАДХОДЖЕННЯ КСЕНОБІОТИКІВ У ОРГАНІЗМ ТА ЇХ ВИВЕДЕННЯ</b>	60
3.1. Потрапляння ксенобіотиків у організм та їх розподіл між органами	66
3.2. Механізми транспорту ксенобіотиків через біологічні мембрани	71
3.3. Метаболізм ксенобіотиків у організмі	91
3.4. Виведення ксенобіотиків та їх метаболітів з організму	98
<b>РОЗДІЛ 4. КЛІТИННА СИСТЕМА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ</b>	109
4.1. Концепція першої та другої фаз метаболізму ксенобіотиків	114
4.2. Локалізація процесів біотрансформації ксенобіотиків	119
4.3. Детоксикація ксенобіотиків ензимами кишкової мікрофлори	124
4.4. Механізм дії та біотрансформація неорганічних ксенобіотиків	128
<b>РОЗДІЛ 5. ПЕРША ФАЗА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ</b>	155
5.1. Характеристика ензимів першої фази клітинної системи біотрансформації	162
5.2. Структурно-функціональна характеристика компонентів монооксигеназної системи	219
5.3. Механізми реакцій гідроксилювання в ланцюгу окиснення NADPH	231
5.4. Роль цитохрому b <sub>5</sub> у регулюванні активності цитохрому P450	263
5.5. Індукція ізоформ цитохрому P450	271

<b>РОЗДІЛ 6. ДРУГА ФАЗА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ</b>	296
6.1. Загальна характеристика ензимів другої фази клітинної системи біотрансформації	307
6.2. Глюкуронування ксенобіотиків	310
6.3. Сульфатування ксенобіотиків	318
6.4. Метилування ксенобіотиків	323
6.5. Ацетилювання ксенобіотиків	330
6.6. Кон'югація з глутатионом	338
6.7. Кон'югація з амінокислотами	350
6.8. Взаємозв'язок процесів першої та другої фаз біотрансформації ксенобіотиків	356
<b>Відповіді до тестових завдань</b>	375
<b>Додатки</b>	380
<b>Словник термінів</b>	383
<b>Література</b>	389
<b>Алфавітний покажчик</b>	391

## CONTENTS

<b>FOREWORD</b>	3
<b>INTRODUCTION</b>	6
<b>CHAPTER 1. XENOBIOCHEMISTRY BACKGROUND</b>	9
<b>CHAPTER 2. XENOBIOTICS'S EFFECT</b>	26
2.1. Classification of xenobiotics. The concept of toxicity	30
2.2. Mechanisms of toxic effect of xenobiotics	37
2.3. Influence of xenobiotics on structural elements of cells	45
2.4. Mechanisms of the influence of xenobiotics on nonspecific resistance of the body and the immune system	53
<b>CHAPTER 3. WAYS OF GETTING XENOBIOTICS INTO THE BODY AND WAYS OF THEIR REMOVING</b>	60
3.1. Entry of xenobiotics into the body and their distribution among organs	66
3.2. Mechanisms of transport of xenobiotics through biological membranes	71
3.3. Metabolism of xenobiotics in the body	91

3.4. Excretion of xenobiotics and their metabolites	98
<b>CHAPTER 4. CELLULAR SYSTEM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION</b>	109
4.1. The concept of the first and second phases of the metabolism of xenobiotics	114
4.2. Localization of biotransformation processes of xenobiotics	119
4.3. Detoxification of xenobiotics with enzymes of gut microflora	124
4.4. Mechanism of inorganic xenobiotics' effect and their biotransformation	128
<b>CHAPTER 5. FIRST PHASE OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION</b>	155
5.1. Characterization of the enzymes of the first phase of the biotransformation cell system	162
5.2. Structural and functional characteristics of the components of the monooxygenase system	219
5.3. Mechanisms of hydroxylation reactions in the oxidation chain NADPH	231
5.4. The role of cytochrome b <sub>5</sub> in the regulation of cytochrome P450 activity	263
5.5. Induction of cytochrome P450 isoforms	271
<b>CHAPTER 6. SECOND PHASE OF XENOBIOTICS METABOLISM</b>	296
6.1. General characteristics of the enzymes of the second phase of the cellular biotransformation system	307
6.2. Glucuronation of xenobiotics	310
6.3. Sulphation of xenobiotics	318
6.4. Methylation of xenobiotics	323
6.5. Acetylation of xenobiotics	330
6.6. Conjugation with glutathione	338
6.7. Conjugation with amino acids	350
6.8. Interrelation between the processes of phases I and II of xenobiotics biotransformation	356
<b>Answers to test tasks</b>	375
<b>Appendix</b>	380
<b>Glossary</b>	383
<b>References</b>	389
<b>Index</b>	391



---

---

### ***Відомості про авторів***

**Марченко Михайло Маркович**, доктор біологічних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, директор Інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Лауреат премії імені О. В. Палладіна НАН України, академік Академії наук Вищої школи України.

**Кеца Оксана Віталіївна**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри біохімії та біотехнології Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Лауреат премії імені О. В. Палладіна НАН України.

**Великий Микола Миколайович**, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біохімії вітамінів та коензимів Інституту біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Лауреат премії імені О. В. Палладіна НАН України, академік Академії наук Вищої школи України.

**Остапченко Людмила Іванівна**, доктор біологічних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Лауреат премії імені О. В. Палладіна НАН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки.

---

---

Навчальне видання

*Марченко Михайло Маркович,  
Кеца Оксана Віталіївна,  
Великий Микола Миколайович,  
Остапченко Людмила Іванівна*

## **ОСНОВИ КСЕНОБІОХІМІЇ**

*Підручник*

Відповідальний за випуск *М.М. Марченко*  
Літературний редактор *О.В. Колодій*