

ЕСТЕСТВЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-

биологического агентства, Россия, г. Санкт-Петербург

188 663, Ленинградская область, Всеволожский район,

Г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корп. №93

e-mail: grech@fmbamail.ru

Резюме: Представлены современные сведения о многоуровневой системе детоксикации ксенобиотиков, включающей внешние и внутренние барьеры, ферменты биотрансформации, транспортную, антиоксидантную и иммунную системы, экскреторные органы. Показана роль генетического полиморфизма в регулировании процессов биотрансформации и иммунной защиты от вредных внутренних и внешних факторов. Обосновано значение рационального питания в обеспечении гомеостаза организма.

Ключевые слова: химические вещества, организм, детоксикация, биотрансформация, иммунная система, генотип, лечебно-профилактическое питание.

THE NATURAL PROCESSES OF DETOXIFICATION OF CHEMICALS, POLLUTANTS OF HUMAN HABITAT

Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A.

*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical
Biological Agency, Saint Petersburg*

Abstract: Presents current information on the multi-level system of detoxification of xenobiotics, including external and internal barriers, biotransformation enzymes, transport, antioxidant and immune system, excretory organs. The role of genetic polymorphisms in biotransformation processes and regulation of immune protection against harmful internal and external factors. Justified by the value of a balanced diet to ensure homeostasis.

Key words: chemicals, the body, detoxification, biotransformation, the immune system, genotype, preventive nutrition.

Введение

Состояние здоровья – это динамический процесс приспособления (или дезадаптации) человека к условиям жизни. На состояние здоровья людей действует

большое количество причин, которые можно разделить на две группы: внутренние и внешние.

К естественным внутренним факторам, определяющим состояние здоровья, относятся пол, возраст, его самооценка, морфизм генов [14, 16, 19, 21, 28, 34]. К внешним неблагоприятным воздействиям относятся образ жизни, природные и антропогенные факторы [6, 11, 16, 19, 28, 29, 31, 35]. Из последних в течение более столетия актуальна проблема сохранения здоровья при воздействии химического фактора, наиболее разнообразного и не всегда предсказуемого.

В настоящее время назрела необходимость и появилась методическая база оценки влияния опасных химических веществ и других ксенобиотиков на состояние здоровья контактирующих с ними людей не только с позиции обнаружения и изучения их токсических эффектов, но и оценки различных звеньев многоуровневой системы обезвреживания ксенобиотиков в организме, а также детоксикационной роли пищевых продуктов.

Цель состоит в анализе и обобщении литературных данных о влиянии генетически обусловленных механизмов системы детоксикации ксенобиотиков на состояние здоровья людей для разработки мер его сохранения при воздействии химического фактора.

Результаты

При поступлении чужеродных веществ в организм детоксикация (обезвреживание) токсичных веществ экзогенного и эндогенного происхождения является важнейшим механизмом поддержания химической резистентности [13, 16]. Начиная с внешних и внутренних барьеров, она осуществляется мощными системами биотрансформации (метаболизма), антиоксидантной и иммунологической защиты, а также экскреторными органами и транспортерами ксенобиотиков при регуляции комплексом генов.

Системы барьеров, биотрансформации и транспорта ксенобиотиков предназначены для предотвращения их проникновения в организм (в системный кровоток, органы и ткани), ослабления биологической активности, а также снижения липофильности и повышение гидрофильности, направленных на «облегчение» выведения их из организма [3, 14, 16].

Различают внешние и внутренние барьеры [3, 16]. Внешними барьерами являются органы дыхания, пищеварения, кожа, слизистые оболочки рта, носа, глаз, половых органов и почки; внутренними – кровь и ее компоненты, лимфа, гистогематические и специализированные барьеры. Барьерные функции меняются в зависимости от возраста, пола, нервных, гуморальных и гормональных взаимоотношений в организме, тонуса

вегетативной нервной системы, многочисленных внешних (химический и физические факторы) и внутренних воздействий.

Преодолев барьерные структуры ксенобиотики подвергаются биотрансформации (метаболизму), катализируемой с помощью специальных ферментных систем барьерных органов, для подготовки чужеродного агента к выведению из организма [16]. Ферментативная система метаболизма ксенобиотиков является универсальной структурой для поддержания внутреннего баланса, способствующего сохранению здоровья человека. В её функционировании участвуют уникальные по своим свойствам семейства ферментов с различной субстратной специфичностью.

Биотрансформация включает две фазы: 1) метаболические реакции превращения эндогенных и экзогенных веществ с помощью микросомальных ферментов в более полярные метаболиты (окисление, восстановление, гидролиз, протекающие с затратой необходимой для этого энергии) и 2) реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Эти реакции направлены на образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами.

В реакциях 1-й фазы биотрансформации участвуют оксидазы смешанной функции: семейства изоформ цитохрома P450 и других суперсемейств энзимов: флавинсодержащие монооксигеназы, простогландинсинтетазы – гидропероксидазы и другие пероксидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, флавопротеинредуктазы, эпоксидгидролазы, эстеразы и амидазы [16, 15, 42].

Ко 2-й фазе биотрансформации ксенобиотиков относятся реакции глюкуронидации, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, конъюгации с глутатионом (синтез меркаптуровой кислоты) и с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота. Кофакторы этих реакций реагируют с функциональными ферментами первой фазы, за исключением метилирования и ацетилирования. В результате этого биосинтеза молекула становится полярной и поэтому легковыделяемой из организма.

Основными ферментами 1-й фазы биотрансформации является большое семейство цитохрома P450 (CYP). В настоящее время практически для всех членов суперсемейства цитохрома P450 известны специфические субстраты, что позволяет использовать их для выявления той или иной формы цитохрома P450. Ферменты первой фазы детоксикации (изоформы цитохрома P450), а именно изоформы цитохрома P450 семейств CYP1, CYP2,

CYP3, CYP4 осуществляют специфическую биотрансформацию ксенобиотиков. Наиболее важными ферментами метаболизма канцерогенов являются представители семейства CYP 1 и CYP 2. Прямое отношение к метаболизму ксенобиотиков имеют шесть цитохромов P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) [14, 42]. Из микросомальных ферментов эпоксидгидролаза (EPXH1) обеспечивает детоксикацию высокоактивных эпоксидов, накапливающихся при деятельности предшествующих ферментов [6].

В 1-й фазе кроме микросомальной системы в метаболизме (окисление, восстановление, гидролиз) некоторых токсических веществ также участвуют ферментные системы немикросомального происхождения (алкогольдегидрогеназа, моно- и диаминооксидазы, цитозольная эпоксигидролаза, бутирилхолинэстераза, параоксоназа, ксантинооксидаза и др.), содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек, легких и других органов [16, 25, 37].

После превращений 1-й фазы биотрансформации метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков и выделяться в виде конъюгатов.

Ферменты 2-й фазы биотрансформации (УДФ-глюкоронилтрансфераза, глутатион-Э-трансфераза, глутатион-Б-редуктаза, сульфотрансфераза, N-ацетилтрансфераза, N-ацетилтрансфераза, хинон-редуктаза и др.) осуществляют окончательную детоксикацию ксенобиотиков и приводят к значительному увеличению их гидрофильности для дальнейшей экскреции из организма.

К соединениям, подвергающимся глюкуронированию, относят простые и сложные эфиры; соединения, содержащие карбоксильные, карбомильные, тиольные и карбонильные группы, а также нитрогруппы.

Многие ксенобиотики (спирты, фенолы и др.), после реакции О-глюкуронидации подвергаются и сульфатной конъюгации [4, 16].

Конъюгации с глутатионом (GST) подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой: эпоксиды, ареноксиды, гидроксилламины (некоторые из них обладают канцерогенным действием), бенз(а)пирен и др. [14].

К группе ферментов 2-й фазы биотрансформации относятся N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), осуществляющие N- и О-ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов и гидразинов, к которым относятся многие канцерогены [16, 36].

В настоящее время выделяют третью фазу биотрансформации: так называемую фазу эвакуации, в которой основную роль отводят специфическим транспортным системам – белкам (Р-гликопротеинам – Р-рр), участвующим в регуляции абсорбции, распределении и экскреции ксенобиотиков (в желчь, кровь) [13, 14, 16]. Р-рр удаляют ксенобиотики из клеточной мембраны и цитоплазмы [13], препятствуют всасыванию ксенобиотиков в кишечнике. Индукция транспортёров может приводить к различным изменениям (преимущественно к повышению) концентрации химического вещества в плазме крови, в зависимости от функций данного транспортёра. При этом один и тот же индуктор может повышать активность фермента или транспортёра у различных индивидуумов в 15-100 раз. Транспортёры органических анионов и катионов осуществляют выведение гидрофильных ксенобиотиков и их метаболитов печенью в желчь и почками в мочу [14].

На активность и скорость синтеза энзимов первой и второй фаз биотрансформации оказывают влияние многие факторы: генетика, пол, возраст, конституция, питание, курение, алкоголь, болезни, прием лекарственных средств, в условиях эксперимента – вид животного [13, 16]. Эти факторы определяют индивидуальные эффекты (например, ферментов Р450) при взаимодействии с ксенобиотиками у конкретных лиц.

Одним из важнейших свойств системы метаболизма является индукция – активация транскрипции гена, кодирующего соответствующий энзим, в присутствии субстрата. Индукция ферментов биотрансформации ведёт к ускорению биотрансформации ксенобиотика. В настоящее время описано более 250 химических соединений, вызывающих индукцию микросомальных ферментов.

Индукторы монооксигеназных систем разделяются на два класса. Представители первого класса (инсектициды, этанол и др.) вызывают выраженную пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах и увеличение активности цитохрома Р450. Стимуляция метаболизма, вызываемая индукторами второго класса (ПАУ: ТХДД, 3-метилхолантрен, бенз(а)пирен и др. [16], не сопровождается пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, но при этом существенно возрастает активность кроме цитохрома Р450 и УДФГ-трансферазы, гидроксилаз.

Усиление метаболизма большинства ксенобиотиков приводит к снижению токсичности. Вместе с тем токсичность другого типа веществ под воздействием индукторов существенно возрастает. Например, усиливается токсичность четыреххлористого углерода, бромбензола, иприта и т.д.

Ряд ксенобиотиков может ингибировать активность ферментов биотрансформации и транспортёров ксенобиотиков [14, 16]. Причём при снижении активности ферментов метаболизма возможно развитие побочных эффектов, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме. Ингибирование транспортёров, как и их индукция, может приводить к различным изменениям (преимущественно к повышению) концентрации ксенобиотиков в плазме крови в зависимости от функций данного транспортёра.

Имеются химические вещества, способные ингибировать как ферменты 1-й фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома Р-450) и 2-й фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза и др.), так и транспортёры.

Биологическими последствиями биотрансформации ксенобиотиков могут быть: ослабление или полная потеря биологической активности токсикантов (ФОВ, синильная кислота); изменение биологической активности: исходное вещество и продукты его метаболизма в достаточной степени токсичны, но действуют на различные биомишени (метанол, дихлоэтан и т.д.); усиление токсичности или появление новых свойств (иприт, фторэтанол, бенз(а)пирен и др.).

Процесс увеличения активности токсиканта в ходе его метаболизма называется биоактивацией. Биоактивация, как правило, осуществляется в процессе 1-й фазы метаболизма (образование промежуточных продуктов метаболизма, часто обладающих высокой реакционной способностью). В ходе 2-й фазы метаболизма биологическая активность продукта превращения обычно существенно снижается. Риск развития патологии или генотоксических эффектов наибольший при высокой активности 1-й фазы и низкой активности 2-й фазы биотрансформации [1].

Отмечено влияние процессов биотрансформации ксенобиотиков на иммунную и антиоксидантную системы [11, 16, 22], нарушения взаимодействия которых играют важную роль в формировании токсических эффектов.

В результате метаболизма токсикантов зачастую развивается оксидантный стресс. Для обеспечения максимальной защиты от окислительного стресса клетки имеют хорошо развитую антиоксидантную систему (АОС), которая содержит разные низко- и высокомолекулярные соединения, способные «перехватывать» свободные радикалы или нейтрализовать источник их возникновения [4, 20].

В целостном организме системы генерации свободных радикалов и антирадикальной, антиоксидантной защиты находятся в динамическом равновесии [20]. Нарушение этого взаимодействия при поступлении ксенобиотиков в организм нередко

приводит к дестабилизации биологических мембран, активации процессов липопероксидации, расстройствам гемостаза, системы комплемента, оксигенации и трофики тканей т.д.

Обобщенные сведения о многогранных сложных процессах защиты организма иммунной системой от патогенов, об общих их закономерностях представлены в ряде работ Забродского П.Ф., Хаитова Р.М., Ярилина А.А. и других видных отечественных ученых [11, 12, 39], однако особенности иммунного ответа и влияние конкретных химических соединений на регуляторные, эффекторные и другие звенья иммунитета и их взаимосвязь с другими детоксикационными механизмами находятся в стадии изучения.

Общеизвестно, что иммунная защита является универсальной практически против всех возможных соединений; включает неспецифический (врожденный) и специфический (адаптивный – клеточный и гуморальный) типы иммунитета человека от экзогенных и эндогенных чужеродных агентов [12, 30, 39]. До недавнего времени неспецифический и специфический иммунитет рассматривались как две независимые системы. Однако установлено, что неспецифическая и специфическая иммунные системы находятся в постоянном взаимодействии и регулировании одна другую. Недавно открыты промежуточные (специализированные) иммунные клетки, обладающие функциями, характерными и для неспецифического (врожденного), и для специфического (адаптивного) иммунитета.

Иммунная защита организма осуществляется под контролем нервной и эндокринной систем, представляющих целостную регуляторноуправленческую метасистему, обладающих перекрестной чувствительностью к влияниям гормонов, иммуно- и нейромедиаторов, олигопептидов и других факторов эндогенной природы, секретируемых клетками эндотелия сосудов и сосудистого микроокружения [14]. Полипептидные межклеточные медиаторы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками являются цитокины, которые участвуют в межклеточных коммуникациях при иммунном ответе (пролиферация, дифференцировка лимфоцитов), в гемопоэзе, развитии воспаления и апоптоза, лишены специфичности в отношении антигенов [8, 11, 12, 24, 39]. Цитокины обеспечивают согласованность взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем, как в норме, так и при патологии, развившейся вследствие вредного воздействия разнообразных факторов. К цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины, трансформирующие ростовые факторы; тимозины, фактор некроза опухоли (ФНО – $\text{TNF-}\alpha$) и другие медиаторы.

Цитокины долго не циркулируют по кровеносной системе, оказывают местное воздействие на ближайшие клетки-мишени.

Распознавание чужеродных антигенов (ксенобиотиков, преимущественно являющихся гаптенами) происходит благодаря наличию в организме разнообразия иммунокомпетентных клеток и гуморальных компонентов системы врожденного и адаптивного иммунитета, а также комплекса генов МНС классов I и II [11, 12, 39]. На собственные антигены вырабатывается иммунная толерантность. При поражении организма токсикантами собственные ткани и другие компоненты могут восприниматься как аутоантигены, на которые развивается аутоиммунный ответ, сопровождающийся оксидантным стрессом.

Неспецифические реакции организма на чужеродный агент формируют неспецифический иммунитет двух типов: клеточный и гуморальный [11, 12]. К факторам клеточного неспецифического иммунитета относят фагоциты и клетки-киллеры, гуморального – лизоцим, интерферон, систему комплемента. Роль моноцитарно-фагоцитарной системы (эндотелиоциты, эпителиоциты, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки) в детоксикации ксенобиотиков заключается в их распознавании, поглощении и метаболизме.

Клетки-киллеры делятся на несколько типов: естественные киллерные (ЕК-клетки или НК-клетки), просто киллерные (К-клетки) и лимфокинактивированные киллерные (ЛАК-клетки). Общей их особенностью является способность разрушать клетки-мишени, покрытые малыми количествами IgG-антител. НК-клетки являются продуцентами ИФН- γ и других медиаторов межклеточных взаимодействий, влияя как на врожденный, так и на адаптивный (специфический) иммунный ответ. В процессе фагоцитоза в фагоцитирующих лейкоцитах усиливаются поглощение кислорода и образование активных радикалов. Из иммуотропных эффектов ксенобиотиков, как правило, наблюдается угнетение функции моноцитарно-фагоцитарной системы.

В иммунном ответе участвуют промежуточные (специализированные) клетки (NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки), а также В1-клетки (CD19⁺ CD5⁺), которые отвечают на Т независимые антигены.

Специфическая иммунная система – это совокупность особых лимфоидных клеток: Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Специфический иммунный ответ условно подразделяется на клеточный и гуморальный.

Под клеточным иммунным ответом подразумевают способность иммунных клеток (Т-лимфоцитов) распознавать специфический антиген. Он включает цитотоксический эффект (цитотоксические лимфоциты -ЦТЛ) и гиперчувствительность замедленного типа (лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа).

Т-лимфоциты – это сложная по составу группа клеток, которая происходит от полипотентной стволовой клетки костного мозга, а созревает и дифференцируется в тимусе из предшественников. На их долю приходится около 75% всей лимфоидной популяции.

Т-лимфоциты функционально подразделяются на субпопуляции иммунорегуляторов и эффекторов [10-12, 45].

Задачу регуляции иммунного ответа выполняют Т-хелперы. Выделяют 2 основные субпопуляции Т-хелперов (в зависимости от того, какой набор цитокинов они продуцируют) – Th1, участвующие в Т-клеточном иммунном ответе и Th2 – в В-клеточном иммунитете. Предшественниками Th1- и Th2-лимфоцитов являются Th0. В зависимости от вида антигена Th1 и Th2 участвуют в переключении сигнала на клеточное или гуморальное звено иммунитета, в усилении пролиферации или CD8-, или CD20-лимфоцитов.

В последние годы обнаружены такие субпопуляции регуляторных клеток, как: Treg, Th17, T9, Т-регуляторы Tr1, Th3, Tfh и др. [10, 12, 45]. Treg-клетки представлены несколькими субпопуляциями Т-клеток, состоящими из естественных CD4CD25 FOXP3⁺ (nTreg) и индуцированных регуляторных клеток (iTreg) [10, 12, 15].

Т-хелперы, как и ЦТЛ, распознают не сам антиген, а в комплексе его с антигенами МНС. На мембране антиген-презентирующей клетки Т-хелперы взаимодействуют с МНС II класса, а на мембране соматической клетки цитотоксические лимфоциты распознают антиген в совокупности с МНС I класса.

Th1 – дифференцированная субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов, специализирующаяся на продукции гамма-интерферона (гамма-ИНФ – IFN- γ), ИЛ2 и опухольнекротизирующего фактора (ФНО – TNF α и TNF γ), а также ИЛ12, лимфотоксин [12]. Указанные цитокины активируют макрофаги, ЕК-клетки, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, обеспечивая преимущественное развитие клеточного иммунного ответа, в том числе, при внутриклеточной инфекции.. Субпопуляция Th1 осуществляет регуляцию многих реакций клеточного иммунитета, включая ГЗТ и активацию ЦТЛ, стимулируют продукцию В-лимфоцитами опсонизирующих антител класса IgG, запускающих каскад активации комплемента, также

участвует в синтезе IgM и IgG2a. Развитие избыточного воспаления с последующим повреждением тканей напрямую связано с активностью Th1-субпопуляции.

Th2 участвуют в синтезе IgG, IgA, IgD, IgE. Продуцируют ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ10 и ИЛ13, которые отвечают за развитие гуморального ответа). Кроме того, ИЛ10 обладает ингибирующим эффектом по отношению к Th1. Стимуляцию дифференцировки Th2 класса могут вызывать $CD4^+NK1.1^+$ -Т-лимфоциты, которые активизируются небелковыми антигенами, представленными CD1, и секретируют IL-4.

На этапах индукции активности Th1- и Th2-лимфоцитов, стимулирующих продукцию цитокинов, источниками TNF- γ и ИЛ4 могут быть естественные киллеры и тучные клетки (ТК). Взаимоотношения между моноцитами/макрофагами и Th1 реализуются через ИЛ12 и IFN- γ . Увеличение доли CD8-клеток вызывает синтез ИЛ2 и IFN- α .

Адаптивные (индуцированные) iTreg клетки включают регуляторные Т-клетки типа 1 (Tr1-клетки) и Т-хелперные клетки типа 3 (Tr2 или Th3). Все эти клетки происходят из CD4 Т-лимфоцитов. [12, 45]. К группе iTreg клеток помимо Tr1-клеток и Th3-клеток, экспрессирующих корецептор $CD4^+$, относят еще и $CD8^+$ регуляторные Т-клетки, такие как $CD8^+CD28^-$ -клетки, $CD8^+CD122^+$, $CD8^+CD25^+FOXP3^+$ [48, 49].

Tr1-клетки (CD4) контролируют развитие аутоиммунных процессов, регулируют активацию наивных клеток и Т-клеток памяти, функции DC и развитие иммунного ответа на различные патогены, аллоантигены, принимают участие в процессе опухолевого роста [40, 45]. Супрессорные свойства Tr1-клеток связаны в основном со способностью к секреции IL10, поскольку их функции могут быть нарушены использованием анти-IL10 моноклональными антителами (мАТ) [15, 40].

Th3 (Tr2) относятся к индуцибельным регуляторным Т-клеткам, но в отличие от Tr1-клеток, Th3-клетки (CD4) в большом количестве секретируют TGF β и в малом – IL10. Они подавляют развитие аутоиммунных заболеваний и других избыточных иммунных процессов, участвуют в формировании толерантности. Th3-клетки ингибируют пролиферацию и секрецию цитокинов клетками Th1, а также активацию как Th1, так и Th2. Функции Th3-клеток связаны с секрецией TGF β и могут быть нарушены анти-TGF β , мАТ [40].

Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в иммунной системе благодаря уникальной способности контролировать иммунный ответ, они предупреждают аутоиммунные заболевания, аллергию, реакцию отторжения трансплантата, поддерживают пищевую и трансплацентарную толерантность [12, 40, 45, 46]; могут

подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции широкого круга иммунокомпетентных клеток, включая $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки, натуральные киллерные (NK) и натуральные киллерные Т (NKT)-клетки, В-клетки и антигенпрезентирующие клетки (APC) *in vitro* и *in vivo* [45, 46].

Гуморальный иммунный ответ – это функция В-клеток, трансформирующихся в плазмocyты, продуцирующие антитела [11, 12, 39]. Различают два основных типа В-лимфоцитов: В1 и В2, которые участвуют соответственно в Т-независимом и Т-зависимом антителообразовании.

В1-лимфоциты ($CD19^+$ $CD5^+$) участвуют в Т-независимом антителообразовании [27]. В отличие от обычных В-лимфоцитов (В2), при синтезе антител В1-лимфоциты не нуждаются в помощи Т-клеток, продуцируют антитела только класса Ig M. Не образуют В-клеток памяти. Молекулы CD5 (В1-клетки) являются маркером Т-клеток, взаимодействующим с мембранной молекулой В-лимфоцитов – CD72 [18]. Основная масса В-лимфоцитов (В2-клетки) лишена этого антигена.

При Т-зависимом гуморальном ответе В2-лимфоциты получают сигнал, как от антигена, так и от Th2-лимфоцитов. Большинство антигенов, включая гаптены химической природы, вызывают Т-зависимое антителообразование.

В2-лимфоциты – клетки гуморального иммунитета (эффекторы), ответственные за синтез антител (иммуноглобулинов: IgM, а затем переключение на IgG, IgA, IgE),. В-клетки, созревание которых уже завершилось в костном мозге, наряду с IgM, несут рецептор IgD. Синтез иммуноглобулинов, основного звена гуморального звена специфического ответа, происходит в $CD20^+$ -лимфоцитах при участии макрофагов и популяций Т-лимфоцитов. Иммуноглобулины (антитела) обладают своеобразной реакцией конъюгации – связыванием с антигеном токсина и образованием нетоксичного комплекса.

Установлено, что иммунологическая память (ИП) находится в клетках памяти (КП) и в антигенпредставляющих клетках, несущих комплекс антигена с антигенами гистосовместимости класса (АГГ) II [12, 39]. Различают В-клетки памяти (В-КП) и Т-клетки памяти (Т-КП).

В ходе первичного иммунного ответа появляются классоспецифические клетки памяти для IgM, IgG, IgA, IgE, но не для IgD. При повторном контакте с антигеном активируются эти клетки памяти, усиливается их пролиферация с последующим биосинтезом определенного класса иммуноглобулинов.

Т-клетки памяти – долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты, также формируются при первичном иммунном ответе на антиген и при повторном распознавании того же антигена развивают быстрый и усиленный ответ [12, 34, 39].

Показано, что реализация иммунотоксического (иммунотропного) эффекта ксенобиотиков и их метаболитов разнообразна. Они могут вызывать супрессию иммунных реакций или проявление реакций гиперчувствительности (немедленного или замедленного типов), аутоаллергию. В иммунотропных эффектах при действии химических веществ принимают различных медиаторы (ацетилхолин, катехоламины, нейропептиды и т. п.), гормоны гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и других эндокринных органов. Ксенобиотики и продукты их биотрансформации (в печени, легких, коже, лимфоцитах) оказывают прямое воздействие на иммуноциты и их предшественники, вплоть до полипотентной стволовой кроветворной клетки. Ряд из них обладает аллергенным действием в качестве антигена – гаптена: взаимодействуют с белками крови и других тканей с образованием комплекса, который действует на иммуноциты и другие клетки, участвующие в иммунной реакции [12]. Возможно действие ксенобиотика в качестве толерогена (при этом токсикант отменяет или снижает реализацию гуморальных или клеточных иммунных реакций).

Дефекты иммунной системы при вторичных иммунодефицитах могут возникать в различных звеньях: Т- и В-лимфоцитарном, макрофагальном, гранулоцитарном, комплементном. Общий механизм возникновения вторичных иммунодефицитов заключается в нарушении естественно существующих идиотип-антиидиотип-взаимодействий между рецепторами клеток и циркулирующими иммуноглобулинами под влиянием различных стрессовых и патогенных агентов и воздействий. Большинство ксенобиотиков действует как на Т- и (или) В-системы иммунитета, так и на МНС и другие факторы, определяющие неспецифическую иммунологическую резистентность.

На процессы детоксикации значительно влияет генетическая предрасположенность человека к ответной реакции на воздействие различной природы.

Наряду с выявлением отдельных звеньев защиты от действия ксенобиотиков в настоящее время наблюдается расширение диагностики их нарушения, вызванных индивидуальными генетическими особенностями. Это связано с внедрением в клиническую практику новых методов иммуноферментного анализа с генотипированием на основе полимеразных цепных реакций, особенно с применением микрочипов [23, 38].

Установлено, что белковые структуры, участвующие в детоксикации ксенобиотиков, подвержены влиянию генетического полиморфизма [1, 2, 6, 13, 16].

Полиморфизм связан с нуклеотидными заменами в генах, которые нередко происходят в смысловых (белок-кодирующих) участках молекулы ДНК, что приводит к изменению генетического кода и соответственно к заменам аминокислот в пептидах [9]. Вследствие этого изменяется функциональная активность белков, в том числе ферментов биотрансформации.

Генетический полиморфизм является ведущим в индивидуальных процессах биотрансформации ксенобиотиков [2, 5-8, 13, 14, 16, 33, 35, 36, 41]. Он характерен, как для ферментов 1-й фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450, дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза и др.), так и для ферментов 2-й фазы (УДФ-глюкуронозилтрансфераза, N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза и др.) биотрансформации, может быть причиной метаболических нарушений, обуславливающих патологические процессы в организме. В таблице 1 представлены «неблагоприятные» аллельные варианты генов, кодирующих 1-ю и 2-ю фазы биотрансформации, а в таблице 2 – примеры влияния мутаций генов на развитие токсических эффектов некоторых ксенобиотиков.

Таблица 1 – Некоторые «неблагоприятные» аллельные варианты генов, кодирующих 1-ю и 2-ю фазы биотрансформации

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента
CYP2D6	«медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3 – CYP2D6*10; CYP2D6*41	снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)
	копии функциональных аллелей CYP2D6*1 и CYP2D6*2	повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)
CYP2C9	«медленные» аллельные варианты CYP2C9*2 CYP2C9*3	снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)
CYP2C19	«медленные» аллельные варианты CYP2C19*2 и CYP2C19*3	снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)
CYP2B6	«медленные» аллельные варианты CYP2B6*5 и CYP2B6*6	снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)
CYP3A4	«медленные» аллельные варианты A290G, CYP3A4*4	снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)
DPDG	Asp97 IAla, Cys24Arg, Arg886His	снижение активности дигидропиримидин дегидрогеназы
BCHE	«медленные» аллельные варианты A209G и др.	снижение активности бутирилхолинэстеразы
UGT1A1	«медленные» аллельные	снижение активности изофермента

	варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT 1A1*60	глюкуронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1)
NAT2	«медленные» аллельные варианты NAT 2*5, NAT 2*в, NAT 2*7, NAT2*14 и др.	снижение активности ацетилтрансферазы 2 (NAT2)
TPMT	«медленные» аллельные варианты TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	снижение активности тиопурин-метилтрансферазы (TPMT)
GSTT1, GSTP1 и GSTM1	нулевые аллели	снижение активности соответствующих глутатионтрансфераз

Таблица 2 – Основные полиморфизмы генов, ассоциированных с болезнями и другими отклонениями в состоянии здоровья, обусловленными нарушением биотрансформации ксенобиотиков

Фермент	Ген (полиморфизма)	Ксенобиотики	Предрасположенность к патологии
Первая фаза биотрансформации ксенобиотиков (семейства цитохрома P450)			
CYP 1A1	CYP 1A1 (n; *2A; *2B; *4 C4887A, A4889G, T6235C)	полициклические ароматические углеводороды, диоксины, нитрозамины и др.	злокачественные новообразования (рак легких, полости рта, лейкозы и др.)
CYP 1A2	CYP 1A2 (*1A, C164A); *1B: 1545 T>C	гетероциклические амины, ариламины, ароматические амины, диоксины, пищевые мутагены и др.	онкологические заболевания), риск развития инфаркта миокарда
CYP 2E	CYP 2E1	n-нитрозодиметиламин, этанол	гепатома печени, алкогольная болезнь, злокачественные опухоли
Вторая фаза биотрансформации ксенобиотиков			
GSTM1	GSTM1 (0/0)	мышьяк и другие ксенобиотики	делеция, злокачественные новообразования, бронхиальная астма, хронический бронхит
GSTT1	GSTT1 (0/0)	бензопирены и другие канцерогены, мышьяк	делеция, злокачественные новообразования, бронхиальная астма
GSTP1	GSTP1 (*B; *C: Ile105Val, 313A>G, Ala114Val, 341 C>T)	канцерогены, пестициды	злокачественные новообразования, спонтанные аборты
NAT1 и NAT2	NAT2 (*4 – нормальные ацетиляторы; *12 – быстрые; *5A, *5B, *5C, *6, *7 – медленные ацетиляторы)	гетероциклические амины ароматические амины, табачный дым, пестициды	быстрое/медленное ацетилирование, канцерогенез

NAT2, SULT1A1	NAT2, SULT1A1	ароматические амины	рак мочевого пузыря
EPHX1	EPHX1 (Tyr 113His; 337 T>C; His139Arg, 415A>G)	производные эпоксида	изменение стабильности фермента, хронический бронхит, эмфизема, обструктивная пневмония, рак легкого, яичников
Немикросомальная детоксикация ксенобиотиков			
CPOX	CPOX (молекул. аномалия)	ртуть	атипичный метаболизм порфирина
CERUMEN	CERUMEN	фтор	флюороз
HLA-DHβ1	HLA-DHβ1	бериллий	хронический бериллиоз
δ-ALAD	ALAD (*2)	свинец	уровень свинца в крови, свинцовая интоксикация
VDR (рецептор вит. D)	VDR	свинец	уровень свинца в крови
PON	PON1 (A192G и M155L)	ФОВ, эфиры уксусной кислоты, карбаматы	нервно-токсическое поражение (снижение активности изоформы A192), ишемическая болезнь сердца (Gln 192 Arg), болезнь Паркинсона, атеросклероз, церебральный инфаркт, кардиоваскулярные заболевания (Leu55Met)

Ввиду того, что конечная токсичность любого посредника, образуемого предыдущей фазой детоксикации, зависит от реакций последующей фазы, сочетанная роль полиморфизмов генов, кодирующих различные ферменты, играет важную роль в определении восприимчивости к химической болезни. При этом нарушение метаболического равновесия между реакциями обеих фаз биотрансформации является основным фактором химической болезни, в том числе аутоиммунного характера, связанной с генетической детерминантой.

Анализ распределения лиц в популяции населения в зависимости от генотипа, влияющего на скорости метаболизма ксенобиотиков, позволил выделить следующие группы:

1. Распространенные (активные) метаболизаторы, имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма.

2. Медленные метаболизаторы – носители мутаций гена того или иного фермента метаболизма, приводящих либо к синтезу дефектного фермента, либо вообще к отсутствию синтеза определенного фермента.

3. Сверхактивные или быстрые метаболизаторы – носители мутаций гена того или иного фермента метаболизма, приводящих к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью.

Наличие делеций или «медленных» аллелей может приводить к дисбалансу процессов детоксикации. Например, наличие «медленных» аллелей в генах, кодирующих изоферменты 1-й и 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков, приводит к либо к отсутствию синтеза этих ферментов или к синтезу ферментов с низкой активностью.

К настоящему времени накоплены сведения об участии генов главного комплекса гистосовместимости (HLA – у человека) в регуляции иммунореактивности и об их связи с патологией [12, 44]. Основное качество HLA состоит в аллельном полиморфизме, которое является важнейшим механизмом естественного отбора, защиты человека от эволюционного множества патогенов, включая ксенобиотики.

Гены, контролирующие высокоспецифичный иммунный ответ (immune response genes – Ir), локализованы в HLA-II класса. Молекулы HLA-II класса представлены на иммунокомпетентных клетках, имеющих главную функцию презентации антигенов, например, Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки. Они обеспечивают взаимодействие антиген-презентирующей клетки с Т-хелперными лимфоцитами, способствуют формированию популяций Th1 и Th2, направляя развитие клеточного или гуморального звеньев иммунитета.

Гены Т-лимфоцитов гомологичны генам иммуноглобулинов и претерпевают при дифференцировке Т-лимфоцитов рекомбинацию ДНК, что может обеспечивать генерацию более тысячи вариантов антигенсвязывающих рецепторов. Антигенспецифические рецепторы, располагающиеся на мембране Т-лимфоцитов, состоят либо из α - и β -цепей, либо из γ - и δ -цепей. Комбинации генных сегментов обеспечивают изменчивость рецепторов, необходимую для распознавания антигенов. У большинства Т-лимфоцитов рецепторы состоят из α - и β -цепей.

Дифференцировка Treg – естественных регуляторных Т-лимфоцитов (ранее: CD4+CD25hi) связана с экспрессией гена FOXP3 [42-46].

Гены, кодирующие переменные области молекул иммуноглобулинов и рецепторов Т-лимфоцитов, подразделяются на три кластера: V, D и J и характеризуются существованием большого числа переменных областей генов, рекомбинациями между

этими сегментами, разнообразием вариантов, возникающих как следствие неточного соединения, делеций или включения дополнительных нуклеотидов, наличия точечных соматических мутаций, комбинаций между легкими и тяжелыми цепями. После первичного иммунного ответа гены В-лимфоцитов с высокой частотой мутируют (мутации затрагивают V-области); возможно, это способствует образованию антител с более высокой аффинностью при вторичном ответе.

Индукция генов цитокинов определяется воздействием транскрипционных факторов на промоторный участок соответствующего гена [12, 32].

Вышеуказанные и другие имеющиеся сведения о полиморфизме генов, кодирующих компоненты иммунной системы [12, 42-49], необходимо использовать для определения связи нарушений, обусловленных действием разнообразных ксенобиотиков, с наличием генных мутаций, усиливающих токсический эффект этих веществ. Данное направление клинической профессиональной токсикологии, в отличие от изучения полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации и антиоксидантной защиты, не получило до сих пор достаточного развития.

Кроме защитных внутренних механизмов организма, применение лечебно-профилактического питания можно рассматривать в качестве эффективного внешнего естественного средства, направленного на предупреждение неблагоприятного воздействия химических и других факторов на организм человека, с которыми тот сталкивается в условиях профессиональной деятельности и среды обитания [9, 17, 26, 28]. С помощью рационально подобранных диет обеспечивается повышение общей устойчивости организма, использование антидотных свойств компонентов пищи, их протекторного воздействия на структуру и функцию поражаемых органов, а также ограничение всасывания, восстановление метаболизма и ускорение выведения химических токсикантов из организма [17, 26, 28].

Выделяют два основных вида факторов влияния пищевых веществ на метаболизм токсикантов. Ряд пищевых компонентов непосредственно препятствует абсорбции, нейтрализует или ускоряет выведение токсикантов из организма. К ним относятся пищевые волокна, которые особенно необходимы, когда основной путь поступления токсиканта в организм — желудочно-кишечный тракт [17, 26]. Другие вещества модулируют активность ферментов детоксикации либо препятствуют свободнорадикальному окислению, спровоцированному воздействием токсикантов (антиоксиданты) [14, 26]. К таким веществам относятся [каротиноиды](#), полифенолы,

глюкозинолаты (гидролизующиеся в организме до изотиоцианатов) и селенсодержащие соединения.

Поступление с пищей необходимых металлов (включая металлоиды) и белков, особенно серосодержащих аминокислот, необходимо для биосинтеза различных ферментов – детоксикантов и снабжения глицина и глутатиона для реакций конъюгации с эндогенными и экзогенными соединениями. Глутатион непосредственно инактивирует ряд токсических соединений, а в легочной ткани именно он играет основную роль в процессах детоксикации. Липиды, особенно фосфолипиды, и липотропы (доноры метиловой группы) участвуют в синтезе биологических мембран. Углеводы поставляют энергию, необходимую для различных процессов детоксикации и обеспечения глюкуроновой кислоты для конъюгатов токсичных химических веществ и их метаболитов.

Витамины, входящие в продукты питания, участвуют в регуляции адаптационных механизмов, процессов обмена, а также в детоксикации, иммунокоррекции и модуляции антиоксидантных свойств организма.

Детоксицирующими свойствами обладают витамины в отношении ароматических углеводов, ацетона, некоторых пестицидов, свинца, сероуглерода, стабилизирующее влияние имеет селен совместно с токоферолом в отношении действия ртути на мембраны митохондрий и микросом. Уменьшение свинцовой интоксикации возможно при обогащении рациона кальцием. Обильное питье обеспечивает выведение токсических веществ из организма у лиц, занятых в производстве мышьяка, хлорированных углеводов, бензола.

Повышают работоспособность человека молочно-яблочная и печеночная диеты, прием аскорбиновой кислоты и других витаминов, а также микроэлементов. Гипосенсибилизирующий эффект рациона обеспечивают растительное масло, фосфатиды, витамины, соли кальция и магния, а также снижение углеводов и натрия хлорида.

К кофакторам и другим нутриентам, влияющим на реакции 1-й фазы биотрансформации, относятся витамины группы В (В2 В3 и В6 и др.), аминокислоты с разветвленной цепью, флавоноиды, лигнаны, фосфолипиды, железо и марганец [26]. К нутриентам, участвующим во 2-й фазе биотрансформации относятся тиолы, аминокислоты, каротин, медь, цинк, селен, глюкуроновая кислота, биофлавоноиды, изотиоцианаты, витамины А, С, Е, коэнзим Q10. Отмечено, что дефицит калия, магния, цинка, селена понижает активность цитохрома Р-450 и изменяет влияние индукторов на эту систему [20, 126]. Дефицит витаминов А, Е, С, РР, В1, В2, В12, фолиевой кислоты, ниацина, холина также приводит к снижению активности цитохром-Р-450-зависимой

системы и, следовательно, к снижению детоксицирующей функции тканей и органов, прежде всего печени. Дефицит железа и меди подавляет активность большинства ферментов, а избыток резко стимулирует перекисные процессы в целом. Ионы ртути, свинца, кадмия, алюминия подавляют все ферменты биотрансформации и антиоксидантной защиты.

Немаловажное значение имеет антиоксидантная функция комбинаций водорастворимых витаминов, тиолов, изотиоцианатов, селена, цинка, марганца, коэнзима Q10 и других нутриентов, защищающих цитохром Р-450 от повреждения свободно-радикальными продуктами. Например, комбинация витаминов Е, С, РР, фолиевой кислоты, аминокислот цистеина и метионина усиливают детоксицирующую функцию печени и способствует элиминированию токсикантов, обладают гипохолестеринемическим действием.

Лицам, контактирующим с липотропными химическими соединениями, необходимо ограничить потребление продуктов, содержащих большое количество полинасыщенных жирных кислот (животные жиры) и бедных токоферолами.

Многие пищевые продукты изменяют функции ферментов биотрансформации и транспортеров [26]. По современным данным, индукторами 1-й фазы биотрансформации являются зеленый чай (СYP3A4 в печени), брюссельская капуста, редис, редька (СYP1A2, СYP1A1), чеснок (СYP2D6), мед (СYP3A4) и др., ингибиторами – зеленый чай (СYP3A4 в кишечнике), кожура апельсина, элеутерококк, бузина (СYP3A4), чеснок (СYP2E1), красное вино (СYP1A1, СYP3A4, СYP2B6) и др. Индукцию 2-й фазы биотрансформации усиливают овощи, фрукты, зелень и ягоды, содержащие биофлавоноиды; чай, кофе и вино (катехины), капуста, репа, брюква, хрен (индолы, гликозинолаты); лук, чеснок, (изотиоционаты, ди- и полисульфиды). Ингибируют процессы этой фазы ягоды, содержащие эллагеновую кислоту (малина, земляника, ежевика и др.), фрукты и другие растения, содержащие хлорогеновую кислоту (яблоки, айва, персик, семена подсолнечника, полынь), лекарственные растения, содержащие ферруловую кислоту (солодка горькая и др.). Пищевой рацион должен включать рыбу, постное мясо, шпинат (коэнзим Q10); овощи, содержащие каротиноиды, органические кислоты; сою (изофлавоноиды); зерновые, бобовые, водоросли (лигнаны); растительные масла (ПНЖК); свеклу (бетаин). На активность цитохрома Р450 и транспортёров влияют и фруктовые соки. Кофе и чай стимулируют активность монооксигеназ и глутатион-S-трансферазы печени. Эти данные необходимо использовать на конкретных химически опасных

объектах при составлении рационов ЛПП с учетом генотипа метаболизма ОХВ в организме работника.

При оценке процессов детоксикации компонентами пищи необходимо также учитывать биодоступность и взаимодействие соединений, например, в пище, содержащей глутатион или коратиноиды, возможно конкурентное ингибирование. Или наоборот полифенолы или глюкозинолаты могут вызывать кумулятивный эффект.

При организации лечебно-профилактического питания целесообразно использовать принцип компоновки пищевых продуктов, основанный на включении в состав рецептуры ингредиентов, взаимно потенцирующих защитные эффекты и снижающие побочное действие друг друга.

Заключение

Анализ накопленных в промышленной токсикологии данных, в том числе материалов токсиколого-гигиенических и клинико-эпидемиологических исследований, проведенных ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, свидетельствует об актуальности изучения молекулярных и генетических нарушений защитных механизмов, продолжения разработки перспективных способов иммунопрофилактики. Генетический полиморфизм играет ключевую роль в процессах обезвреживания ксенобиотиков индивидуумами, в том числе с помощью детоксикационного питания. Комплексное изучение процессов детоксикации дает возможность наиболее основательно оценить устойчивость организма к действию химических веществ и на этой основе наметить пути и способы защитного воздействия на токсический процесс, направленного на поддержание гомеостаза.

Литература

1. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология // Природа. – 2012. – № 10. – С. 39-46.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Барьерные функции / Клетки / Анатомия человека [Электронный ресурс]. Medkarta.com medkarta.com/?cat=article&id=20591
4. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – 5-е изд. – 2009. – 768 с.

5. Боринская С.А., Янковский Н.К. Генетика и геномика человека. Популяции и этносы в пространстве и времени: эволюционные и медицинские аспекты // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т.17, №4/2. – С. 930-942.
6. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
7. Гены биотрансформации, детекция генов CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, GSTM1, GSTT1, NAT2, MTHFR, TPMT [Электронный ресурс]. www.eurolab.md/.../geny-biotransformacii-detekcija-genov-cyp1a1-cyp...
8. Гены иммунитета и минерального обмена, ДНК анализ ..._[Электронный ресурс]. www.vitasite.ru/.../geny-immuniteta-i-mineralnogo-obmena/
9. Доценко В.А. Лечебно-профилактическое питание как фактор сохранения трудового потенциала производства // Вопросы здорового и диетического питания. – 2011. – № 3. – С. 38-50.
10. Жулай Г. А., Олейник Е. К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии // Труды Карельского научного центра РАН. – 2012. – № 2. – С. 3-17.
11. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. – Саратов: СВИБХБ, 2007. – 420 с.
12. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – 2013. – 528 с.
13. Каркищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины Том.2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. – М.: Межакадем. изд. ВПК, 2007. – 448 с. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. – 2009. – 432 с.
14. Кондрашов В.А. Значение кожного пути поступления химических веществ в организм и профилактика перкутанных отравлений / Под ред. В. Р. Рембовского. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 288 с.
15. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Система регуляторных т-клеток и аутоиммунные процессы // Журнал Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 3. – С. 18-29.
16. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. – СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2004. – 720 с.

17. Лечебное питание. Основы организации лечебно-профилактического питания на производстве с вредными условиями труда // Основы организации лечебно ... [Электронный ресурс]. bibliotekar.ru/lechebnoe-pitanie/89.htm.
18. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Том 1: учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко, - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 450.
19. Минина В.И., Савченко Я.А., Баканова М.Л. и др. Изучение вклада генетического полиморфизма в формирование индивидуальной чувствительности генома у рабочих теплоэнергетики // Гигиена и санитария. – 2011. – N 5. – С. 30-32.
20. Надеев А.Д., Зинченко В.П., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода // Токсикологический вестник – 2014. – №2. – С. 22-27.
21. Наследственно обусловленные патологические реакции на действие внешних факторов www.vuzlib.org.
22. Окислительный (оксидантный) стресс (кислородный, взрыв) [Электронный ресурс]. humbio.ru/humbio/apopt_amo/0000e40c.htm
23. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [Электронный ресурс]. www.ld.ru/PCR/ilist-4316.html
24. Оспельникова Т.П., Миронова Т.В., Полосков В.В, Габир Ф.Ю., Ершов Ф.И. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый профиль // Цитокины и воспаление. – 2014. –Т. 23 № 1. – С.37-40.
25. Пардо Пералес Г.Д., Войтович А.Н., Богданова М.А. и др. Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста // Артериальная гипертензия. – 2009. – N 1. – С. 97-102.
26. Полиморфизмы генов системы детоксикации организма ... [Электронный ресурс]. www.pyunny.ru/hlp_genes_8.htm.
27. Профессиональная патология / Под ред. Н.Ф.Измерова. – М.: 2011. – 777 с.
28. Пилат Т.Л., Кузьмина Л. П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание / Под ред. Т.Л. Пилат. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 683 с.
29. Рембовский В. Р., Могиленкова Л. А., Олейникова Е. В. Анализ риска в системе мониторинга воздействия химического фактора. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 304 с.
30. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы руководство для врачей Руководство по клинической иммунологии:

диагностика заболеваний / Хаитов Р. М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. – М: ГЭОТАР-медиа, 2009. –352 с.

31. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды». Руководство / Под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова // М.: ООО «Комментарий», 2012. – 476 с.

32. Силков А.Н., Сенникова Н.С., Горева Е.П. и др. Продукция TNF- α и ИЛ1 β мононуклеарными клетками периферической крови у носителей разных аллельных вариантов генов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012 . – Т.153. – № 1. – С. 78-81.

33. Спицын В.А. Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т.10, №1. – С. 97-105.

34. Топтыгина А.П. Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Алешкин В.А. Возрастная динамика экспрессии изоформ CD45-Т-хелперами и Т-цитотоксическими лимфоцитами крови здоровых людей // Иммунология. –2014. – № 4. – С. 229-232.

35. Черняк Ю.И. Состояние процессов биотрансформации ксенобиотиков при воздействии различных классов полициклических соединений: Автореф дисс... д.б.н. – Иркутск, 2005.

36. Шевченко О.В. Бычков Е.Н., Свистунов А.А. и др. Влияние полиморфизмов гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 1). – С. 219-223.

37. Шмурак В.И., Курдюков И.Д., Надеев А.Д., Глашкина Л.М., Гончаров Н.В. Функциональная активность эстераз при исследовании фармпрепаратов и токсических веществ // Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России»: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации. – Труды ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, посвященные 50-летию со дня основания / Под ред. В.Р. Рембовского. – СПб. – Изд-во ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 388-402.

38. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Лабораторная медицина как основа персонализированной медицины. Применение биочипов в медицине. Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 5: – С. 1-11.

39. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М: Медицина. –1999. – 608 с.

40. Beissert S., Schwarz A., Schwarz T. Regulatory T cells // J. Invest. Dermatol. – 2006. – V. 126. – P. 15-24.

41. Daniel W. Nebert, Ross A. McKinnon. Генетические детерминанты токсической ответной реакции [Электронный ресурс]. base.safework.ru/iloenc?print&nd=857400325.
42. Chen Z., Lin F., Gao Y. et al. FoxP3 and RORyt: transcriptional regulation of Treg and Th17 // International Immunopharmacology. – 2011. – Vol. 11. – P. 536-542.
43. Hawiger D., Wan Y. Y., Eynon E. E., Flavell R. A. Homeodomain only protein is required for the function of induced regulatory T cells in dendritic cell-mediated peripheral T cell unresponsiveness // Nat. Immunol. – 2010. – V. 11, N 10. – P. 962-968.
44. Parham P. MHC class I molecules and KIRs' in human history: health and survival // Nat. Rev. Immunology. – 2005. – V.5. – P. 201-209.
45. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hafler D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – V. 10. – P. 490–500.
46. Shevach E. M. Mechanisms of Foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression // Immunity. – 2009. – V. 30. – P. 636-645.
47. Vignali D.A, Collison L.W., Workman C. J. How regulatory T cells work // Nat. Rev. Immunol. 2008. – V. 8, N 7. – P. 523.
48. Wang R. F. CD8+ regulatory T cells, their suppressive mechanisms and regulation in cancer // Hum. Immunol. – 2008. – V. 69, N 11. – P. 811-814.
49. Zheng J., Liu Y., Qin G. et al. Efficient induction and expansion of human alloantigen-specific CD8 regulatory T cells from naïve precursors by CD40-activated B cells // J. Immunol. – 2009. – V. 183. – P. 3742-3750.