

УДК 575: 577.21

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БИОМОЛЕКУЛ КАК МЕХАНИЗМ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ

**Т. Л. Сазонова, Е. С. Косова, В. А. Трофимов,
Е. Н. Лопухова**

В статье приводятся данные об изменении активности ключевых ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы), отвечающих за пути переключения свободнорадикальных реакций; показываются защитные механизмы от действия ксенобиотиков на клеточном и молекулярном уровнях.

Ключевые слова: ксенобиотик, АФК, ПОЛ, супероксиддисмутазы, каталаза.

STUDIES OF FREE RADICALS MODIFICATIONS OF BIOMOLECULES AS GENOTOXICITY OF XENOBIOTICS MECHANISM

**T. L. Sazonova, E. S. Kosova, V. A. Trofimov,
E. N. Lopukhova**

The article presents data on changes in the activity of key enzymes of the antioxidant system (superoxide dismutase, catalase), responsible for ways of switching of free radical reactions. Protective mechanisms on action of xenobiotics at cellular and molecular levels are shown.

Keywords: xenobiotics, active forms of oxygen, peroxide oxidation of lipids, superoxide dismutase, catalase.

Свободнорадикальные модификации биомолекул (липиды, белки и нуклеиновые кислоты) являются основным механизмом реализации генотоксического действия ксенобиотиков.

Ксенобиотики – это чужеродные вещества, включая различные препараты, которые способны под действием метаболизма усиливать процесс свободно-радикального окисления (СРО), т. е. вызывать нарушение биологических процессов. Особое место здесь отводится активным формам кислорода (АФК), которые являются активатора-

ми данных «токсинов». Защита клетки от АФК осуществляется, в первую очередь, несколькими антиоксидантными ферментами: супероксиддисмутазой (СОД) и каталазой [3].

Современная токсикология является важной составляющей системы обеспечения химической безопасности, социально-гигиенического и экологического мониторинга. В настоящее время возникает необходимость внедрения в широкую медицинскую практику методов генотипирования ферментов метаболизмов лекарств.

© Сазонова Т. Л., Косова Е. С., Трофимов В. А., Лопухова Е. Н., 2013

Одни токсиканты биотрансформируются в активные электрофилы, которые считаются причинами модификаций, другие могут привести к формированию оксидантов и эндогенных электрофилов, которые способны также модифицировать белки [4].

Первое звено в окислительной модификации биомолекул представлено липидами, которые способствуют разветвлению и вовлечению в сферу белков и нуклеиновых кислот. Если происходит повреждение на уровне биомембран, то нарушаются главным образом функции липидов (изменение проведения сигнала в клетку) и белков. Все это приводит к нарушению функций ферментов, которые способствуют изменению генетических процессов, например, репарации [2]. Таким образом, происходят окислительные модификации ДНК, т. е. генерализация последствий свободно-радикальных процессов в организме на клеточном уровне.

Одним из наиболее важных процессов для поддержания гомеостаза и коррекции интоксикационных явлений в организме является система перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4–7]. Критериями оценки ПОЛ в

нашем исследовании послужило качественное и количественное определение концентраций первичных (диены и триены) и вторичных (малоновый диальдегид (МДА)) продуктов ПОЛ, активности антиоксидантных ферментов (АОФ) (каталаза и СОД) [2].

Определение МДА проводили в кислой среде при нагревании, где он реагирует с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с образованием окрашенного комплекса [1]. Активность СОД определяли методом, основанном на способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия с образованием формазана.

Об активности каталазы судили по количеству субстрата перекиси водорода, оставшейся в инкубационной среде и образующей с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс.

Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы организма также является одной из задач нашей лаборатории. Изучая гены, кодирующие АОФ, мы можем говорить о том, какие изменения происходят как на клеточном, так и на молекулярном уровнях [9–11].

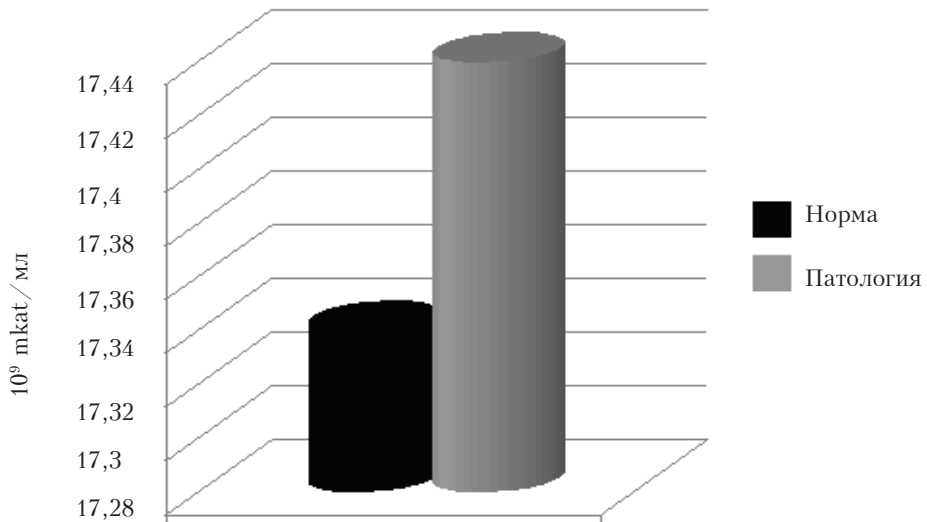


Рис. 1. Определение концентрации МДА

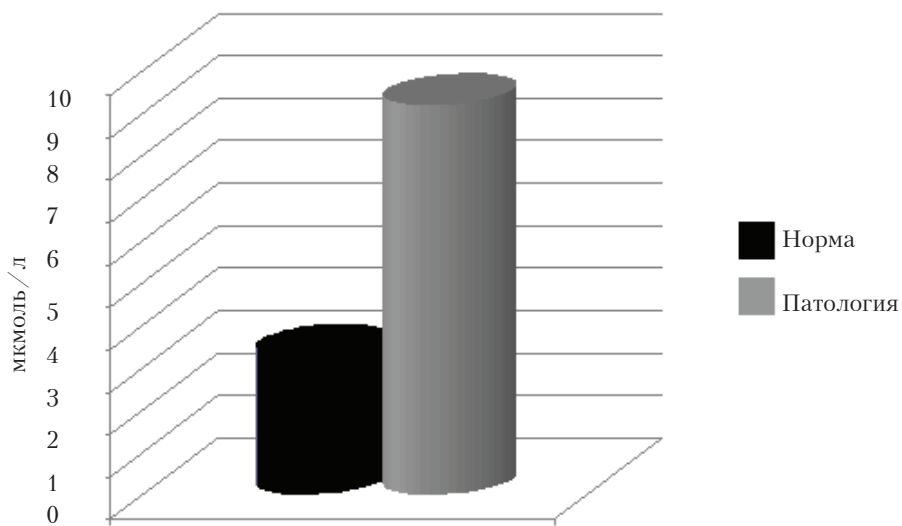


Рис. 2. Определение концентрации СОД

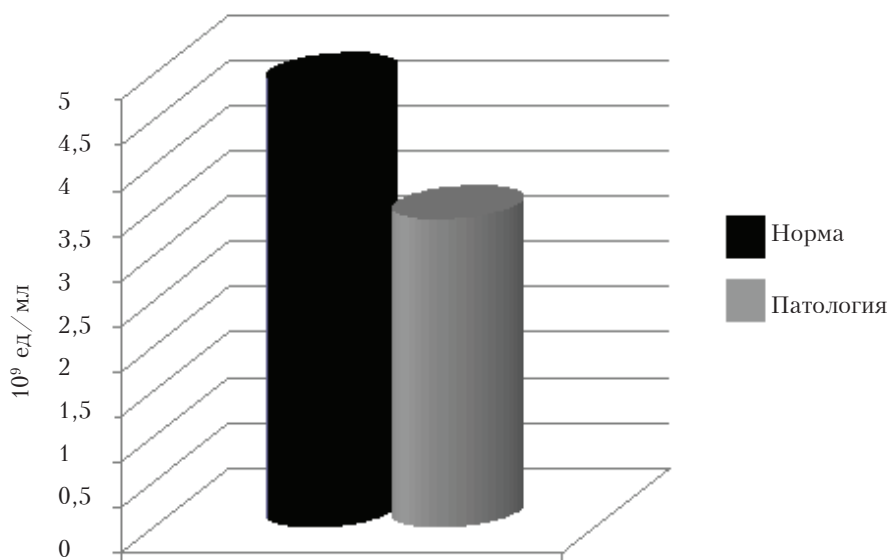


Рис. 3. Определение активности каталазы

Результаты анализа изменения активности ферментов АОС – каталазы и СОД и концентрации мутагена ПОЛ – МДА подтверждают наличие эндогенной интоксикации у больных, а исследованные характеристики являются маркером состояния клеток крови.

Показанные изменения в концентрации и активности ферментов могут быть связаны как с изменением структурного состояния

клеток (секреция и высвобождение клеточных ферментов в плазму крови), с синтезом ферментов de novo в связи с изменением экспрессивной активности генов, так и с действием ксенобиотиков [8].

Если токсины настолько губительно действуют на всех уровнях, то лучше останавливать их влияние еще на процессе перекисного окисления липидов, чем на уровне ДНК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Бессмельцев С. С.** Новый способ оценки реологических свойств эритроцитов у хирургических больных с эндогенной интоксикацией / С. С. Бессмельцев, И. М. Царапкин, З. Б. Федорова // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1997. – № 156. – С. 32–36.
2. **Владимиров Ю. А.** Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–47.
3. **Зейналы Э. М.** Перекисное окисление липидов и антиоксиданты крови больных циррозом печени и железодефицитной анемией / Э. М. Зейналы, Г. М. Абдуллаев // Гематология и трансфузиология. – 1985. – № 9. – С. 15–18.
4. **Исаков С. А.** Клинико-лабораторная диагностика перекисного окисления липидов и структурно-функционального состояния биомембран у больных хроническими дерматозами : материалы конф. / С. А. Исаков // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 3. – С. 7–8.
5. **Кумерова А. О.** Возможность использования ферментов эритроцитов в качестве индикаторов, характеризующих течение болезни у больных гемобластозами / А. О. Кумерова // Гематология и трансфузиология. – 1996. – № 42. – С. 144–147.
6. **Муравлева Л. Е.** Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 74–78.
7. **Нестеров А. С.** Показатели эндогенной интоксикации у больных хроническими дерматозами / А. С. Нестеров // Инфекционные болезни. – 2006. – № 7. – С. 56–61.
8. **Пирузян Л. А.** Прогностический фактор риска развития патологических процессов, основанный на полиморфизме ферментов метаболизма ксенобиотиков / Л. А. Пирузян // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, № 2. – С. 115–123.
9. **Чеснокова Н. П.** Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Материалы конф. «Успехи современного естествознания». – 2006. – № 7. – С. 29–36.
10. Association of the Superoxide Dismutase (V16A) and Catalase (C262T) Genetic Polymorphisms with the Clinical Outcome of Patients with Acute Paraquat Intoxication / Joong-Rock Hong [et al.] // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 422–428.
11. **Watkins P. B.** Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity / P. B. Watkins // Semin. Liver Dis. – 2005. – Vol. 10. – P. 235.

Поступила 08.06.2013 г.