

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПУТЬ К ПОНИМАНИЮ ПАТОГЕНЕЗА МНОГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ



Костюк Владимир Андреевич, зав. НИЛ терморегуляции при кафедре физиологии человека и животных, доктор химических наук. Область научных интересов – исследование свободнорадикальных процессов в биологических системах. Автор 40 научных статей и шести изобретений.

The main results of research programs of laboratory thermoregulation of Byelorussian state university in the field of free radical biology and medicine are reviewed. The role of free radical processes in reperfusion injury, toxicity of carbon tetrachloride and asbestos as well as mechanisms of protective action of natural and artificial antioxidants and possibility of their application for prophylactic and therapy diseases are discussed.

В настоящее время широкое распространение получила точка зрения, что различные радикалы и продукты их взаимодействия с органическими молекулами – пероксиды – образуются как побочные, а иногда и как основные продукты метаболизма в нормально функционирующих клетках всех аэробных организмов. Их инактивация осуществляется сформировавшейся в процессе эволюции антирадикальной защитной системой, включающей как ферменты, так и низкомолекулярные антиоксиданты. Однако при определенных условиях, в первую очередь при воздействии негативных факторов внешней среды, содержание свободных радикалов и пероксидов в отдельных клетках и тканях может многократно увеличиться и превысить детоксицирующие возможности защитной системы. В этом случае развивается окислительный стресс, с которым в той или иной степени связано развитие атеросклероза, артритов, эпилепсии, онкологических и многих других заболеваний. Поэтому одной из важнейших проблем биологии и медицины является выяснение путей образования свободных радикалов в клетке, раскрытие механизмов повреждения ими органов и тканей, разработка фармакологических способов регуляции свободнорадикальных реакций. Особенно актуальна эта задача для Беларуси, где постоянно действующими факторами стали радиационное облучение и химическое загрязнение.

Сотрудники НИЛ терморегуляции (до 1993 г. НИЛ биоэнергетики) Белгосуниверситета одними из первых в Беларуси начали исследования по свободнорадикальной биологии и медицине. Стимулом к их проведению послужила идея о свободнорадикальном механизме гипоксических и реперфузионных повреждений органов и возможности их фармакологической коррекции с помощью антиоксидантов, выдвинутая в начале 70-х гг. основателем лаборатории профессором Е.Ф.Лунцом [1]. В этот период на основе о-бензохинона были синтезированы и защищены авторскими свидетельствами более 10 новых соединений, обладающих наряду с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. В последующих работах был исследован механизм антиоксидантного действия производных о-бензохинона и экспериментально доказано, что в клетках о-бензохиноны восстанавливаются в дифенольные формы, являющиеся эффективными антиоксидантами. Взаимодействуя с различными радикалами, они окисляются до исходных хинонов, включающихся в новый окислительно-восстановительный цикл. Таким образом, в отличие от других синтетических антиоксидантов, молекулы о-бензохинонов способны вовлекаться в систему окислительно-восстановительных реакций клетки, что обеспечивает регенерацию активной формы препаратов [2–5].

Основным повреждающим фактором в условиях реперфузии считают продукцию активных форм кислорода клетками эндотелия и иммунной системы и последующую активацию свободнорадикальных процессов на границе, разделяющей сосудистую стенку и кровь. Поэтому при поиске потенциальных защитных средств в качестве объекта исследования были использованы эндотелиальные клетки и макрофаги. Установлено, что 4-[N-натрий-N-(5-этил-1,3,4-

тиадиазол-2-ил)]-сульфаниламидо-5-метокси-1,2-бензохинон (ОБХ 1) блокирует развитие респираторного взрыва в изолированных макрофагах. Совместно с учеными Института прикладной биохимии (Япония) показано, что ОБХ 1 эффективно предотвращает окислительное повреждение культивируемых эндотелиальных клеток [6]. Защитное действие ОБХ 1 изучали также в условиях реперфузии *in vivo*. Установлено, что данное соединение увеличивает продолжительность обратимой тотальной ишемии головного мозга у кроликов с 5 до 15 мин. и в значительной степени снимает реперфузионные аритмии после коронароокклюзии сердца у крыс [7].

Общеизвестно, что гепатотоксическое действие галагеналканов обусловлено протеканием двух типов свободнорадикальных реакций – перекисного окисления липидов (ПОЛ) и галоалкилирования. Однако вопрос о роли каждого из этих процессов остается открытым. Нами выявлено, что некоторые о-бензохиноны в концентрациях, практически полностью ингибирующих ПОЛ, не оказывают существенного влияния на галоалкилирование [8,9]. Такая избирательность действия позволила использовать эти соединения для изучения механизмов гепатотоксического действия галоалканов. Полученные данные свидетельствуют, что повреждение системы детоксикации печени крыс тетрахлорметаном обусловлено галоалкилированием соответствующих ферментов и не является результатом процессов ПОЛ [10,11]. Отсутствие повреждений при активации ПОЛ в данном случае связано с тем, что, как показано нами ранее, образующиеся в печени пероксиды фосфолипидов быстро восстанавливаются цитоплазматическими белками в малотоксичные оксисоединения [5,12,13].

Если при остром развитии свободнорадикальных процессов, в частности ишемии-реперфузии, перспективным представляется использование эффективных синтетических антиоксидантов, то для профилактики хронических процессов, развитие которых обусловлено воздействием негативных, постоянно присутствующих во внешней среде факторов, целесообразно использовать нетоксичные природные соединения, и в первую очередь витамины. Поэтому в лаборатории более 10 лет исследуются витамины-антиоксиданты. В частности, установлено, что применение альфа-токоферола и особенно совместное использование альфа-токоферола и аскорбиновой кислоты значительно уменьшают размер зоны поражения при экспериментальном инфаркте миокарда [14]. Совместно с лабораторией профессора И.Б.Афанасьева (НПО "Витамины", Москва) экспериментально доказано, что антиоксидантное действие витаминов группы Р-рутина и кверцетина обусловлено как антирадикальным, так и хелатирующим действием [15,16]. Выявлено также, что данные флавоноиды являются эффективными ловушками кислородных радикалов [17,18].

К числу негативных факторов внешней среды относится асбест, присутствующий в минеральной пыли и вызывающий фиброз и злокачественные новообразования в органах дыхания. Мишенью для патогенного действия асбеста являются клетки иммунной системы. Установлено, что при экспозиции перитонеальных макрофагов крыс с волокнами асбеста происходит чрезмерная продукция кислородных радикалов, активация свободнорадикальных процессов, повреждение и лизис клеток. Рутин и кверцетин, подавляя продукцию кислородных радикалов, полностью блокировали цитотоксическое действие асбеста [18], что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных средств профилактики "пылевых заболеваний".

Развитие свободнорадикальной биологии и медицины требует создания новых методов исследования. Ряд таких методов: ТБК-тест в анаэробных условиях, спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов и фермента супероксиддисмутазы, ВЭЖХ-анализ липопероксидов разработаны в лаборатории [13,17,19–21] и широко используются в научных учреждениях Беларуси и стран СНГ. Эти разработки послужили основой для проведения совместных с сотрудниками МГМИ исследований в области лекарственной терапии артритов, позволившие выявить наличие антиокислительных свойств у нестероидных противовоспалительных препаратов [22–24].

Признанием научных успехов лаборатории явился факт проведения на ее базе пяти всесоюзных научных семинаров "Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине". Материалы второго семинара изданы отдельным сбор-

ником [25], а последнего, состоявшегося в 1992 г., — опубликованы в престижном международном журнале "Free Radical Biology and Medicine" (1994. V.16. P.3).

1. Лунец Е. Ф. Исследование патологических реакций, развивающихся в ткани головного мозга при острой ишемии: Дис...докт. мед. наук. М., 1971. С.320.
2. Костюк В. А., Лунец Е. Ф. // Биохимия. 1983. Т.9. №9. С.1491.
3. Костюк В. А. // Там же. 1987. Т.52. №3. С.335.
4. Терещенко С. М., Сперанский С. Д. // ЖОХ. 1988. Т.58. С.1616.
5. Потапович А. И., Костюк В. А. // Биохимия. 1988. Т.53. №2. С.233.
6. Kostyuk V. A., Komura S., Ohishi N., Yagi K. // J. Clin. Biochem. Nutr. 1992. V.12. P.69.
7. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Maslova G. T., Poluhovich G. S. // Free Radic. Bid. Med. 1994. V.16. P.10.
8. Костюк В. А. // Биохимия. 1991. Т.56. №1. С.109.
9. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Teraschenko S. M. // Biochem. Int. 1991. V.25. P.167.
10. Костюк В. А. // Биохимия. 1991. Т.56. №10. С.1878.
11. Kostyuk V. A., Potapovich A. I. // Biochem. Int. 1991. V.25. P.349.
12. Костюк В. А. // Биохимия. 1986. Т.51. №7. С.1059.
13. Костюк В. А. // Там же. №8. С.1392.
14. Полюхович Г. С., Васильева Л. П., Маслова Г. Т., Боборико Т. Л., Сперанский С. Д. // Вопр. мед. химии. 1991. №4. С.54.
15. Костюк В. А., Потапович А. И., Терещенко С. М., Афанасьев И. Б. // Биохимия. 1988. Т.53. №8. С.1365.
16. Afanas'ev I. B., Dorozhko A. I., Brodskii A. V., Kostyuk V. A., Potapovitch A. I. // Biochem. Pharmacol. 1989. V.38. P.1763.
17. Kostyuk V. A., Potapovich A. I. // Biochem. Int. 1989. V.19. P.1117.
18. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Speransky S. D., Maslova G. T. // Free Radic. Biol. Med. 1996. V.21. P.68.
19. Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. // Вопр. мед. химии. 1984. Т.30. №4. С.125.
20. Костюк В. А., Потапович А. И. // Вопр. мед. химии. 1987. Т.33. №3. С.115.
21. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. // Вопр. мед. химии. 1990. Т.36. №2. С.88.
22. Сорока Н. Ф., Костюк В. А., Потапович А. И. // Ревматология. 1990. №2. С.34.
23. Костюк В. А., Потапович А. И., Сорока Н. Ф. // Вопр. мед. химии. 1990. Т.36. №3. С.37.
24. Сорока Н. Ф., Костюк В. А., Потапович А. И. // Эксперим. и клин. фармакол. 1992. Т.55. №3. С.42.
25. Кислородные радикалы в химии и биологии. Мн., 1984.

УДК 575

Ю.К.ФОМИЧЕВ, В.А.ПРОКУЛЕВИЧ

ГЕНЕТИКА БАКТЕРИЙ РОДА ERWINIA



Фомичев Юрий Константинович, профессор кафедры микробиологии, доктор мед. наук, заслуженный работник народного образования Республики Беларусь, Соросовский профессор. Область научных интересов — общая микробиология, молекулярная генетика, молекулярная биология. Автор более 300 научных публикаций.

Прокулевич Владимир Антонович, профессор, зав. кафедрой микробиологии. Область научных интересов — генетика бактерий, биотехнология. Автор более 150 работ.

The systems of conjugation analysis for bacteria *Erwinia* were constructed. By means of these systems and using crossings with interruption of conjugation the closed genetic maps of phytopathogenic *E. chrysanthemi*, *E. atroseptica* and *E. carotovora* were built. An addition, the chromosomal location of identical genes of appointed bacteria was compared and common features with essential differences of there genetic organisations were revealed.