

УДК 591.157:577.1 + 615.015

©Борщевская М.И.

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О БИОХИМИИ И ФАРМАКОЛОГИИ МЕЛАНИНОВЫХ ПИГМЕНТОВ

М.И. БОРЩЕВСКАЯ, С.М.ВАСИЛЬЕВА,

ОАО «Фармак», ул. Фрунзе, 74, Киев, 252080 Украина;
Тел.: (044)417-95-87; факс: (044)417-10-55

В обзоре обсуждаются биохимические принципы фармакологического действия одного из природных клеточных пигментов - меланина. В последнее время получены данные о различных фармако-терапевтических эффектах меланина при лечении заболеваний различного генеза, свидетельствующие о его полифункциональности.

Показано, что меланин участвует в репарации ДНК, процессах функционирования дыхательной цепи как акцептор электронов, является модулятором таких важных систем клеточного метаболизма как фото- и радиопротекция, нейтрализует продукты перекисного окисления липидов и участвует в нейромедиаторных процессах при многочисленных патологических нарушениях функциональных структур нейронов. Экспериментальные данные, полученные при изучении метаболизма меланина, не всегда могут однозначно объяснять механизмы действия пигмента, в связи с чем, возникла потребность систематизировать данные литературы о меланиновых пигментах с целью возможности использования пигментов для создания различных лекарственных форм.

Ключевые слова: меланин, меланогенез, протекторное действие

ВВЕДЕНИЕ. В последнее время в исследованиях, связанных с решением вопросов теоретической медицины, наиболее приоритетным становится направление по изучению использования природных эффекторов для лечения заболеваний с различного генеза. Вызвано это, прежде всего тем, что естественные метаболиты (или их аналоги) не только обладают высокой специфичностью к отдельным системам клеточного обмена, но и способны легко адаптироваться к системам транспорта через клеточную мембрану. Кроме того, при использовании натуральных компонентов не нарушается регуляция клеточного метаболизма: специфическое воздействие на конкретную систему не вызывает сдвига функционирования других обменных процессов по типу цепной реакции. Поэтому, преимущества регуляторного действия природных соединений очевидно. В связи с вышесказанным, на фоне широкого использования соединений природного происхождения особое внимание специалистов, работающих в области создания лекарственных средств обращено на меланины - природные клеточные пигменты, относящиеся к группе низкомолекулярных фенольных соединений.

Как известно, окраска кожного покрова животных и цветовое разнообразие растительных организмов обеспечивается наличием в клетке меланинов, различающихся по химической природе и структуре в зависимости от видовой принадлежности организма. До недавнего времени исследования биохимической роли меланинов в клетке проводились довольно пассивно. Принято считать, что помимо пигментной функции система синтеза меланина сопряжена с системой транспорта электронов по дыхательной цепи, поскольку известно, что одним из метаболитов обмена меланина является убихинон, который в процессе окисления-

восстановления служит промежуточным звеном передачи электронов от цитохрома *b* цитохрому *c* [1].

Экспериментальные работы по изучению природы меланинов и особенностей их метаболизма выявили полифункциональность этих соединений [2, 3]. Несмотря на то, что химическое строение природных меланинов до сих пор окончательно не установлено вследствие их чрезвычайно сложной полимерной структуры и большого разнообразия, фармакологические эффекты меланинов исследовались довольно интенсивно. Особые свойства этих пигментов, которые делают их похожими на молекулярные сита и ионообменные смолы, их высокая электронно-акцепторная способность, наличие стабильных свободных радикалов в высоких концентрациях и ярко выраженные полупроводниковые свойства, позволяют успешно использовать меланины в медицине, фармакологии и других отраслях [4, 5, 6]. Обнаружено, что благодаря стабильному свободнорадикальному состоянию и способности обратимо окисляться и восстанавливаться меланины обеспечивают защиту организма от экстремальных условий, способных генерировать в живой клетке активные свободные радикалы, нарушающие процессы ее нормальной жизнедеятельности [7, 8, 9].

При этом, следует отметить, что в настоящее время нет даже единого мнения о том, какое, собственно, содержание следует вкладывать в понятие «меланины». Так, Мейсон и сотрудники [10] рассматривают их как высокомолекулярные полимеры, которые образуются при энзиматическом окислении фенолов, главным образом, пирокатехина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) и 5,6-диоксииндола. Близкую трактовку дает Николаус [11]. Однако, все эти авторы напоминают о том, что существует довольно большая группа пигментов, варьирующих по окраске от желтых до светло-коричневых, но биологически и химически неродственных черным или коричневым пигментам, которые тоже известны под названием «меланины». Томас и соавторы [12] предлагают называть меланинами только азотсодержащие черные пигменты - производные индола. Темные пигменты - продукты окисления безазотистых фенолов (например, пирокатехина) исключаются им из этого понятия.

Вместе с тем, метаболические и структурно-функциональные особенности меланинов позволяют поставить их на одну ступень с такими жизненно-важными эффекторами клеточного гомеостаза как белки и ДНК. В одном из лучших на сегодняшний день обзоре по микробным меланинам С.П. Лях, отмечено, что «...меланины послужили благодарным материалом для химической эволюции некоторых предбиологических структур. Возможность этого вытекает из характера самого процесса синтеза этих веществ и свойств «современных» меланинов. Помимо этого, большого внимания заслуживает та легкость, с которой синтезируются эти пигменты при моделировании условий, предположительно существовавших в период возникновения на Земле более сложных веществ из ароматических первоструктур. Блуа, один из крупнейших биофизиков, работающих с меланинами, считает, что на вопрос, чем был первый полимер - белком или ДНК, когда-нибудь, возможно, придется ответить - меланином» [6].

Таким образом, несмотря на то, что в литературе периодически появляются работы по изучению локального действия меланина на те или иные системы или процессы клеточного метаболизма, в полной мере сложно представить физиологическую роль, регуляторное действие и место меланина в жизнедеятельности клетки, поскольку изучением природы меланина занимались, в основном, микробиологи. Цель настоящего обзора - попытаться систематизировать сведения о физико-химической природе меланинов, их биохимических особенностях и фармакологических эффектах.

Остановимся кратко на основных принципах меланогенеза у человека и животных. Известно, что у животных к меланиновым пигментам относятся две группы меланинов: черно-коричневые (эумеланины) и пигменты, имеющие диапазон окраски от желтого до красного цвета, которые принято называть «феомеланинами» [13, 14]. Обнаружено, что исходным соединением для образования меланинов обеих

групп является тирозин; причем, начальная стадия синтеза эу- и феомеланинов завершается превращением тирозина в ДОФА-хинон при участии тирозиназы. ДОФА-хинон, в свою очередь, окисляется под действием ДОФА-хромоксидоредуктазы в ДОФА-хром, с последовательным образованием 5,6-диоксииндола и индол-5,6-хинона. Синтез эумеланинов заканчивается полимеризацией индол-5,6-хинона, в то время как образование феомеланинов проходит по несколько иному пути: на стадии образования ДОФА-хинона к нему неферментативно присоединяется цистеин, в результате чего образуется 5-S-цистеинил-ДОФА, который является мономерной единицей полимера феомеланина.

Эти же авторы активно изучали особенности метаболизма меланина у животных с различным состоянием меланогенеза; было показано, что меланины синтезируются в специализированных субклеточных органеллах пигментных тканей животных - меланосомах [15]. Интенсивность образования меланина зависит, в основном, от концентрации тирозина в меланосомах, уровень которого контролируется тирозинаминотрансферазой. Высокая активность фермента была выявлена в печени и в коже, однако, исследования на морских свинках показали, что наиболее активной тирозинаминотрансфераза была у амеланотических животных [16]. Этот факт свидетельствует о том, что функция тирозинаминотрансферазы в меланогенезе является неспецифической.

Таким образом, как было отмечено, в основе такого преобразования лежит окисление производного тирозина - дигидрооксифенилаланина (ДОФА) в ДОФА-меланин. Однако, ДОФА в коже не был обнаружен, а его введение в кожу животных пигментации не вызывало. Исходя из этого, возникло предположение о том, что ферментативный механизм меланогенеза в организме животных имеет принципы, отличные от механизма меланогенеза *in vitro*. Это предположение подтверждалось обнаруженными фактами посмертного формирования меланина в трупной и вырезанной коже, подвергшейся кипячению или находившейся длительное время в формалине [17]. И даже была показана стимуляция меланогенеза цианистым калием. Все эти факты послужили основой для пересмотра принципов меланогенеза животных.

Известно, что в организме человека образование меланина происходит под действием медьсодержащей гидроксилазы - тирозиназы, в результате чего тирозин превращается в диоксифенилаланин, который далее окисляется [18]. Конечными продуктами цепи превращения диоксифенилаланина являются индол и хинон, полимеризация которых приводит к образованию меланина.

По мнению Б.С. Можара [17] в животном или человеческом организме необходимо наличие предшественника, так называемого промеланина, который бы в своем составе содержал тирозин. Такое соединение должно быть устойчивым по химическому строению и является естественным клеточным метаболитом. Таким требованиям по мнению автора, соответствует тироксин.

Поскольку, тироксин является гормоном, регулирующим интенсивность окисления веществ в организме человека и животных [19], предполагается его постоянное наличие там, где наблюдается наиболее высокий уровень окислительных процессов, которые активируются в ответ на воздействие экзогенных факторов экстремального характера. Действие холода или жары сопровождалось увеличением интенсивности пигментообразования.

Участие тироксина в процессе меланогенеза объясняется структурными особенностями молекулы гормона, которая содержит две молекулы дийодтирозина, благодаря чему тироксин может служить эффектором биохимических реакций.

Автор считает, что тироксин в организме - это промеланин, который в экстремальных условиях постоянно превращается в меланин, а остатки тироксина полимеризуются в меланин после выполнения их основной функции в качестве регулятора клеточного гомеостаза [17]. Пигментообразование - это заключительный

этап метаболической функции тироксина при наличии благоприятных для полимеризации условий.

Эта гипотеза [17] объясняет многие проблемы меланогенеза у животных, которые невозможно решить исходя из ферментативной теории образования пигмента.

Меланогенез у растений был изучен на цветках и почерневших плодиках бобов различных видов и кожуры бананов, содержащих β -(3,4-диоксифенил)-L-аланин и родственные соединения [20]. Меланин из разрушенных в результате длительного нагревания с 6 н HCl растительных тканей экстрагировали различными растворителями (метанолом, пиридином, ацетоном и эфиром). Синтетические меланины были приготовлены путем окисления L-тирозина и пирокатехина при участии фенолазы из картофеля [21]. Показано, что меланины исследованных растений имеют пирокатехиновую природу.

Синтез меланина в клетках микроорганизмов исследовался достаточно активно. Связано это, в первую очередь, с тем, что меланин микромицетов по своим сорбционным свойствам сходен с меланином животного происхождения, поэтому появляется возможность использования микробиологических меланинов в качестве естественных заместителей животных пигментов. Кроме этого, культуры микроорганизмов являются удобным объектом для изучения метаболических особенностей меланинов, так как позволяют легко моделировать необходимые условия опыта в соответствии с задачами эксперимента. Помимо этого, использование микроорганизмов в качестве источника меланина позволяет достаточно быстро получить биомассу для экспериментальной работы.

Установлено, что синтез пигмента у микроорганизмов проходит путем образования ДОФА из тирозина, который затем последовательно превращается в ДОФА-хинон, ДОФА-хром, 5,6-диоксиндол, индол-5,6-хинон и, наконец, ДОФА-меланин [22].

Природой меланиновых пигментов грибов активно занималась группа ученых под руководством Н.Н. Ждановой. На основании исследований цветных мутантов *Cladosporium cladosporioides*, *Stemphylium botryosum*, *S. ilicis* и *S. sarciniforme* были получены и идентифицированы предшественники меланинового пигмента; помимо этого, было установлено, что освещение стимулировало количественное накопление основных предшественников пигмента пентакетидной природы: сциталона, флавиолина, биофлавиолина и 2-оксиюглона [23]. Более подробно описывать меланогенез грибов не имеет смысла, поскольку фундаментальные обзоры и многочисленные печатные работы этих авторов в полной мере раскрывают проблемы синтеза микомеланинов [24, 25, 26].

Фармакологические свойства меланинов. Исследованиями физиологических и химических особенностей меланиновых пигментов было обнаружено, что полимерные молекулы меланина способны эффективно влиять на ключевые процессы клеточного метаболизма. Помимо своих обычных функций регуляторов процессов окисления-восстановления гормонального обмена, меланинам отводится роль универсальных протекторов при воздействии на клетку физико-химических факторов мутагенной и канцерогенной природы.

Все эти удивительные качества делают меланины весьма привлекательными для использования их в качестве основных действующих субстанций фармацевтических препаратов. Кроме того, меланины, что самое главное, являются природными эффекторами и поэтому обладают высоким сродством к основным метаболическим системам клетки, в результате чего решаются проблемы целенаправленного воздействия меланина (или комплекса меланина с другими веществами) на определенные обменные процессы, не затрагивающие другие функциональные системы клетки.

Вместе с тем, даже немногочисленные исследования показали, что фармакологический эффект меланина имеет свои особенности, которые необходимо принимать во внимание при разработке новых лекарственных средств.

Так, Рубан Е.Л. [27] было установлено, что препараты меланинов в виде водных суспензий или суспензий в физиологическом растворе, которые были введены подкожно или внутримышечно, имеют исключительно локальное действие. Более эффективными оказываются водные или физиологические растворы меланинов, введенные перорально или внутривенно. Однако, выявлено, что водорастворимыми меланинами могут быть псевдоглобулярные меланопротеины, которые не способны выполнять протекторные или электроннотранспортные функции, поскольку являются всего лишь комплексом хромогенной части пигмента с белком [16]. Поскольку известно, что в форме таких неактивных меланопротеинов меланин хранится в клетке [28], (хранение пигмента в клетке в активной форме могло бы вызвать его спонтанное или индуцированное включение в метаболические процессы в тот момент, когда меланотропная регуляция оказалась бы нежелательной например, в период клеточной пролиферации [29]), для использования водорастворимых меланинов для медицинских и экспериментальных целей необходима дополнительная активация пигментного комплекса. Понятно, что такой меланин должен быть подвергнут тщательному исследованию его фармакологических свойств.

Так, например, Жеребин Ю.Л. и сотрудники [16] исследовали фармакологический эффект водорастворимой хромогенной части меланина культурного винограда *Vitis Vinifera* (эномеланина). Мышам линии СВА вводили препарат в виде 3% раствора внутривенно и перорально в различных дозах, затем исследовали кусочки легких, печени, почек, селезенки и желудка. Изменений в этих органах не выявлено. Вычисленная $LD_{50} > 2500$ мг/кг позволяет говорить о низкой токсичности препарата.

Эти же авторы изучали влияние водорастворимой части меланина на центральную нервную систему в условиях длительных стрессовых воздействий. В результате экспериментов было выявлено, что длительное введение эномеланина препятствует развитию у животных чрезмерных эмоционально-реактивных проявлений, улучшает экстраполяционную деятельность в острой стресс-ситуации у неэмоциональных животных и достоверно снижает аффективные реакции у эмоциональных крыс.

При этом, было выявлено, что препарат предотвращает язвообразование, снижает число кровоизлияний в слизистую желудка и препятствует снижению общей массы животных в условиях стресса. Для того, чтобы лучше понять механизм нейрорегуляторного действия меланина необходимо напомнить, что особой чувствительностью к переоислению липидов при стрессе обладают ткани миокарда, скелетных мышц и нервных волокон. Воздействие факторов, индуцирующих окисление липидов мембран, ведет к нарушению нормальной структуры ретикулума и снижению эффективности работы его функциональных систем. Следствием этого являются обнаруженные авторами изменения в клетках миокарда левого желудочка, заключающиеся в разрыве сарколемы и выходе митохондрий в межклеточное пространство. В тканях животных, которым на фоне стресса вводили эномеланин, подобных изменений не наблюдалось [16].

Таким образом, положительный эффект регуляторного действия меланина в экстремальных условиях, вызванных, в данном случае, стрессом, сомнений не вызывает. Однако, проблемы использования меланина в фармацевтике не исчерпываются изучением положительного эффекта пигмента на клеточную регуляцию. Так меланин, предшественники меланина, производные меланина, аналоги меланина, фермент тирозиназа, ген тирозиназы, гормон, способствующий повышению концентрации меланина, а также их комбинации использовались в качестве профилактики и лечения дегенеративных заболеваний нервной системы

[30]. В качестве примеров заболеваний нервной системы использовались болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, пигментозная ретинопатия и слабоумие. Это изобретение относится также к лечению путем назначения меланина, предшественников меланина или производных меланина в применении к болезням тканей, которые имеют такую же эмбриологическую основу, что и ткани нервной системы; кроме того, использование меланина в указанном аспекте можно отнести к методам профилактики нервнодегенеративных болезней на почве отравлений, других болезней, вызванных токсинами, вредного действия токсинов, а также к методам, способствующим восстановлению поврежденных нейронов путем назначения активного вещества, применение которого влечет за собой повышение концентрации меланина в подвергающейся такому воздействию ткани.

При внедрении медицинских препаратов на основе пигментов невозможно обойти вниманием дискуссионный вопрос, который относится к изучению принципов взаимодействия меланина с другими лекарственными веществами.

Принято считать, что меланин в комплексе с другими эффекторами выступает в клетке в качестве специфического лиганда, способствующего более активному включению основного вещества в системы гомеостаза, но, при этом, соединение, связанное с меланином, может оказаться блокатором действия самого пигмента. Доказано, что определенные лекарственные вещества с различным химическим строением и различным фармакологическим действием аккумулируют меланин, содержащийся в тканях глаза, внутреннего уха, коре мозга, что лежит в основе многих осложнений, таких как ретинопатия, надпигментация кожи, нарушение слуха, общий амеланоз. Имеются доказательства того, что нежелательные последствия долговременной терапии хлорохином, производными фенотиазина, некоторыми антибиотиками, галоперидолом можно связать с их высоким сродством к меланину.

Селективная аккумуляция некоторых веществ в тканях, содержащих меланин, может служить характерным показателем наличия злокачественных образований типа меланом [31].

В процессе изучения динамики связывания синтетического ДОФА-меланина с рядом веществ (этакридином, хлорохином, тетракалином, прокаином, 8-оксихинолином, *n*-аминосалициловой кислотой) было показано [32], что характер связи лекарственного вещества с меланином соответствует алифатическому заместителю в молекуле лекарственного вещества и поэтому, в зависимости от терапевтических задач можно по-разному влиять на активность комплекса меланина с лекарственным веществом, например, путем использования различных аналогов одного и того же вещества при необходимости длительного применения лекарственного средства.

Механизм протекторного действия меланина. Специфическое строение молекулы меланинов, способствующее проявлению полифункциональных свойств пигментов, обеспечивает надежную защиту клеточных систем от экзогенных факторов мутагенной и канцерогенной природы.

Одним из проявлений протекторных функций меланина является его фотозащитное действие. Предполагают, что воздействие УФ-видимого облучения поглощенная меланинами энергия может рассеиваться в виде тепла или частично использоваться в обратимых окислительно-восстановительных реакциях хинон-гидрохиноновых структур [33]. При этом, отмечается, что наряду с обратимыми изменениями может иметь место и деструкция молекул пигмента, причем продукты фотолиза обладают токсическими свойствами [34]. На фоне этого, установлено, что в организме человека и животных эумеланины в отличие от феомеланинов значительно более устойчивы к разного рода воздействиям, в том числе к действию УФ- и тем более видимого света [35].

На современном этапе развития фотохимии меланинов существует два пути реализации фотозащитной функции эумеланинов: путем простого экранирования

лучистой энергии или в результате аккумуляции меланинами свободных радикалов [36]. В то же время, рядом исследователей показано, что при УФ-облучении феомеланинов и эумеланинов происходит поглощение кислорода и восстановление его до супероксида [37, 38, 39]. Однако, в большинстве работ по фоторезистентности меланина подчеркивается тот факт, что эумеланины более устойчивы к действию УФ-облучения. В некоторых случаях обесцвечивание меланинов под действием индуцированных УФ-светом супероксидов наблюдалось лишь в присутствии фотосенсибилизаторов [40, 41]. Поскольку, в литературе не существует однозначного мнения о молекулярных механизмах фотозащитного эффекта меланиновых пигментов, Коржовой Л.П. и сотрудниками [42] были проведены интересные исследования по определению стабильности структуры меланина под действием УФ-света. Опыты проводили на синтетическом водорастворимом ДОФА-меланине, о степени которого судили по УФ- и ИК спектрам лиофилизированных препаратов исходного и фракционированного на колонках Тоуорепарл меланина. В соответствии с полученными результатами, авторы [42] делают выводы о том, что результатом УФ-облучения меланина, прежде всего, является его деполимеризация, вследствие чего снижается способность пигмента к обратимым изменениям свободнорадикального состояния, то есть снижение его фотозащитных и антирадикальных функций. С этими изменениями могут быть связаны деструктивные процессы, о чем свидетельствует появление в среде инкубации низкомолекулярных флуоресцирующих соединений, принципиально отличных от продуктов фотолиза.

На основе своих данных и описанных в литературе работ, авторы [42] предлагают механизм фотохимической модификации молекулы пигмента. Он основан на том, что меланин может выступать в качестве аккумулятора супероксид-анионов, которые активно генерируются в клетке при воздействии УФ-облучения. Минорная часть образовавшегося в результате облучения супероксида может восстанавливаться гидрохиноновыми группами эумеланинов до перекиси водорода. Кроме того, перекись водорода может образовываться и непосредственно из супероксид-аниона при взаимодействии его с водой. Авторы предполагают, что именно перекись водорода может быть одним из повреждающих агентов при фотоиндуцированной деструкции эумеланинов. Отмечено, что окисление ДОФА-меланина перекисью водорода приводит к образованию химических продуктов, по своим характеристикам близких к продуктам фотолиза пигмента. Это, по-видимому, может служить косвенным доказательством того, что одним из факторов, вызывающих деградацию структуры ДОФА-меланина под действием УФ-облучения, является перекись водорода - вторичный продукт супероксида-нинона. Однако, несмотря на то, что появляется вероятность деструкции меланинов под действием повреждающих агентов, защитное действие меланина от ионизирующей радиации убедительно доказано многочисленными экспериментальными работами [43 - 47].

Антирадикальная способность ДОФА-меланина была исследована при облучении белков и липидов [48]. Изучение изменения накопления парамагнитных центров полученных *in vitro* и облученных комплексов ДОФА-меланина с белком и липидами выявило, что при γ -облучении ДОФА-меланина в зависимости от температуры могут возникать стабильные и нестабильные радикалы, которые по своей природе схожи с собственными радикалами пигмента. Авторы работы предположительно связывают появление радикалов двух типов с возможностью их миграции по отношению к меланиновой матрице. При этом, количество парамагнитных центров в чистом меланине и меланине в смеси с альбумином изменяется примерно одинаково. По-мнению авторов, это связано с методическими особенностями эксперимента, поскольку, пассивный сигнал меланина попадает в центр сигнала белка, в результате чего сигнал альбумина практически не влияет на пик-пиковое расстояние сигнала меланина, причем, отношение этого расстояния к расстоянию для чистого ДОФА-меланина остается примерно одинаковым во всех дозах облучения. Поэтому, чтобы определить концентрацию парамагнитных

центров комплекса альбумина и меланина, необходимо определить после раздельного облучения сигналы чистого меланина, чистого альбумина и смеси белка с меланином. Вычисленная таким образом концентрация свободных радикалов смеси альбумин и ДОФА-меланин оказалась двукратно уменьшенной, по сравнению с таковой в альбумине. Авторами [46] отмечено ингибирующее действие меланина на процесс накопления свободных радикалов даже при 10% содержании пигмента в смеси с белком.

Изучение отношения меланина к образованию свободных радикалов в липидах *in vitro* проводили при облучении смеси ДОФА-меланина с кардиолипином в условиях низких температур, так как известно, что сигнал ЭПР γ -облученных липидов неустойчив при комнатной температуре. Полученные результаты показали, что добавление ДОФА-меланина к кардиолипину практически не влияет на скорость гибели ROO^\cdot - радикалов кардиолипина. Авторы предполагают, что при низких температурах в условиях торможения молекулярного движения взаимодействия перекисных радикалов с молекулами меланина затрудняется. При более высоких температурах свободные радикалы липидов, индуцируемые γ -излучением, неустойчивы и быстро исчезают, что не позволяет изучать их взаимодействие с меланином методом ЭПР. В силу указанных обстоятельств сложно определить протекторные возможности меланина по отношению к развитию свободнорадикального процесса липидов.

Однако, при этом можно сделать вывод о способности меланина проявлять защитную функцию в условиях индукции вторичных свободных радикалов в результате облучения белков.

При этом, следует отметить, что протекторное действие меланина как правило, изучалось на моделях синтезированного ДОФА-меланина *in vitro*, что очень часто не отражает гомеостатический процесс в живом организме. Разумеется, что исследование механизмов действия пигмента на молекулярном уровне методически затрудняется при использовании клеточных и тканевых культур или других систем, наиболее приближенных к метаболическим процессам организма. С одной стороны, это можно объяснить сложностью структуры самого пигмента, с другой - его полифункциональностью и способностью принимать участие в различных процессах жизнедеятельности организма.

Однако, несмотря на указанные сложности протекторные функции микробных меланинов изучались особенно активно. Достаточно известны в этом направлении работы коллектива авторов Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины [49, 50], которые исследовали возможность регуляторного воздействия меланина гриба *Cladosporium Cladosporioides* на процесс перекисного окисления в системе крови, вызванного облучением животных малыми дозами радиации. В зоне влияния аварии на ЧАЭС (г.Чернобыль) изучали возможность регуляции перекисного окисления в системе крови путем применения меланина грибного происхождения, влияющего на свободнорадикальные процессы в организме. Показано, что длительное воздействие ионизирующей радиации низкой интенсивности со временем приводит к интенсификации свободнорадикальных процессов в системе крови. Авторами были получены данные о регулирующем влиянии меланина на процессы перекисного окисления и о синхронизации функционирования супероксиддисмутазы и каталазы в системе крови.

На современном этапе развития исследований по изучению молекулярного механизма действия меланина в клетке сложно говорить о природе воздействия пигмента на структуру ферментов, в результате чего они могут проявлять более высокий уровень активности. Однако, имеются данные, свидетельствующие о проявлении модуляторного эффекта меланина по отношению к ферментам репарации. Так, изучение протекторной способности меланинодержущих микроорганизмов выявило наличие в них практически всех основных механизмов

репаративного восстановления ДНК. Были получены экспериментальные результаты, показывающие повышение ДНК-полимеразной и ДНК-лигазной активностей меланинсодержащих грибов под действием УФ-облучения [51].

Таким образом, исследования биохимических принципов фармакологического действия одного из природных клеточных пигментов - меланина показывает возможность использования его фармако-терапевтического эффекта при лечении заболеваний различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова Н.Н., Василевская А.И. Меланосодержащие грибы в экстремальных условиях (1988) Киев : Наукова думка.
2. Sarna T., Swartz H.M. (1978) *Folia histochemica et cytochemica*. 16, N 4. 275 - 286.
3. Prota G., Thomson R.H. (1976) *Endeavour*. - 35, N 124. 32 - 38.
4. Feeney L. (1978) *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 17, N 7, 583 - 600.
5. Кутиков Е. С. (1983) Тканевая терапия В кн.: Тез. Докл. науч. конф., 202-204.
6. Лях С.П., Рубан Е.Л. Микробные меланины (1972) М.: Наука,
7. Либенсон М. Н. (1981) К вопросу о тепловом повреждении пигментированных тканей лазерным излучением // В кн.: Тез. Докл. Всесоз. науч. конф.: «Применение методов и средств лазерной техники в биологии и медицине», Киев., С.207-211
8. Плотникова С. И., Моссэ И.Б. (1982) Влияние меланина на мутационный процесс, индуцированный ионизирующей радиацией в половых клетках животных В кн.: Тез. докл. Четвертого Всесоюз. сипм. По фенольным соединениям, Ташкент, С.37-38.
9. Blomfield B.I., Alexander M. (1967) *J.Bacteriol.* 93, 1276- 1280.
10. Masson H.S., Ingrem D.J. E., Allen B. (1960) *Arch. Biochem. Biophys.* 86, P.225.
11. Nicolaus R.A. (1966) *Chim. Ind.* 48, N 4, 341.
12. Thomas M. (1955) *Modern methods of plant analysis* (eds. K. Paech, M.Tracey) Weinheim: Springer - Verlag., N 4. 661.
13. Piattelli M., Nicolaus R.A. *Rend. Accad. Sci. Fis. E mat. Soc. Nat. Sci lettere ed arti Nappoli.* - 1965/1966, 32. 200-207.
14. Бруммон Т. (1986) Биохимия природных пигментов / ред. М.Н. Запрометов / М.:Мир., - 422 с.
15. McGinness J.E., Kono R., Moorhead W.D. (1979) *Pigment Cell.* - 4, 270-276.
16. Жеребин Ю. А. (1984) Докл. АН УССР. Серия Б.- № 3, 64-68.
17. Можар Б.С. (1969) Врачебное дело. № 9, 73-76.
18. Ж. Крю. (1979) Биохимия. Медицинские и биологические аспекты/ М.: Медицина, 510 с.
19. Kuster E. (1963) *Enzyme Chemistry of Phenolic Compounds* / ed. J. Pridham / Oxford: Pergamon Press.,
20. Andrews R.S., Pridham G.B. (1967) *Phytochemistry.* 6, N 1, 13-18.
21. Irion W., Fischnich O. *Z. Pflanzenernahr.* (1953) *Dung.: Bodenkunde*, 59, N 3. S.248-266.
22. Лях С.П., Рубан Е.Л. (1968) В сб.: Успехи микробиологии, 5, 90-120.

23. Nicolaus R.A., Piattelli M., Fattorusso E. (1964) *Tetrahedron*. 20, N 5, 1163-1172.
24. Тен Л.Н., Степанченко Н.Н., Шевцова В.М., Мухамеджанов С.З., Касьяненко А.Г., Отрощенко О.С. (1980) *Химия природных соединений*. 11, 393-397.
25. Жданова Н.Н., Степанченко Н.Н., Василевская А.И., Наврезова Н.Ш., Тыщенко А.А., Мухамеджанов С.З., Асланов Х.А. (1985) *Микробиологический журнал*. 47, №6, 43-50.
26. Жданова Н.Н., Степанченко Н.Н., Василевская А.И., Наврезова Н.Ш., Тыщенко А.А., Тен Л.Н. (1986) *Микология и фитопатология*. - 20, № 5. 395-401.
27. Жданова Н.Н., Мележик А.В., Школьный А.Т., Синявская О.И. (1993) *Микробиологический журнал*. - 55, №1, 79-84.
28. Рубан Е.Л., Лях С.П. (1968) *Изв. АН СССР. Серия биол.* № 4. 530-542.
29. Gan E.V., Haberman H.F., Menon I.A. (1974) *Biochim. Biophys. Acta*. 370. 62-64.
30. Григорян Э.Н., Муташов В.И. (1979) *Онкогенез* 10, №2. 137-144.
31. Берлинер Д.Л., Эрвин Р.Л., Макгел Д.Р. Терапевтическое применение меланина // Заявка А 61 К 31/48, 3700. WO 92/07580.
32. Parsons P.G., Carter F.B., Morrison L., Mary Sr. R. (1981) *Cancer. Res.* 41, N 4. 1525-1534.
33. Stepień K. (1988) *Acta Polon. Pharm.* 45, N 5, 435-440.
34. Sealy R.C., Felix C.C., Hyde J.S., Swartz H.M. (1980) *Free Radical in Biology*. 4. 209-252.
35. Lambert C., Sinclair R.S., Truscott T.G., Land E.J., Chedekel M.R., Chung-Tsing Lin (1984) *Photochem. Photobiol.* 39, N 1, 5-10.
36. Chedekel M.R. (1982) *Photochem. Photobiol.* 35. 881-885.
37. Felix C.C., Hyde J.S., Sealy R.C. (1979). *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 88, N 2, 456-461.
38. Kalyanaraman B., Felix C.C., Sealy R.C. (1984). *J. Amer. Chem. Soc.* 106, N 24, 7327-7330.
39. Sarna T., Sealy R.C. (1981) *Photochem. Photobiol.* 39, N 6. 805-809.
40. Pilas B., Felix C.C., Sarna T., Kalyanaraman B. (1986) *Photochem. Photobiol.* 44, N 6. 689-696.
41. Sealy R. C., Sarna T., Wanner E., Reszka K. (1983) *Photochem. Photobiol.* 40, N 4. 453-459.
42. Sarna T., Menon J.A., Sealy R.C. (1985) *Photochem. Photobiol.* 42, N 5. 529-532.
43. Коржова Л.П., Фролова Е.В., Ромаков Ю.А., Кузнецова Н.А. (1989) *Биохимия* 54, № 6. 992-998.
44. Дружина М. О., Пухова Г.Г., Бурлака А.П., Жданова Н.М., Сидорик Є.П. (1994) *Укр. Біохім. Журн.* № 3. 271-273.
45. Slawinska D., Slawinski J., Ciesla L. (1983) *Physiol. Chem. Phys. and Med. NMR*. 15, N 3. 209-222.
46. Латыков И.Ф., Всеволодов Э.Б., Голиченков В.Д. (1989) *Радиобиология*. Т. XIX, № 2, 189-193.
47. Багиров Р.М., Стукан Р.А., Лапина В.А. и др. (1985) *Координационная химия*. 11, № 9, 1234-1239.
48. Юсифов Э.Ю., Донцов А.Е., Островский М.А. (1987) *Радиобиология*, 27, № 1, 8-11.
49. Затула Д.Г., Слабостицька А.Т., Свищук А.А., Жданова Н.М. (1976) *Мікробіологічний журнал*. 38, №1. 29-32.
50. Жданова Н.Н., Походенко В.Д., Гаврюшина А.И., Гольнская И.С. (1973) *Изв. АН СССР. Сер. Биол.* № 3, 324-333.

51. Сидорик Є.П., Дружина М.О., Бурлака А.П., Данко М.Й., Пухова Г.Г., Жданова Н.М., Школьный О.Т. (1994) Докл. АН Украины. № 9, 174-178.
52. Дружина М.О., Пухова Г.Г., Бурлака А.П., Жданова Н.М., Сидорик Є.П. (1994) Український радіологічний журнал. № 3, 271-273.
53. Жестянников В.Д. (1979) Репарация ДНК и ее биологическое значение Л.: Наука.

Поступила 27.04. 1998 г.

THE DEVELOPMENT OF IDEAS ON BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF MELANIN PIGMENTS

M.I. BORSCHEVSKA, S. M. VASILIEVA,

Joint Stock Company «Farmak», 74, Frunse str., Kiev, 252080, Ukraine;
Tel.: (044)417-95-87; Fax (044)417-10-55

Biochemical principles of pharmacological action melanin, one of the natural cells pigments, are discussed. Melanin is involved into DNA-repair, in the the respiratory chain functioning; it modulates such important systems of the cellular metabolism as photo- and radio protectors. Melanin neutralizes the effect of products of lipid peroxidation and takes part in neurotransmitter processes under numerous pathological processes damaging functional neuron structures. Experimental data cannot often account for the mechanisms of melanin action and therefore systematic analysis of all the data published on melanin pigments is necessary for possible employment of melanins for the pharmacological needs.

Key words: melanin, melanogenesis, the protective actions