

ОБЗОРЫ

УДК: 577.213/.217: 615.272.4
©Зиновьева, Спасов

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИОКСИДАНТОВ

В.Н. Зиновьева, А.А. Спасов

НИИ фармакологии и кафедра фармакологии Волгоградского государственного
медицинского университета
400066, Волгоград, пл. Павших борцов, 1; факс: (8442)97-8160;
эл. почта: vzinovieva@yandex.ru

При окислительном стрессе, сопровождающим многие заболевания человека, мишенью свободных радикалов может оказаться наследственный аппарат клеток. ДНК подвергается окислительным повреждениям и при воздействии мутагенных и канцерогенных ксенобиотиков. Окисление ДНК усиливается также при старении организма. Для защиты ДНК от окислительных повреждений ведется поиск и разработка антиоксидантных ДНК-протекторов, сведения о которых приведены в настоящем обзоре.

Ключевые слова: окислительные повреждения ДНК, антиоксиданты, защита ДНК

ВВЕДЕНИЕ. В процессе дыхания в клетках аэробных организмов постоянно образуются активные формы кислорода (АФК): супероксидный и гидроксильный радикалы, перекись водорода и другие агрессивные соединения, которые инициируют окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот и вызывают повреждение различных клеточных структур. Эволюционно сложившаяся антиоксидантная (АО) система защищает клетки от повреждений, однако в случае дисбаланса между её уровнем и уровнем генерируемых клетками АФК развивается состояние окислительного стресса. Окислительный стресс сопровождается многие заболевания человека [1]. Среди них нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз), болезни обмена (диабет), большая группа болезней, в патогенез которых включены воспалительные процессы (ревматоидный артрит, астма). Поскольку в развитии этих патологий участвуют АФК, для их терапии разрабатываются и уже применяются лекарственные препараты, обладающие антиоксидантной активностью. Успешным оказалось, например, применение антиоксиданта убихинона при ишемической болезни сердца, которая также недавно отнесена к классу фагоцитозависимых кислородно-радикальных заболеваний [2].

При многих патологиях человека, сопряженных с окислительным стрессом, АФК вызывают повреждение наследственного аппарата клеток [3].

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

Окислительные повреждения ДНК, как известно, являются причиной соматических мутаций, которые играют важную роль в инициации канцерогенеза [4]. С окислением ДНК, по-видимому, связана высокая предрасположенность к раку пациентов с моногенными наследственными болезнями, сопровождающимися окислительным стрессом (анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия/телеангиэктазия и др.) [5]. ДНК является мишенью АФК и при онкологических заболеваниях [3]. В связи с этим проблема защиты ДНК от окисления, происходящего при патологиях человека, становится чрезвычайно актуальной. В защите нуждается также геном здорового человека, который постоянно подвергается атаке АФК, образующихся при биотрансформации ксенобиотиков, воздействие которых в современных условиях многократно усилено. Кроме того процессы окисления ДНК и, в особенности, ДНК митохондрий становятся интенсивнее при старении организма [6,7] и можно предположить, что их торможение окажет замедляющий старение эффект. Всё это диктует необходимость создания прежде всего на основе антиоксидантных веществ препаратов, защищающих наследственный аппарат от повреждений активными формами кислорода.

В настоящем обзоре представлены сведения о ДНК-протекторах - природных или синтетических антиоксидантных веществах, способных оказывать защитное по отношению к ДНК действие. Изучение ДНК-протекторных эффектов антиоксидантов проводится как в тестах с изолированной ДНК или с культурой клеток, так и на модельных животных. Интенсивно исследуется способность пищевых антиоксидантов к защите от окисления ДНК человека. АФК, как известно, могут вызывать повреждения ДНК разных типов, однако чаще всего для оценки степени окисления ДНК проводится измерение количества модифицированных оснований, например, окисленного гуанозина (8-oxodG), или учитываются возникающие в ДНК разрывы (в частности, с помощью метода "комет"). В литературе активно дискутируются надёжность методов детекции окислительных повреждений ДНК и обоснованность различных схем проведения исследований [8]. Несмотря на это, список ДНК-протекторов быстро увеличивается и в первую очередь за счёт антиоксидантов, обладающих антиканцерогенными, антимуtagenными и геропротекторными свойствами, что обусловлено связью процессов канцерогенеза, мутагенеза и старения с окислением ДНК.

1. Биофлавоноиды

В основе интереса к этой группе веществ растительного происхождения лежат эпидемиологические данные о низкой частоте гормон-зависимых видов рака у народов, традиционная диета которых обогащена фитоэстрогенами [9]. К ним относятся прежде всего дифенольные флавоноиды и лигнаны. У многих изофлавоноидов, в том числе у генистеина и дайдзеина, основным источником которых в питании человека является соя, обнаружены антиоксидантные свойства [10]. Защитный эффект флавоноидов по отношению к ДНК был выявлен у добровольцев, потреблявших в течение 4 недель 1 л соевого молока в сутки [11] или применявших таблетки "нова-соя" [12]. В обоих случаях в плазме крови испытуемых возрастало содержание флавоноидов.

Предполагается, что флавоноиды генистеин, эквиол, кверцетин и мирицетин, защищая *in vitro* ДНК человеческих лимфоцитов от повреждения перекисью водорода, выполняют роль ловушек АФК [13, 14]. Данные опытов с изолированной ДНК, окислительные повреждения в которой вызывали УФ-облучением, свидетельствуют о другом возможном механизме защитного действия генистеина - интеркаляции в ДНК и усилении её целостности [15]. Не исключено, что фитоэстрогены (генистеин, дайдзеин и ресвератрол) оказывают опосредованное действие на ДНК. Так, уменьшение под действием этих веществ уровня 8-oxodG в ДНК из миоцитов сосудов крыс со спонтанной гипертензией связано, по-видимому, с возрастанием уровня глутатиона [16]. При введении генистеина мышам SENCAR

также наблюдалось возрастание активности таких ферментов АО системы как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза [17]. В опытах с культурой гепатоцитов крысы наблюдали стимуляцию флавоноидом мирицетином высвобождения окисленных оснований из ДНК, что свидетельствовало об усилении экспрессии участвующих в репарации ДНК генов [18].

У других флавоноидов, например, у обладающих антиоксидантными свойствами антоцианов обнаружена способность к внеклеточной защите ДНК от окислительных повреждений на модели культивируемых клеток человека, что уже позволяет считать их потенциальными антиканцерогенами, обезвреживающими действие АФК в кровяном русле или в кишечнике [19]. Полученный из винограда проантоциановый экстракт защищал ДНК от фрагментации в опытах с культурой кератоцитов ротовой полости человека при моделировании канцерогенного воздействия на них жевания табака [20]. Оказывает ДНК-протекторный эффект и производное флавоноида рутина 4(G)- α -глюкопиранозил-рутин, который при введении крысам снижал уровень тиминового и тимидинового гликолей в моче животных [21].

Полифенольные соединения растительного происхождения, к которым относятся флавоноиды, вызывают интерес и как возможные превенторы коронарных заболеваний человека [22]. Известно о положительном эффекте умеренного потребления красного вина на их возникновение. Возможно, компоненты красного вина защищают от окислительного стресса, который сопутствует атеросклерозу. Так, входящий в состав вина фитостероид ресвератрол действует как антиоксидант, вмешиваясь в метаболизм арахидоновой кислоты и влияя на синтез циклооксигеназы-2, благодаря чему снижается уровень АФК [23]. У ресвератрола обнаружены ДНК-протекторные свойства. Ресвератрол оказался способен защитить ДНК миоцитов сосудов крыс от повреждений конечными продуктами гликирования [16], а также препятствовал фрагментации ДНК в культивируемых клетках различного происхождения, вызываемой окисляющими агентами [24]. В опытах *in vivo* ресвератрол снижал до исходного уровня 8-oxodG, возраставший под действием $KBrO_3$ в ДНК из почек крыс [25]. Наблюдалось и снижение под действием ресвератрола содержания окисленного гуанозина в моче крыс со спонтанной гипертензией [26]. У напоминающего по химической структуре ресвератрол производного стилбена изорапонтигенина, выделенного из декоративной беламканды китайской, также обнаружены ДНК-протекторные свойства [27].

Другие компоненты красного вина также оказывают защитный эффект по отношению к ДНК. Комплекс полифенолов и танинов уменьшал уровень 8-oxodG, индуцируемый окислителями в изолированной ДНК [28], и снижал количество 8-oxodG в ДНК печени крыс, которым для индукции повреждений вводили 2-нитропропан [29]. Под действием полифенолов и танинов красного вина *in vivo* снижался базальный уровень окисленных оснований ДНК колоноцитов крыс, в то время как базальный уровень однонитевых разрывов в ней оставался без изменения [30]. При изучении действия красного вина в составе диеты на уровень окисления ДНК в клетках крови человека также показан его протекторный эффект [31].

Данные о защите ДНК от повреждений канцерогенами ($KBrO_3$ и 2-нитропропаном) указывают на возможное антиканцерогенное действие компонентов красного вина. Оно, безусловно, является специфичным, поскольку полифенолы и танины вина, например, не защищали ДНК от канцерогена 1,2-диметилгидразина [29]. Кроме того следует указать, что в определенных условиях антиоксидантные биофлавоноиды могут оказывать прооксидантное действие. Его следствием, по-видимому, является усиление ресвератролом образования разрывов ДНК, вызываемых комплексом $H_2O_2/Cu(II)$ [32].

2. Другие соединения фенольной природы

ДНК-протекторное действие оказывают полифенолы, входящие в состав такого распространенного напитка, как чай. Экстракты и зеленого, и черного чая содержат антиоксидантные соединения, с действием которых связывают

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

обнаруженную у них антимуtagenную активность [33]. Компоненты чая индуцируют также ферменты детоксификации ксенобиотиков, участвуют в регуляции клеточного роста и апоптоза, оказывают антиканцерогенное действие [34]. Последнее может быть связано с защитой ДНК от окисления. Комплекс полифенолов черного чая (тирубигинов и тифлувинов), например, при десятидневном введении крысам снижал количество 8-oxodG в ДНК колоноцитов, при этом повреждения ДНК вызывали 1,2-диметилгидразином [35]. В то же время тирубигин не влиял на исходный уровень окисленных пиримидинов и частоту образования разрывов в ДНК колоноцитов крыс [30].

Наиболее высока антиоксидантная активность у экстрактов зеленого чая, видимо, за счет действия его основного компонента галлата эпигаллокатехина. Экстракт зеленого чая не только уменьшал образование малонового диальдегида в культивируемых клетках человека, но и препятствовал фрагментации ДНК в них [36]. В опытах на грызунах, получавших за три недели до индукции у них ишемии мозга зеленый чай, наблюдали снижение в тканях мозга уровня различных перекисей, а также количества 8-oxodG [37]. Экстракт зеленого чая при введении мышам уменьшал степень индуцированных канцерогенами табака повреждений ДНК и частоту образования опухолей [38]. О ДНК-протекторном действии зеленого чая при употреблении его людьми свидетельствуют данные о снижении количества 8-oxodG в ДНК белых кровяных клеток испытуемых и в их моче [39].

Показана способность полифенолов какао к защите ДНК от образования разрывов под действием митомицина С [40]. При этом в микродерном тесте на грызунах обнаружена и антимуtagenная активность какао. ДНК-протекторные свойства выявлены также у производных кумариновой кислоты - природных фенольных соединений, обычно присутствующих в пище человека [41].

Дифенольными фитоэстрогенами являются лигнаны растений, которые в организме млекопитающих образуют биологически активные соединения. У метаболита лигнана энтеролактона недавно выявлено ДНК-защитное действие, поскольку он снижал исходный уровень окислительных повреждений ДНК в культуре колоноцитов человека, не влияя однако на степень окисления ДНК перекисью водорода [42]. При употреблении добровольцами ржаного хлеба - источника лигнана - защитного эффекта по отношению к ДНК лимфоцитов крови не наблюдали, что могло быть связано как с низким количеством энтеролактона в плазме крови, так и с различиями между колоноцитами и лимфоцитами.

3. Другие вещества растительного происхождения

Вызывает интерес изучение растений, применяющихся в традиционной восточной медицине. Так, у *Ganoderma lucidum* предполагаются противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Действительно, фракция аминоксахаридов растения снижала уровень ПОЛ, индуцированного ионами железа в гомогенатах мозга крыс, и инактивировала супероксидный и гидроксильный радикалы [43]. Кроме того она уменьшала частоту разрывов ДНК фага фХ174, вызванных УФ-фотолизом и H_2O_2 . Полисахариды таких растений, как *Aloe barbadensis* и *Coriolus versicolor* ингибировали образование супероксид-аниона и снижали количество 8-oxodG и уровень бенз(а)пиреновых аддуктов в ДНК клеток печени мыши [44]. На культуре клеток человека и хомячка показана способность экстракта розмарина к защите ДНК от фрагментации, индуцируемой перекисью водорода или системой видимый свет/метиленовый синий [45]. Сок киви после его однократного приема добровольцами в количестве 0,5 л увеличивал устойчивость ДНК лимфоцитов к повреждению H_2O_2 [46].

Известен также ДНК-защитный эффект капустных растений, в частности, брюссельской капусты. Ее водный экстракт снижал уровень 8-oxodG в изолированной ДНК, когда повреждения вызывали реагентами реакции Фентон или УФ лучами [47]. У синигрина капусты предполагается способность улавливать АФК. При введении крысам экстракта капусты наблюдали индукцию глутатион-S-трансферазы и NADPH-хиноноксидоредуктазы, но не ферментов 1-ой фазы

биотрансформации, ферментов АО системы (глутатионпероксидазы, каталазы) или ДНК-репарирующего фермента 8-oxodG-ДНК-гликозилазы [48]. Однако уровень 8-oxodG в ДНК печени крыс возрастал при высокой дозе экстракта и, видимо, большое количество брюссельской капусты в пище не является полезным. У человека уровень экскреции 8-oxodG с мочой снижался после ежедневного употребления 300 г капусты на протяжении трёх недель [49], что косвенно подтверждает эпидемиологические данные об уменьшении риска развития рака под влиянием этого овоща [50].

Обнаружено защищающее ДНК действие у томатов. В опытах с культурой клеток обезьяны ликопины томата снижали уровень ПОЛ и количество 8-oxodG в ДНК, для индукции которых использовали нитрилтриацетат железа/аскорбат [51]. Употребление большого количества томатов человеком приводило к возрастанию уровня ликопинов в лимфоцитах и к усилению их устойчивости к окислительному стрессу (при анализе ДНК методом "комет") [52]. В другой работе под влиянием томатов происходило уменьшение уровня 8-oxodG в ДНК лимфоцитов тех добровольцев, у которых он исходно был высок [53]. При этом не изменялось количество других продуктов окисления ДНК, а содержание окисленного аденина даже возросло. Наблюдаемые изменения ДНК могут быть и результатом действия других каротиноидов, входящих в состав томатов, прежде всего β-каротина (провитамина А).

4. Витамины

Среди антиоксидантных соединений, поступающих в организм человека с овощами и фруктами, особенно важны витамины С и Е и каротиноиды. Помимо антиоксидантных свойств эти вещества проявляют на многих моделях антимутагенную активность [54]. С другой стороны известна и их способность к прооксидантному действию в определенных условиях, чем объясняются противоречивые данные о наличии у этих витаминов ДНК-защитных свойств. Так, в опытах с изолированной ДНК показано, что и витамин Е (α-токоферол) и витамин А в присутствии двухвалентной меди индуцируют окислительные повреждения ДНК [55, 56]. Кроме того некоторые витамины способны к автоокислению и их окисленные формы могут вызывать повреждения ДНК. Например, при инкубации ДНК тимуса телят с окисленными β-каротином или ликопином в ней возрастало содержание 8-oxodG [57]. Известны и различные генетические эффекты витамина С [58].

Рассмотрим более подробно ДНК-протекторные свойства витамина Е. Водорастворимая форма витамина Е (тролокс) уменьшала, например, уровень 8-oxodG в изолированной ДНК, повреждения в которой вызывали δ-аминолевулиновой кислотой [59]. Количество индуцированного 2-нитропропаном 8-oxodG в ДНК клеток печени крыс под действием витамина Е, который вводили животным, также снижалось [60]. Витамин Е оказывал защитное действие и по отношению к ДНК из почек крыс, окисление которой, судя по уровню 8-oxodG, усиливали введением животным канцерогена KBrO₃ [25]. Установлено также, что у модельных животных, содержащихся на диете с низкой концентрацией витамина Е, облучение радиацией приводило к значительному возрастанию уровня 8-oxodG в ДНК печени, а в группе животных, не испытывавших дефицита витамина, такого эффекта не наблюдалось [61]. На модели ишемии/реперфузии показано уменьшение под действием витамина Е содержания 8-oxodG в ДНК миокарда крыс [62]. При введении трансгенным мышам витамина Е наблюдалось снижение уровня спонтанных мутаций в тех тканях животных, в которых концентрация витамина была высокой [63]. Видимо, витамин Е воздействовал при этом на эндогенные повреждения ДНК.

Эти данные свидетельствуют, что спектр действия витамина Е как ДНК-протектора довольно широк. Он оказывает эффект и *in vitro* и *in vivo*, снижает уровень как эндогенных, так и индуцированных канцерогенами повреждений ДНК. Витамин Е способен защищать ДНК от окислительных повреждений разных

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

типов (от модификации оснований и от фрагментации). Последнее подтверждается результатами исследования с использованием метода "комет", когда витамин Е вводили в диету людей. Его защитное действие выявлено у тех испытуемых, диета которых содержала большое количество полиненасыщенных жирных кислот и способствовала усилению фрагментации ДНК лимфоцитов [64]. В другой работе наблюдалось снижение под действием витамина Е титра антител к 5-гидроксиметил-2'-дезоксигуанидину (окисленный тимидин) в плазме крови испытуемых [65].

При введении в диету людей витамина Е в комплексе с другими антиоксидантами (витамином С и β-каротином) получены противоречивые результаты [66, 67]. Данные многих других работ, исследовавших защитные эффекты витаминов на добровольцах, также разнятся, либо их трудно сопоставлять в силу различий применяемых методов анализа повреждений ДНК. Усилить демонстрацию ДНК-протекторного действия антиоксидантов, по-видимому, могут такие условия, которые приводят к пониженной активности АО системы испытуемых или повышенному уровню окисления ДНК у них [68]. На антиоксидантный статус человека влияют многие факторы. Содержание антиоксидантов в плазме крови европейцев, например, зависит от сезона и, как оказалось, сезонным колебаниям подвержен уровень окисления ДНК в клетках крови [69]. Различие исходного уровня антиоксидантов у испытуемых обусловлено как разным уровнем потребления фруктов и овощей, так и другими особенностями диеты. Ожидалось, например, что содержание 8-oxodG в ДНК испанских женщин будет ниже, чем у шведок из-за большего потребления первыми фруктов и овощей и, следовательно, витаминов [70]. Такое различие не обнаружено, как полагают, в связи с высоким уровнем в диете испанок жиров, в том числе прошедших тепловую обработку.

Если усиление окисления ДНК способствует канцерогенезу, то на оценку ДНК-протекторных свойств антиоксидантов может повлиять и качественный состав жиров в диете испытуемых, что обнаружено при изучении антиканцерогенного действия витаминов. В частности, обратная корреляция между потреблением витамина С и риском возникновения рака молочной железы, наблюдалось только в группе женщин с высоким уровнем потребления линолевой кислоты (жирная кислота типа ω-6) и с большой массой тела [71].

Известно также, что на оценку антиканцерогенных эффектов витаминов влияет генетический полиморфизм, по которому отличаются и этносы, и отдельные индивидуумы в популяции. Так, только у женщин с мутантным геном митохондриальной Мп-супероксиддисмутазы, участвующей в защите от АФК, обнаружена зависимость между низким уровнем витаминов в диете и повышенным риском развития рака молочной железы [72]. Видимо, и при анализе ДНК-протекторных свойств витаминов следует учитывать генотип испытуемых, а именно полиморфизм генов, кодирующих ферменты АО системы или отвечающих за генерацию АФК.

Таким образом, использование витаминов, а возможно, и других антиоксидантов для защиты ДНК от окисления и как средства профилактики рака может дать положительный эффект далеко не во всех случаях. Однако интерес к ДНК-протекторным свойствам витаминов по-прежнему высок. Недавно способность к защите ДНК от окисления обнаружена у (R)-α-липовой кислоты, которая при введении старым крысам снижала повышенный у них уровень 8-oxodG в ДНК миокарда до значений, характерных для молодых животных; это соединение можно рассматривать как геропротектор [73].

5. Эндогенные антиоксиданты

Все рассмотренные выше антиоксиданты встречаются в продуктах питания и поступают в организм как экзогенные вещества. Витамины, однако, можно считать также эндогенными антиоксидантами, поскольку они являются обязательным компонентом АО системы организма. Антиоксидантный статус

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

Способность к защите ДНК от окисления выявлена также у некоторых других синтетических соединений с антиоксидантным действием. Так, недавно показано, что новое производное аскорбата ЕРС-К1 снижает уровень 8-oxodG в мозге крыс при ишемии/реперфузии [91]. Установлено, что синтетический аналог спермина, рассматриваемый как возможный радиопротектор, обладает ДНК-защитным эффектом [92].

Известно, что металлы с переходной валентностью участвуют в реакциях Фентон, ведущих к образованию АФК, поэтому хелаторы металлов могут оказать не только антиоксидантное, но и ДНК-защитное действие. В первом случае в опытах с ишемией/реперфузией миокарда у собак деферроксамин и бафокуприн понижали уровень аскорбат-радикала [93], во втором - деферроксамин и феррозин блокировали образование 8-oxodG в опытах с изолированной ДНК [94]. Окисление ДНК происходит при введении железа крысам для индукции эпилептогенных зон в мозге. Как оказалось, уровень повреждения ДНК при этом можно снизить, если предварительно ввести животным антиэпилептическое средство зонисамид; ДНК-протекторный эффект препарата предполагает наличие у него антиоксидантных свойств [95].

Препарат из группы статинов флувастатин *in vitro* уменьшал скорость повреждения одонитовой ДНК фага конечными продуктами гликирования или АФК [96]. Механизм ДНК-протекторного эффекта этого соединения, по-видимому, не связан с его способностью к ингибированию 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, поскольку другие ингибиторы (правастатин и зимвастатин) не оказывали защитного действия.

ДНК-протекторное действие фитостероидов ресвератрола, как было показано выше, связано с его вмешательством в метаболические процессы, ведущие к генерации АФК, в которых участвует и циклооксигеназа-2 [23]. Неудивительно, что синтетический препарат нимесулид, являющийся ингибитором циклооксигеназы-2, в опытах *in vivo* препятствовал образованию 8-oxodG, индуцируемого производным декстрана в колоноцитах крыс [97].

Нежелательная способность некоторых антиоксидантов проявлять в присутствии металлов с переходной валентностью прооксидантный эффект и вызывать при этом повреждения ДНК уже упоминалась [32, 55, 56]. К сожалению, она выявлена у 5-аминосалициловой кислоты, используемой для лечения воспаления кишечника и защищающей ДНК *in vitro* от повреждения УФ и X-лучами [98, 99]. Недавно показано, что другое производное салициловой кислоты аспирин (ацетилсалициловая кислота) оказывает ДНК-защитный эффект, снижая фрагментацию ДНК фага fX174, вызванную хинонами и двухвалентной медью [100]. Возможно, способностью аспирина улавливать гидроксильные радикалы и снижать уровень 8-oxodG обусловлено его антиканцерогенное действие *in vivo* [101]. Не ясно, связан ли ДНК-протекторный эффект аспирина с его ингибирующим циклооксигеназу действием.

Процессы генерации АФК идут с участием многих ферментных систем. Продукция повреждающего липиды, белки и ДНК пероксинитрита связана с индуцибельной синтазой оксида азота. На модели ишемии/реперфузии почек у крыс показано, что ингибитор этого фермента L-N(6)-(1-иминоэтил)лизин снижает уровень окисления ДНК [88]. С другой стороны, нитроглицерин, являясь донором оксида азота, также оказывал ДНК-протекторный эффект и ослаблял окислительный стресс при ишемии/реперфузии легких крыс [102]. Чтобы объяснить наличие защитного по отношению к ДНК действия у этих разных соединений, необходимо дальнейшее изучение регуляторных функций, выполняемых оксидом азота в организме [103].

Таким образом, ДНК-протекторные свойства обнаружены у новых антиоксидантных соединений и у ряда применяемых на практике лекарственных препаратов. Антиоксидантная активность некоторых из них известна, у других её можно предположить по наличию способности к снижению окислительного повреждения ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. К настоящему времени не только установлено участие процессов свободнорадикального окисления в патогенезе ряда заболеваний человека, но при многих из них обнаружено повреждающее действие АФК на генетический аппарат клетки. Окислительные повреждения ДНК, происходящие при состоянии окислительного стресса, по-видимому, являются фактором риска для развития рака. В связи с этим возникает необходимость разработки таких антиоксидантных препаратов, которые оказывали бы специфическое защитное действие по отношению к ДНК. Рассмотренные выше антиоксиданты обладают ДНК-протекторным действием. Несмотря на многочисленность таких соединений (в особенности веществ природного происхождения), механизмы их защитного эффекта изучены недостаточно. У многих из антиоксидантов обнаружена пока только способность к снижению уровня окисления ДНК в опытах с изолированной ДНК или в культуре клеток. Ограничен и набор окислительных повреждений ДНК, возникновению которых эти ДНК-протекторы препятствуют. В интенсивно проводимых на добровольцах исследованиях протекторных свойств витаминов или антиоксидантных пищевых продуктов обычно анализируется окисление ДНК только в клетках крови. Поэтому их результаты не дают уверенности в том, что ДНК-протекторы окажут защитное действие в определенных клетках или органах, ДНК которых повреждается АФК при конкретной патологии.

По-видимому, не стоит надеяться на универсальность ДНК-защитного действия антиоксидантов. В большинстве своём они снижают уровень не всех повреждений ДНК, а только повреждений определенного типа, или, защищая ДНК от окисления, вызванного одним химическим веществом, не действуют против окисления другим агентом. Наиболее перспективными кажутся соединения, уменьшающие уровень эндогенного окисления ДНК, так как именно оно является ключевым звеном в процессе канцерогенеза. Возможно, в определенных условиях ДНК-протекторы такого типа могут оказаться действенным средством, предупреждающим рак. На примере изучения антиканцерогенных эффектов витаминов очевидно, что в число таких условий входит антиоксидантный статус организма, который не только зависит от стиля жизни индивидуума, но и детерминирован генетически.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Zwart L.L., Meerman J.H.N., Commandeur N.M., Vermeulen N.P.E.* (1999) *Free. Radic. Biol. Med.*, **26**, 202-226.
2. *Коган А.Х., Сумароков А.В., Сыркин А.Л. и др.* (2002) *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*, №2, 3-7.
3. *Зиновьева В.Н., Островский О.В.* (2002) *Вопр. мед. химии*, **48**, 419-431.
4. *Marnett L.J.* (2000) *Carcinogenesis*, **21**, 361-370
5. *Pagano G. Korkina L.G., Brink U.T. et al.* (1998) *Med. Hyp.*, **51**, 253-266.
6. *Knight J.A.* (2000) *Adv. Clin.Chem.*, **35**, 351-362.
7. *Лю Б.Н.* (2002) *Успехи соврем. биологии*, **122**, 376-389.
8. *Moller P., Loft S.* (2002) *Am. J. Clin. Nutr.*, **76**, 303-310.
9. *Adlercreutz H.* (1995) *Environ. Health Perspect.*, **103**, 103-112.
10. *Ruiz-Larrea M.B., Mohan A.R., Paganga G. et al.* (1997) *Free Radic. Res.*, **26**, 63-70.
11. *Mitchell J.H., Collins A.R.* (1999) *Eur. J. Nutr.*, **38**, 143-148.
12. *Djuric Z., Chen G., Doerge D.R. et al.* (2001) *Cancer Lett.*, **172**, 1-6.
13. *Duthie S.J., Collins A.R., Duthie G.G., Dobson V.L.* (1997) *Mutat. Res.*, **393**, 223-231.
14. *Sierens J., Hartley J.A., Campbell M.J. et al.* (2001) *Mutat. Res.*, **485**, 169-176.
15. *Wei H., Ca Q., Rahn R. et al.* (1998) *Biochemistry*, **37**, 6485-6490.

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

16. Mizutani K., Ikeda K., Nishikata T., Yamori Y. (2000) *J. Hypertens*, **18**, 1833-1840.
17. Cai Q., Wei H. (1996) *Nutr. Cancer*, **25**, 1-7.
18. Abalea V., Cillard J., Dubos M.P. et al. (1999) *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 1457-1466.
19. Pool-Zobel B.L., Bub A., Schroder N., Rechkemmer G. (1999) *Eur. J. Nutr.*, **38**, 227-234.
20. Bagchi M., Kuszynski C.A., Balmoori J. et al. (2001) *Free Radic. Res.*, **35**, 181-194.
21. Funabiki R., Takeshita K., Miura Y. et al. (1999) *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1078-1082.
22. Bravo L. (1998) *Nutr. Rev.*, **56**, 317-333.
23. Martinez J., Moreno J.J. (2000) *Biochem. Pharmacol.*, **59**, 865-870.
24. Sgambato A., Ardito R., Faraglia B. et al. (2001) *Mutat. Res.*, **496**, 171-180.
25. Cadenas S., Barja G. (1999) *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 1531-1537.
26. Mizutani K., Ikeda K., Kawai Y., Yamori Y. (2001) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **28**, 55-59.
27. Wang Q.L., Lin M., Liu G.T. (2001) *Jpn. J. Pharmacol.*, **87**, 61-66.
28. Lodovici M., Guglielmi F., Casalini C. et al. (2001) *Eur. J. Nutr.*, **40**, 74-77.
29. Casalini C., Lodovici M., Briani C. et al. (1999) *Eur. J. Nutr.*, **38**, 190-195.
30. Giovannelli L., Testa G., De Filippo C. et al. (2000) *Eur. J. Nutr.*, **39**, 207-212.
31. Leighton F., Cuevas A., Guasch V. et al. (1999) *Drugs Exp. Clin. Res.*, **25**, 133-141.
32. Win W., Cao Z., Peng X. et al. (2002) *Mutat. Res.*, **513**, 113-120.
33. Yen G.C., Chen H.Y. (1996) *Mutagenesis*, **11**, 37-41.
34. Weisburger J.H., Chung F.L. (2002) *Food Chem. Toxicol.*, **40**, 1145-1154.
35. Lodovici M., Casalini C., De Filippo C. et al. (2000) *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 1085-1088.
36. Erba D., Riso P., Colombo A., Testolin G. (1999) *J. Nutr.*, **129**, 2130-2134.
37. Hong J.T., Ryu S.R., Kim H.J. et al. (2001) *Brain Res.*, **888**, 11-18.
38. Chung F.L. (1999) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **220**, 244-248.
39. Klaunig J.E., Xu Y., Han C. et al. (1999) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **220**, 249-254.
40. Yamagishi M., Osakabe N., Natsume M. et al. (2001) *Food Chem. Toxicol.*, **39**, 1279-1283.
41. Lodovici M., Guglielmi F., Meoni M., Dolara P. (2001) *Food Chem. Toxicol.*, **39**, 1205-1210.
42. Pool-Zobel B.L., Adlercreutz H., Gleis M. et al. (2000) *Carcinogenesis*, **21**, 1247-1252.
43. Lee J.M., Kwon H., Jeong H. et al. (2001) *Phytother. Res.*, **15**, 245-249.
44. Kim H.S., Kacew S., Lee B.M. (1999) *Carcinogenesis*, **20**, 1637-1640.
45. Slamenova D., Kuboskova K., Horvathova E., Robichova S. (2002) *Cancer Lett.*, **177**, 145-153.
46. Collins B.H., Horska A., Hotten P.M. et al. (2001) *Nutr. Cancer*, **39**, 148-153.
47. Zhu C., Poulsen H.E., Loft S. (2000) *Free Radic. Res.*, **33**, 187-196.
48. Sorensen M., Jensen B.R., Poulsen H.E. et al. (2001) *Food Chem. Toxicol.*, **39**, 533-540.
49. Verhagen H., Poulsen H.E., Loft S. et al. (1995) *Carcinogenesis*, **16**, 969-970.
50. Verhoeven D.T., Goldbohm R.A., van Poppel G. et al. (1996) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **5**, 733-748.
51. Matos H.R., Di Mascio P., Medeiros M.H. (2000) *Arch. Biochem. Biophys.*, **383**, 56-59.
52. Porrini M., Riso P. (2000) *J. Nutr.*, **130**, 189-192.
53. Rehman A., Bourne L.C., Halliwell B., Rice-Evans C.A. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **262**, 828-831.

54. *Odin A.P.* (1997) *Mutat. Res.*, **386**, 39-67.
55. *Murata M., Kawanishi S.* (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 2003-2008.
56. *Yamashita N., Murata M., Inoue S. et al.* (1998) *Chem. Res. Toxicol.*, **11**, 855-862.
57. *Yeh S.L., Hu M.L.* (2001) *Free Radic. Res.*, **35**, 203-213.
58. *Halliwell B.* (2001) *Mutat. Res.*, **475**, 29-35.
59. *Qi W., Reiter R.J., Tan D.X. et al.* (2001) *Mol. Cell Biochem.*, **218**, 87-92.
60. *Takagi A., Sai K., Umemura T. et al.* (1995) *Cancer Lett.*, **91**, 139-144.
61. *Yoshimura M., Kashiba M., Oka J. et al.* (2002) *Free Radic. Res.*, **36**, 107-112.
62. *Yang C.S., Chen W.Y., Tsai P.J., Kuo J.S.* (1999) *Clin. Chim. Acta*, **285**, 163-168.
63. *Moore S.R., Hill K.A., Heinmoller P.W. et al.* (1999) *Environ. Mol. Mutagen.*, **34**, 195-200.
64. *Jenkinson A.M., Collins A.R., Duthie S.J. et al.* (1999) *FASEB J.*, **13**, 2138-2142.
65. *Hu J.J., Chi C.X., Frenkel K. et al.* (1999) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **8**, 693-698.
66. *Duthie S.J., Ma A., Ross M.A., Collins A.R.* (1996) *Cancer Res.*, **56**, 1291-1295.
67. *Jacobson J.S., Begg M.D., Wang L.W. et al.* (2000) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **9**, 1303-1311.
68. *Lof S., Poulsen H.E.* (2000) *Free Radic. Res.*, **33**, 67-83.
69. *Dusinska M., Vallova B., Ursinyova M. et al.* (2002) *Food Chem. Toxicol.*, **40**, 1119-1123.
70. *Bianchini F., Elmstahl S., Martinez-Garcia C. et al.* (2000) *Carcinogenesis*, **21**, 321-324.
71. *Michels K.B., Holmberg L., Bergkvist L. et al.* (2001) *Int. J. Cancer*, **91**, 563-567.
72. *Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Thompson P.A. et al.* (1999) *Cancer Res.*, **59**, 602-606.
73. *Suh J.H., Shigeno E.T., Morrow J.D. et al.* (2001) *FASEB J.*, **15**, 700-706.
74. *Ha H.C., Sirisoma N.S., Kuppusamy P. et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 11140-11145.
75. *Chiu S., Oleinick N.L.* (1998) *Radiat. Res.*, **149**, 543-549.
76. *Douki T., Bretonniere Y., Cadet J.* (2000) *Radiation Res.*, **153**, 29-35.
77. *Георгиев В.Н., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.* (1994) *Вопр. мед. химии*, **40**, 8-9.
78. *Hoppe U., Bergemann J., Diembeck W. et al.* (1999) *Biofactors*, **9**, 371-378.
79. *Tomasetti M., Littarru G.P., Stocker R., Alleva R.* (1999) *Free Radic. Biol. Med.*, **27**, 1027.
80. *Cabrer J., Burkhardt S., Tan D.X. et al.* (2001) *Pharmacol. Toxicol.*, **89**, 225-230.
81. *Morioka N., Okatani Y., Wakatsuki A.* (1999) *J. Pineal Res.*, **27**, 202-209.
82. *Rossmann T.G., Goncharova E.I.* (1998) *Mutat. Res.*, **402**, 103-110.
83. *Didier C., Pouget J.P., Cadet J. et al.* (2001) *Free Radic. Biol. Med.*, **30**, 537-546.
84. *Xu D., Ong C., Shen H.* (2001) *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.*, **35**, 394-396.
85. *Rao L., Puschner B., Prolla T.A.* (2001) *J. Nutr.*, **131**, 3175-3181.
86. *Yang C.F., Liu J., Wasser S. et al.* (2000) *Carcinogenesis*, **21**, 2237-2243.
87. *El-Bayoumy K., Chae Y.H., Rosa J.G. et al.* (2000) *Cancer Lett.*, **151**, 7-13.
88. *Noiri E., Nakao A., Uchida K. et al.* (2001) *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **281**, F948-957.
89. *Howard D.J., Ota R.B., Briggs L.A. et al.* (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **293**, 705-709.
90. *Shen C.L., Song W., Pence B.C.* (2001) *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **10**, 385-390.
91. *Zhang W.R., Hayashi T., Sasaki C. et al.* (2001) *Neurol. Res.*, **23**, 676-680.
92. *Turchanowa L., Shvetsov A.S., Demin A.V. et al.* (2002) *Biochem. Pharmacol.*, **64**, 649-655.
93. *Spencer K.T., Lindower P.D., Buettner G.R., Kerber R.E.* (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **32**, 343-348.

ДНК-ПРОТЕКТОРНАЯ ЗАЩИТА АНТИОКСИДАНТОВ

94. *Prahalad A.K., Inmon J., Ghio A.J., Gallagher J.E.* (2000) *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 1011-1019.
95. *Komatsu M., Hiramatsu M., Willmore L.J.* (2000) *Epilepsia*, **41**, 1091-1094.
96. *Imaeda A., Aoki T., Kondo Y et al.* (2001) *Free Radic. Res.*, **34**, 33-44.
97. *Tardieu D., Jaeg J.P., Deloly A. et al.* (2000) *Carcinogenesis*, **21**, 973-976.
98. *Fischer-Nielsen A., Poulsen H.E., Loft S.* (1992) *Free Radic. Biol. Med.*, **13**, 121-126.
99. *Fischer-Nielsen A., Jeding I.B., Loft S.* (1994) *Carcinogenesis*, **15**, 1609-1612.
100. *Hsu C.S., Li Y.* (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **293**, 705-709.
101. *Denda A., Tang Q., Endoh T. et al.* (1994) *Carcinogenesis*, **15**, 1279-1283.
102. *Kawashima M., Bando T., Nakamura T. et al.* (2000) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, 935-943.
103. *Марков Х.М.* (1996) *Успехи физиол. наук*, **27**, 30-43.

Поступила 19.03.2003

DNA-PROTECTIVE ACTIVITY OF NATURAL AND SYNTHETIC ANTIOXIDANTS

V.N. Zhnovjeva, A.A. Spasov

Pharmacological Research Institute and Department of Pharmacology of
Volgograd State Medical University
Pavshikh Bortsov Sq., 1, Volgograd, 400066 Russia

Free radicals attack cell genome in oxidative stress conditions accompanying many human diseases. Mutagenic and carcinogenic xenobiotics cause oxidative DNA damages also. Oxidative DNA damages become intensive in aging organisms. The data on natural and synthetic antioxidants protecting DNA from oxidation are presented in this review.

Key words: oxidative DNA, damage, antioxidants, DNA protection.