

Колумбаева С.Ж., Бегимбетова Д.А.

**МЕХАНИЗМЫ АНТИМУТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТЕНИЙ *LIMONIUM* СЕМЕЙСТВА *PLUMBAGENACEAE* (= *LIMONIACEAE* LINCZ.)**

НИИ проблем экологии при КазНУ им. аль-Фараби, S\_kolumb@mail.ru

Среди лекарственных растений отечественной флоры, относящихся к галофитам, несомненный интерес представляет род кермек (*Limonium*) семейства свинчатковых (*Plumbagenaceae*), который насчитывает 18 видов. На основе *Limonium gmelinii* получен ряд препаратов, введенных в Государственный реестр медицинских препаратов, разрешенных для применения в медицине на территории Казахстана [1]. Наряду с *L. gmelinii* произрастают и другие виды кермека, которые при идентичности их химического состава, фармакологических свойств и в силу генетического родства могли бы пополнить сырьевую базу *L. gmelinii*.

Г.Е. Жусуповой были получены и всесторонне изучены экстракты из различных видов кермека [2]. В составе фитопрепаратов имеются такие биологически активные вещества (БАВ), как антрахиноны, дубильные вещества, полисахариды, флавоноиды, фенолы, фенолокислоты, аминокислоты, витамины. Кроме того, автором было установлено, что комплекс биологически активных веществ, содержащихся в этих растениях, обладает антиоксидантной активностью [2-4].

В наших исследованиях в тесте по учету хромосомных aberrаций на растительных и животных объектах была изучена антимутагенная активность субстанций из подземной и надземной частей *Limonium gmelinii* (Willd.) Kuntze, *L. myrianthum* (Schrenk) Kuntze, *L. otolepis* (Schrenk) Kuntze, *L. popovii* Kubansk., *L. leptophyllum* (Schrenk) Kuntze, *L. suffruticosum* (L.) Kuntze, содержащих комплекс биологически активных веществ. В результате проведенных цитогенетических исследований была установлена способность изученных БАВ снижать мутагенный эффект ряда ксенобиотиков, индуцирующих хромосомные aberrации. Так, БАВ из подземной части растений *Limonium*, включенные в ежедневный рацион крыс, подвергавшихся длительной интоксикации фипронила, достоверно снижали частоту индуцируемых хромосомных aberrаций. Частота aberrантных клеток и число хромосомных aberrаций на 100 метафаз снизились под влиянием БАВ из *L. gmelinii* в 3.2 ( $p < 0.001$ ) и 2.2 раза ( $p < 0.01$ ), из *L. myrianthum* - в 2.8 и 2.3 раза ( $p < 0.001$ ), из *L. otolepis* - в 2.7 ( $p < 0.01$ ) и 2.1 раза ( $p < 0.001$ ), *L. popovii* - в 1.9 и 1.9 ( $p < 0.01$ ), из *L. leptophyllum* - в 2.1 и 2.0 ( $p < 0.01$ ), из *L. suffruticosum* - в 2.3 и 2.0 раза ( $p < 0.01$ ), соответственно. Снижение частоты хромосомных aberrаций происходило в основном за счет структурных перестроек хроматидного типа.

Растительные экстракты из надземной части также достоверно снизили уровень индуцируемого фипронилом мутагенеза. Если у интоксигированных животных частота aberrантных клеток и число хромосомных aberrаций на 100 метафаз составили соответственно 2.98% и 3.38, то под воздействием комплекса БАВ из надземной части *L. gmelinii*, *L. myrianthum*, *L. otolepis*, *L. popovii*, *L. leptophyllum* и *L. suffruticosum* эти показатели соответственно снизились в 1.8 ( $p < 0.01$ ) и 2.1 раза ( $p < 0.001$ ), в 1.5 и 2.1 раза ( $p < 0.05$ ), в 1.7 и 1.7 раза ( $p < 0.05$ ), в 1.8 ( $p < 0.05$ ) и 1.9 раза ( $p < 0.01$ ), в 1.9 и 1.8 раза ( $p < 0.05$ ), в 1.7 и 1.7 раза ( $p < 0.05$ ).

Не установлено достоверных различий по уровню антимутагенной активности между БАВ из корней, корневищ и надземной части растений. Также не выявлено достоверных различий в уровне модификации генотоксического эффекта фипронила между субстанциями из различных видов кермека.

В последние годы все чаще стали появляться публикации, где одним из возможных путей действия экзогенных антимутагенов предполагают их опосредованное влияние на систему эндогенных антимутагенов и репарационные системы. Генотоксические эффекты

большинства химических мутагенов опосредуются через развитие окислительного стресса. Поэтому большинство антимуагенов характеризуются антиоксидантной активностью [5 - 466]. Известно, что при окислительно-восстановительных биохимических процессах большое значение имеют промежуточно образующиеся свободные радикалы. Имеются прямые экспериментальные данные о сильном мутагенном эффекте свободных радикалов ОН и НО<sub>2</sub>. По-видимому, и другие высокорекреационные свободные радикалы также вызывают изменения наследственных структур [6-8].

Н.М. Эмануэлем было виднунто, а затем получило широкое развитие представление о важной роли свободнорадикальных состояний в развитии радиационного поражения, а также в перерождении нормальных клеток в злокачественные и в последующем развитии опухоли. Было предложено использовать в малотоксичных концентрациях ингибиторы радикальных реакций. Это вещества, которые способны взаимодействовать со свободными радикалами, продуцируя малоактивные и более стабильные радикалы, образующиеся из молекул ингибитора. Эти радикалы из ингибитора могут рекомбинироваться с перекисными радикалами или между собой, давая нейтральные продукты. В результате происходит обрыв цепи аутокаталического процесса окисления. Было обнаружено, что такие ингибиторы как фенолы, полифенолы и др. обладают антимуагенным и противоопухолевым действием [6, 9, 11-13]. Учитывая сильный мутагенный эффект реакционноспособных радикалов, образующихся при протекании окислительно-восстановительных реакций, можно ожидать, что ингибиторы свободно-радикальных процессов будут тормозить процессы индуцированного мутагенеза.

К настоящему времени накоплено немало данных, свидетельствующих о способности различных полифенолов растительного происхождения, витаминов, аминокислот, гликозидов и других биологически активных веществ ингибировать свободнорадикальные процессы [6, 8, 14]. Антимуагенная активность фенольных соединений может быть обусловлена их способностью легко взаимодействовать с активными радикалами и мутагенными метаболитами радикального характера, вызывая их нейтрализацию. Второй возможный способ их антимуагенного действия, вероятно, заключается в торможении деятельности тех ферментных систем, которые могут продуцировать мутагенные метаболиты. Однако известно, что фенольные ингибиторы способны не только тормозить развитие свободнорадикальных процессов, но при определенных условиях инициировать свободнорадикальные процессы. По-видимому, именно этим свойством фенолов объясняется их мутагенный эффект при больших концентрациях.

В наших исследованиях и исследованиях ряда авторов было показано, что под воздействием таких широко распространенных в окружающей среде ксенобиотиков, как несимметричный диметилгидразин, нитрозодиметиламин, фипронил и его метаболит фипронил-сульфон, ряд тяжелых металлов в организме экспериментальных животных увеличивается содержание первичных (ГПЛ) и вторичных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов. Эти результаты свидетельствуют об усилении свободнорадикальных процессов, обусловленных действием данных загрязнителей окружающей среды, что и приводит к выраженному цитотоксическому и генотоксическому эффектам.

В составе экстрактов кермека, как было отмечено выше, имеются фенольные и полифенольные соединения, которые известны как ингибиторы свободнорадикальных процессов (галловая кислота и др.). Наряду с фенольными соединениями, присутствующими в субстанциях изучаемых видов растений *Limonium*, в них также содержатся витамины С и Е. В отношении витамина С давно установлено, что он обладает антимуагенной активностью [11-13]. Механизм защитного действия этого витамина объясняют его включенностью в ферментативнозависимую антирадикальную цепь и способностью к перехвату супероксидного анион-радикала кислорода. Кроме того, известно, что репарация повреждений ДНК является ферментативным процессом, зависящим от уровня клеточного метаболизма. Показано, что предварительное введение витаминного комплекса различного качественного и количественного состава крысам, интоксцированным разными

химическими мутагенами, приводит к снижению чувствительности ДНК к повреждающему воздействию [14].

Все сказанное выше дает нам основание предполагать, что антимуtagenное действие характерно для ингибиторов свободнорадикальных реакций и позволяет им защищать организм от возникновения структурных и генных мутаций. Проблема антимуtagenеза и поиск эффективных протекторов токсического и особенно гентотоксического действия экологически опасных факторов в окружающей среде не теряет своей актуальности. Создание лекарств с антимуtagenным действием имеет большое значение для фармакологии, так как их использование не только не будет создавать генетическую угрозу для организмов, а, наоборот, будет способствовать уменьшению количества наследственных заболеваний и злокачественных новообразований, все более обусловленных наличием в окружающей среде не свойственных для нее, искусственно синтезированных человеком химических соединений. Механизмы действия антимуtagenов могут быть различными, однако, необходимо отметить, что практически все антимуtagenны принадлежат к физиологически активным веществам, способным оказывать определенное влияние на нуклеиновые кислоты [6-9]. Можно с уверенностью утверждать, что антимуtagenная активность препаратов связана с их способностью ингибировать свободнорадикальные реакции, вызванные воздействием генотоксикантов, и активизировать работу репарационных систем.

#### Литература:

1. Жусупова Г.Е., Абилов Ж.А., Рахимов К.Д. ВФС РК 42-1243-04, РК-ЛС-3-№008963 от 02.06.04. «Лимонидин».
2. Жусупова Г.Е. Химический состав растений рода *Limonium* Mill и создание препаратов на их основе: автореф. ... доктор химических наук. - 2007. - 33 с.
3. Тулегенова А.У., Жусупова Г.Е. Количественное исследование антиоксидантной активности полифенольного комплекса растений // Фармацевтический бюллетень. - 2004. - № 7-8. - С. 19-23.
4. Аскарлова Ш., Шалахметова Т.М., Жусупова Г.Е., Рахимов К.Д., Абилов Ж.А. Экспериментальное обоснование применения фитопрепарата из кермека Гмелина, обладающего гепатопротекторной активностью // Материалы конференции «Проблемы изучения и рационального использования лекарственных растений и фитопрепаратов». - Алматы, 2003. - С. 15-18.
5. Дурнев А.Д. Модификация мутационного процесса в клетках человека // Вестник РАМН. - 2001. - № 10. - С. 70-76.
6. Кужир Т.Д. Антимуtagenны и химический мутагенез в системе высших эукариот. - Минск: Наукова думка, 1999. - 263 с.
7. Гончарова Р.И. Антимуtagenез как генетический процесс. // Вестник РАМН. - 1993. - № 1. - С. 26-32.
8. Гончарова Р.И., Кужир Т.Д. Молекулярные основы применения антимуtagenов в качестве антиканцерогенов // Экологическая генетика. - 2005. - Т. 3. - № 3. - С. 19-32.
9. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, антимуtagenез, репарация ДНК // Вестник РАМН. - 1993. - № 1. - С. 9-14.
10. Hurna E., Hurna S. The effects of ascorbic acid on cadmium cytotoxicity and genotoxicity // J. Trace and Microprobe Techn. - 2000. - № 4. - P. 563
11. Кацнельсон Б.А., Макеев О.Г., Дегтярева Т.Д., Кочнева Н.И., Привалова Л.И. и др. Испытание комплекса биопротекторов от действия комбинации канцерогенных экотоксикантов // Уральский медицинский журнал. - 2008. - № 11. - С. 80-82.
12. Farghalaly A.A., Abo-Zeid M.A.M. Evaluation of the antimutagenic effect of vitamin C against DNA damage and cytotoxicity induced by trimethyltin in mice // Nature and science. - 2009. - Vol. 7, No. 12. - P. 1-7.
13. Бочков Н.П., Дурнев А.Д., Журков В.С., Малащенко А.М., Ревазова Ю.А., Середенин С.Б. Система поиска и изучения соединений с антимуtagenными свойствами // Химико-фармакологический журнал. - 1992. - № 9-10. - С. 42-46.
14. Midorikawa Kaoru, Murata Mariko et al. // Protective effect of phytic acid on oxidative DNA damage with reference to cancer chemoprevention // Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 2001. - Vol. 288, No. 3. - P. 551-557.

#### Түйін

Зерттелген препараттардың антимуtagenді белсенділігі, олардың генотоксиканттар әсерінен пайда болған босрадикалды реакцияларды тежеу қабілетімен және репарационды жүйе жұмысын белсенділігін арттырумен байланысты.

#### Summary

Argues that antimutagenic activity is associated with the studied drugs in their ability to inhibit free radical reactions induced by exposure genotoxicants, and strengthen the work of repair systems.