

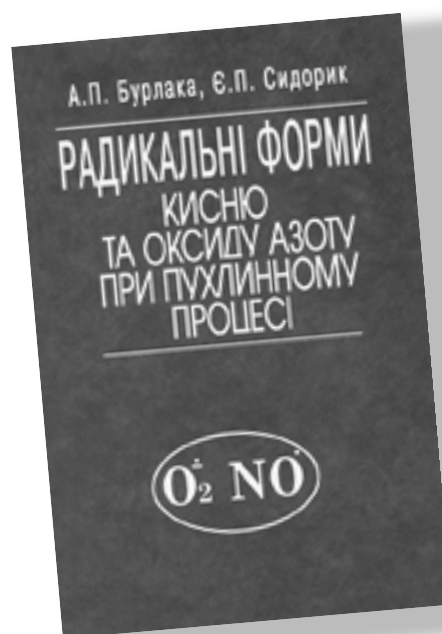
РАДИКАЛИ КИСНЮ ТА ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗІ

А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. — Київ: Наук. думка, 2006. — 228 с

Дослідження ефектів сигнальних молекул — оксиду азоту і супероксидних радикал-аніонів, що беруть участь у регуляції систем життєдіяльності клітин, дедалі більше привертають увагу біохіміків, біофізиків і фізіологів. За відкриття ролі оксиду азоту як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи американським ученим Р. Ферчготту, Л. Ігнаро і Ф. Мураду 1998 року була присуджена Нобелівська премія у галузі фізіології та медицини.

Слід підкреслити, що автори монографії у численних наукових працях, опублікованих українською, російською та англійською мовами, в експериментально-клінічних дослідженнях визначили провідну роль радикалів кисню й оксиду азоту у патогенезі пухлинного процесу на стадіях ініціації, промоції та прогресії. Так, у фундаментальній монографії (Эмануэль Н.М., Кавецкий Р.Е., Тарусов Б.Н., Сидорик Е.П. Биопизика рака. — Киев: Наук. думка, 1976. — 295 с.) вперше у світі були висвітлені питання, що стосуються біофізичних механізмів пухлинного процесу. Причому важливі висновки авторів базувалися на власних дослідженнях ролі нітрозильних комплексів гемового і негемового заліза за умов канцерогенезу й антиканцерогенних дій.

Чільним є внесок А.П. Бурлаки і Є.П. Сидорика у з'ясування ролі сигнальних молекул у механізмах хімічного, гормонального та радіаційного канцерогенезу. Дослідники, використовуючи сучасні наукоємні технології, зокрема метод електронного парамагнітного резонансу і спінові вловлювачі, простежують увесь цей процес — від утворення радикалів кисню й оксиду азоту до оцінки ефектів, спричинених ними. Відкриття явища електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) Є.К. Завойським у Казанському університеті є виз-



начною подією в науці, а застосування цього методу у різних галузях фізики, хімії, біології і медицини допомогло встановити низку фундаментальних закономірностей.

У перших розділах рецензованої монографії автори наводять сучасні уявлення про джерела генерування супероксидних радикал-аніонів, що є наслідком одноелектронного відновлення молекули кисню в органелах клітин, зокрема у мембранах ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій. Дослідники описують дев'ять ферментативних систем, які продукують радикальні форми кисню як за фізіологічного, так патологічного станів. Серед них особливо значущі комплекси НАДН-убіхінон оксидоредуктаза, сукцинатдегідрогенеза і Q-цикл в убіхінон-цитохром с-редуктазі, порушення функціонування яких ініціює різноманітні патології. У монографії представлена багатоступінчаста система утилізації супероксидних радикал-аніонів і їхніх похідних, яка

включає супероксиддисмутази, глутатіон пероксидазу, глутатіон редуктазу тощо.

А.П. Бурлака і Є.П. Сидорик багато зробили для розкриття молекулярних механізмів ініціації хімічного канцерогенезу, індукованого у молочних залозах та печінці тварин, що знайшло відображення в окремому розділі монографії. Це стало можливим завдяки використанню методу ЕПР у режимі низькотемпературної стабілізації (77-4,2К) і спінових уловлювачів для реєстрації радикальних форм кисню. Розглянуто результати багаторічних досліджень співвідношення на всіх етапах канцерогенезу між швидкістю утворення радикальних форм кисню й активністю систем захисту клітин, які містять різні ферментні системи.

Автори наводять пріоритетні дані, отримані у 30-кілометровій зоні відчуження ЧАЕС. Ці матеріали підтверджують роль радикальних форм кисню у формуванні ушкоджень у тварин внаслідок постійної дії впродовж 2-х років іонізуючої радіації низької потужності (вплив інкорпорованих радіонуклідів і зовнішнього опромінення).

У другому та сьомому розділах висвітлено фізико-хімічні властивості і фізіологічну роль оксиду азоту і пероксинітриту, механізми продукування, взаємодії з мітохондріями, супероксидним радикал-аніоном та молекулярними структурами клітини, патологічні функції NO.

На сучасному етапі наших знань про NO важливо те, що рівень оксиду азоту, який синтезується мітохондріальною NO-синтазою (mNOS), залежить від редокс-стану електрон-транспортного ланцюга цієї органели, на чому акцентують увагу дослідники. Оксид азоту і супероксидні радикал-аніони та продукт їхньої взаємодії – пероксинітрит – ініціюють мітохондріальні дисфункції, результатом яких є запуск програми мітоптозу й апоптозу.

Автори монографії наводять уперше отримані ними дуже важливі результати експериментально-клінічних досліджень. Вони стосуються процесу утворення комплексів оксиду азоту з гемовими та негемовими білками енергетичної і детоксикаційної систем клітин за хі-

мічного канцерогенезу молочних залоз і печінки. Дано оцінку стану негемових залізо-змішаних білків у мембранах мітохондрій органів тварин за умов впливу іонізуючої радіації низької потужності в зоні відчуження ЧАЕС. Вираженість змін сигналів у спектрах ЕПР тканин пухлин на різних стадіях їхнього розвитку корелює з рівнем продукування у них оксиду азоту.

Слід підкреслити, що клінічні матеріали, отримані А.П. Бурлакою і Є.П. Сидориком у дослідженні комплексів NO-Hb у крові хворих залежно від поширеності злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту, захищені патентами. Результати свідчать про можливість використання запропонованого ними способу для прогнозу ефективності терапії при злоякісних новоутвореннях.

Механізмам репаративного відновлення оксидних пошкоджень присвячений дев'ятий розділ монографії. Індукована геномна нестабільність може спричинюватися окисними ушкодженнями ДНК. Цей феномен має істотне значення для розуміння механізмів пухлинного процесу, старіння, серцево-судинної патології. Автори визначили радикальну природу окисного ушкодження гуаніну ДНК і виявили молекулярні маркери цих ефектів за хімічного і радіаційного канцерогенезу та пухлинного процесу-8-oxodGu і 8-oxoG, що важливо для діагностування і прогнозів перебігу захворювання.

У книзі наведено результати експериментальних і клінічних досліджень за умов хімічного канцерогенезу в молочних залозах і розвитку пухлин шлунково-кишкового тракту, де вперше в тканинах та інших біологічних зразках виявлено значне зростання концентрації маркерів ушкоджень гуаніну ДНК, індукованих супероксидними радикал-аніонами, що генеруються в електронтранспортних ланцюгах мембран, та радикалами ендogenous оксиду азоту. Дослідники розглядають шляхи ексцизійної репарації основ, нуклеотидів, зокрема її регуляцію, репарацію міжланцюгових зшивок ДНК і гіпотетичні механізми репарації створеної ділянки дефекту.

Сигнальна функція радикальних форм кисню, каспази як регулятори апоптозу та інших клітинних функцій проаналізовано у десяти й одинадцятому розділах монографії. Автори показують редокс-чутливі сигнальні шляхи, через які радикальні форми кисню й оксиду азоту реалізують свої функції. Детально розглянуто MAP-кіназу систему, до якої входять каскади ERK, JNK і p38, доведено здатність радикальних форм кисню активувати MAP-кінази. Обговорюється радикальна природа активації факторів транскрипції AP-1, ATF, NF- κ B і NIF-1 за умов пухлинного процесу і гіпоксії. Радикальні форми кисню у ролі сигнальних молекул можуть активувати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи і каспази, що визначає відповідь на ушкоджувальний фактор: спрямування клітини на проліферацію/ диференціацію чи запуск програм апоптозу.

Розвиток низки патологічних станів, зокрема аутоімунних захворювань, інвазії пухлинних клітин та метастазування пов'язані з порушенням регуляції деградації міжклітинного матриксу. Автори детально розглядають питання модифікації міжклітинного матриксу радикальними формами кисню. Наведені матеріали про структуру, функції, шляхи активації матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів.

Вивчаючи молекулярні механізми активації латентних форм MMP-2 і MMP-9 радикальними формами кисню й оксиду азоту у злоякісних пухлинах шлунково-кишкового тракту і прилеглих до них тканинах, дослідники з'ясували радикальну природу цього процесу. Вони виявили у пухлинах шлунку і прилеглих до них тканинах пряму позитивну залежність активності MMP-2 і MMP-9 від рівнів супероксидних радикал-аніонів і радикалів оксиду азоту. Порушення балансу між активностями MMP і TIMP, що інтенсифікує деградацію матриксу, є характерним для процесів інвазії і метастазування.

А.П. Бурлака і Є.П. Сидорик визначили молекулярні маркери ризику ініціації канцерогенезу і пухлинного процесу, зокрема комплекси NO-FeS білків енергетичної системи мітохондрій,

NO-цитохром P-450 детоксикуючої системи мікросом, супероксидні радикал-аніони, гідроксильні радикали, радикали оксиду азоту, продукти окиснення гуаніну (8-oxodGu, 8-oxoG).

У монографії проаналізовано можливі прояви дії радикальних форм кисню та оксиду азоту: метаболічний, сигнальний та інші, що визначають характер відповіді клітин на зміни темпів проліферації, напрямів диференціювання, включення програми апоптозу. Показано, що зміни рівнів синтезу і швидкості генерування радикалів оксиду азоту і супероксидних радикал-аніонів є критичним фактором у механізмах ініціювання трансформації нормальних клітин у злоякісні.

Книга завершується резюме українською й англійською мовами, де наведено схеми, що прояснюють роль радикальних форм кисню та оксиду азоту у пухлинному процесі, окреслено загальні шляхи молекулярних механізмів канцерогенезу. Автори монографії наголошують, що нові технології індивідуального лікування і профілактики злоякісних пухлин на сучасному етапі розвитку медицини мають враховувати стан систем генерування радикалів оксиду азоту і радикальних форм кисню.

Рецензована праця містить великий обсяг ілюстративного матеріалу, який відображає сучасні уявлення про роль радикалів оксиду азоту і кисню у фізіологічних процесах за норми і патології. Вона є своєрідним підсумком дослідження винесеної у заголовок проблеми, адже опрацьована авторами література (488 джерел) охоплює період від початку вивчення сигнальних молекул NO і O_2^- і донині.

Непересічна наукова цінність отриманих результатів, їхня новизна, високий теоретичний і методичний рівень монографії дають підстави констатувати: з'явилося актуальне для сучасної онкології дослідження нових методів онкотерапії та прогнозування перебігу злоякісних новоутворень.

М. МИРОШНИЧЕНКО,
доктор біологічних наук,
завідувач кафедри біофізики Київського
Національного університету ім. Тараса Шевченка