

Генотоксичность и прооксидантные эффекты лекарственных препаратов

Чукарина Кристина Сергеевна

E-mail: chukarina@sfedu.ru

Актуальность. Лекарственные препараты по своей природе могут обладать генотоксическими и прооксидантными свойствами, о которых обычные потребители даже не подозревают [1].

Наиболее часто под генотоксичностью подразумевается свойство химических, физических и биологических факторов повреждать структуру и нарушать функционирование генетического аппарата клеток [2]. Самые опасные последствия такого взаимодействия проявляются в будущих поколениях.

Понятию окислительного стресса дано множество определений, но наиболее точным считается данное Гельмунтом Сисом (Helmut Sies) в 1991 году: «Окислительный стресс есть нарушение баланса между прооксидантами и антиоксидантами в сторону преобладания прооксидантов, которое может приводить к повреждению» [3].

Вещества, у которых обнаружены вышеуказанные свойства, могут являться для человеческого организма мутагенными или канцерогенными.

Цель исследования. Антигипертензивные средства представляют собой группу препаратов разного химического строения и механизма действия, которые обладают одним свойством – они снижают повышенное артериальное давление. Спрос населения на данные препараты постоянно растет. В связи с вышесказанным представляет большой интерес исследование прооксидантных и генотоксических свойств антигипертензивных средств.

Целью работы являлось выявление генотоксичности и прооксидантных свойств лекарственных препаратов антигипертензивной группы с помощью цельноклеточных бактериальных lux-биосенсоров.

Материалы и методы исследования. После изучения рынка были выбраны следующие лекарственные препараты из группы антигипертензивных средств:

1. Эгилон (метопролола тартрат).
2. Эналаприл (эналаприла малеат).
3. Капотен (каптоприл).
4. Лизиноприл (лизиноприл).
5. Кордафлекс (нифедипин).

Для определения в лекарственных препаратах веществ, вызывающих окислительный стресс и повреждающих ДНК, были использованы lux-биосенсорные штаммы с различными индуцируемыми промоторами. Для выявления генотоксичности использовали индуцируемые люминесцентные бактериальные биосенсоры *E. coli* MG1655 (pRecA-lux) и *E. coli* MG1655 (pAlkA-lux). Для выявления веществ промутагенной природы применяли метаболическую активацию с активирующей смесью, содержащей фракцию S9 микросомных ферментов печени крыс. Для оценки содержания веществ, индуцирующих в клетке окислительный стресс, использовали биосенсоры *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) и *E. coli* MG1655 (pSoxS-lux).

Для выращивания микроорганизмов использовали жидкую и агаризованную среду Лурия-Бертани (LB) (Maniatis, 1982).

Измерение уровня биолюминесценции проводили на микропланшетном люминометре LM-01T (Immunotech) в течение двух часов с интервалом между измерениями в 10 минут при температуре 37 °C.

В качестве меры токсичности, определяемой с помощью индуцируемых lux-биосенсоров, использовали фактор индукции «I». При статистически значимом ($p < 0,05$) отличии опыта от контроля $I < 2$, обнаруженный токсический эффект оценивали как «слабый», при $2 \leq I \leq 10$ – как «средний» и при $I > 10$ – как «сильный» эффект.

Результаты исследования. По результатам исследования с помощью биосенсора *E.coli* MG1655 (pRecA-lux) сильный генотоксический эффект был обнаружен у препарата «Эналаприл» при воздействии 0.01 и 0.1 терапевтической дозы. При помощи биосенсора *E.coli* MG1655 (pAlkA-lux) без применения метаболической активации был обнаружен слабый генотоксический эффект ряда препаратов в следующих терапевтических дозах: «Лизиноприл» – 0.01 и 0.1, «Капотен» – 0.01 и 0.1, «Эгилон» – 1.0 и 10.0.

С биосенсором *E.coli* MG1655 (pAlkA-lux) в условиях метаболической активации были обнаружены слабые генотоксические эффекты у препаратов в следующих терапевтических дозах: «Эналаприл» – 0.01, «Лизиноприл» – 1.0, и «Кордафлекс» – 10.0, а также сильные генотоксические эффекты у препаратов: «Эналаприл» – 0.01, «Лизиноприл» – 0.01, 0.1 и 10.0, «Капотен» – 0.1, 1.0 и 10.0, и «Эгилон» – 0.1 и 10.0.

С биосенсорами *E.coli* MG1655 (pKatG-lux) и *E.coli* MG1655 (pSoxS-lux) значимые токсические эффекты у исследуемых объектов не были выявлены.

Выводы. Несмотря на обязательные доклинические исследования лекарственных препаратов, на рынок могут попадать вещества, обладающие генотоксическими и прооксидантными эффектами. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проведения тщательных комплексных исследований лекарственных препаратов – не только новых, но и тех, что давно пользуются популярностью населения на рынке.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2024-0026.

Источники и литература

- 1) Ширина Д. М. Лекарственные препараты как мутагены //Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2015. – Т. 5. – №. 5. – С. 662.
- 2) Стрелкова Ю. Н. Понятия «генотоксичность» и «мутагенность» //ББК 1 А28. – 2020. – С. 37.
- 3) Sies H. Окислительный стресс: окислители и антиоксиданты //Экспериментальная физиология: перевод и интеграция. – 1997. – Т. 82. – №. 2. – С. 291-295.