**Бурлака Анатолій Павлович. Роль радикальних форм кисню і оксиду азоту в молекулярних механізмах канцерогенезу : Дис... д-ра наук: 14.01.07 – 2002**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Бурлака А.П. Роль радикальних форм кисню та оксиду азоту в молекулярних механізмах канцерогенезу.** — Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.07 — онкологія. — Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2002.  Дисертація присвячена вивченню спільних ланок порушень при дії на організм агентів хімічної та радіаційної природи. Дослідження проведено на моделях хімічного канцерогенезу, індукованого поліциклічним ароматичним вуглеводнем і нітрозаміном, а також за умов постійного тривалого впливу іонізувальної радіації низької потужності у зв’язку з аварією на ЧАЕС. Вперше показано, що під дією на організм хімічних канцерогенів та іонізувальної радіації на стадії ініціації відбуваються зміни в мембранах клітин, що призводить до значного збільшення швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів і гідроксильних радикалів в електронтранспортному ланцюзі ендоплазматичного ретикулуму клітин печінки та нирок. Знайдено зміни в системі елімінації радикальних форм кисню, що пов’язано з порушеннями в координації функціонування антиоксидантних ферментів (СОД і каталази), внаслідок чого підсилюється вільнорадикальне окиснення в мембранах клітин. Встановлено утворення комплексів оксиду азоту з гемовими та негемовими білками в електронтранспортних системах мембран клітин під впливом на організм агентів хімічної і радіаційної природи. Виявлено спільну ланку в структурно-функціональних порушеннях у надниркових залозах тварин, що призводить до змін у процесах гідроксилювання стероїдних гормонів в умовах впливу на організм іонізувальної радіації та при канцерогенезі у молочних залозах. Вперше одержано дані стосовно селективної модифікації гуаніну в молекулі ДНК внаслідок дії на організм радіонуклідів, що проявляється у збільшенні кількості та швидкості екскреції 8-oxodG, 8-oxoG. Виявлено залежність кількісних показників молекулярного маркера оксидного пошкодження ДНК від рівня інтенсифікації оксидних процесів. В експериментальних і клінічних дослідженнях виявлено маркери ризику ініціювання канцерогенезу під впливом на організм агентів хімічної та радіаційної природи. Меланінові пігменти грибного походження, біофлавоноїди виявляють антирадикальні та антиканцерогенні властивості і можуть бути використані як уловлювачі супероксидних радикал-аніонів і гідроксильних радикалів для профілактики розвитку пухлин. | |
| |  | | --- | | 1. Встановлено, що супероксидні радикал-аніони, які генеруються в електронтранспортних ланцюгах мембран клітин, і ендогенний NO відіграють провідну роль у молекулярних механізмах розвитку пухлин, індукованих хімічними канцерогенами (поліциклічним ароматичним вуглеводнем або нітрозаміном) і за тривалої дії малих доз іонізувальної радіації. 2. Визначено кількісні та якісні зміни функціонування молекулярних переносників електронів, окисних вільнорадикальних процесів та системи їх регулювання внаслідок дії агентів хімічної та радіаційної природи. 3. Виявлено різнохарактерні кінетичні зміни швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів і вмісту гідроксильних радикалів в мембранах ендоплазматичного ретикулуму клітин печінки та нирок тварин під дією 7,12-ДМБА і НДЕА. Найвищий, в порівнянні з іншими стадіями канцерогенезу, рівень РФК зареєстровано на стадії ініціації. 4. Встановлено порушення координації функціонування ключових антиоксидантних ферментів (СОД і каталази), які забезпечують елімінацію супероксидних радикал-аніонів, через виснаження каталазної ферментативної системи в органах та еритроцитах крові тварин за хімічного канцерогенезу у молочних залозах і гепатоканцерогенезу та за умов хронічної дії на організм іонізувальної радіації низької потужності. У сформованих клітинах пухлин молочних залоз і печінки зареєстровано зниження активності функціонування цих антиоксидантних ферментів. 5. Доведено, що наслідком дії на організм агентів хімічної та радіаційної природи є утворення комплексів NO із залізосірчаними кластерами і цитохромом Р-450 в електронтранспортних ланцюгах мембран клітин органів та іншими гемовмісними білками. Виявлено зміщення спінової рівноваги окисно-відновного стану цитохрому Р-450 в бік його високоспінової форми в клітинах пухлин молочних залоз і печінки на різних стадіях канцерогенезу. 6. У мембранах клітин надниркових залоз тварин, стосовно адренодоксину і цитохрому Р-450, виявлено спільну ланку в структурно-функціональних порушеннях, що призводить до зміни в процесах гідроксилювання гормонів під дією на організм іонізувальної радіації та при канцерогенезі у молочних залозах. 7. З'ясовано, що кількісний показник оксидного пошкодження ДНК (8-oxodG) залежить від рівня радикальних форм кисню, які утворюються під впливом дії на організм агентів хімічної та радіаційної природи. 8. Доведено, що меланінові пігменти та флавони чинять антиканцерогенну дію і можуть бути використані як уловлювачі супероксидних радикал-аніонів і гідроксильних радикалів з метою профілактики оксидних пошкоджень, спричинених дією на організм агентів хімічної та радіаційної природи. 9. Виявлено молекулярні маркери (О2**.**, **.**ОН, радикальні форми NO, комплекси NO—Fe—S-білків N-типу, NO—цитохром Р-450, NO-гемоглобін, 8-oxodG, 8-oxoG) ризику ініціації канцерогенезу під впливом агентів хімічної та радіаційної природи. 10. Визначено спільні ланки молекулярних механізмів хімічного канцерогенезу, індукованого сполуками різних класів та в умовах впливу агента радіаційної природи, істотну роль в ініціації яких відіграють порушення донорно-акцепторних взаємодій супероксидних радикал-аніонів з радикальними формами NO, а також значне підвищення рівнів окиснення гуаніну в ДНК в положенні 8, що обумовлює нестабільність геному. | |