

ГЛУТАТІОНТРАНСФЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ ІДНК-АДДУКТИ В ПЛАЦЕНТІ ЛЮДИНИ В УМОВАХ НЕСПРИЯТЛИВОГО ДОВКІЛЛЯ

Урадіаційно та хімічно забруднених районах проведено дослідження глутатіонтрансферазної активності цитозолу та вмісту поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ) в ДНК із плаценти людини. Показано, що чим більше забруднення в регіоні радіоактивними або хімічними речовинами, тим більшою мірою знижена глутатіонтрансферазна активність в плаценті і підвищена кількість ПАВ-аддуктів в ДНК.

Плід людини захищений від шкідливої дії чужорідних речовин (ксенобіотиків) детоксикаційною системою матері, в якій головну роль відіграє печінка, та власною системою, яка складається із екстракорпоральної системи, розташованої в плаценті, та тієї, яка функціонує в різних органах плоду. Якщо ксенобіотики, які потрапили в організм матері, не повністю метаболізовані і відповідно не можуть бути виведеними з організму матері, то вони потрапляють в плаценту, а через неї і в плід. Як в організмі матері, так і в тканинах плоду вони взаємодіють з макромолекулами клітин і утворюють аддукти. Нагромадження аддуктів у ДНК порушує функціонування генома, викликає появу мутацій і через них ство-

рює ризик канцеро- та тератогенезу [1-3]. Наявність аддуктів у ДНК є біомаркером навантаження організму ксенобіотиками, а також показником спроможності детоксикаційної системи протистояти цьому навантаженню. Аддукти в ДНК, як наслідок недостатньої спроможності детоксикаційної системи, свідчать про генотоксичний вплив ксенобіотиків. У плаценті аддукти в ДНК є також непрямим показником ушкодження ДНК плоду.

Ми висунули припущення, що ефективність детоксикації в плаценті відображає індивідуальне навантаження організму матері ксенобіотиками, а зниження ефективності детоксикації з будь-яких причин створює умови для накопичення

аддуктів у ДНК. Фенотипові показники детоксикаційної системи та наявності аддуктів у ДНК плаценти можуть бути біомаркерами для моніторингу довкілля та оцінки факторів ризику для новонароджених.

Метою даної роботи було дослідження наявності аддуктів поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ) і глутатіонтрансферазної активності відповідно в ДНК і цитозолі з плаценти жінок, які мешкали або тимчасово перебували в радіаційно або хімічно забруднених районах. Глутатіонтрансфераза РІ (ГТаза) (КФ 2.5.1.18) - фермент другої стадії детоксикації, який є майже єдиним представником цих ферментів у плаценті людини й водночас є мажорним білком цієї тканини.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 166 зразках зрілої (38-42 тижні вагітності) плаценти людини, які було отримано одразу після пологів протягом

1991-2002 рр. у районах з радіаційним та хімічним забрудненням довкілля та в умовно чистих районах. Глутатіонтрансферазну активність визначали по кількості кон'югату (ГТ-ХДНБ), який утворюється між глутатіоном (ГТ) та параклординіробензолом (ХДНБ) [8], вміст ПАВ-аддуктів у ДНК - методом конкурентної хемілюмінесцентної імунодетекції [9].

Результати та обговорення

Зразки плаценти було згруповано згідно з характером забруднення регіону, з якого їх було отримано, та строку їх отримання (таблиця). Зразки перших трьох груп походять із регіонів з переважаним радіаційним забрудненням, в яких породілля проживали до і деякий час після аварії або тимчасово перебували в регіоні як ліквідатори, зразки IV та V груп походять із регіону з радіаційним та хімічним забрудненням, зразки VI та VII груп - з регіону з хімічним забрудненням,

Таблиця. Забруднення ізотопами цезію і бенз(а)піреном районів, в яких отримано зразки плаценти *

Групи зразків плаценти та райони, в яких їх було отримано	Кількість зразків	Період отримання зразків, Т	Забруднення ґрунту ізотопами Cs в 1986 р. (кБк/м ²)	СЕЕРДЕ **, мЗв		Річна концентрація бензпірену в повітрі (нг/м ³) протягом Т	
				1986 р.	Період Т	Середня	Максимальна
I	18	1992-1993	>1480	-123	1,7	нв	нв
				>5	0,3-0,4	нв	нв
II	17	1991-1993	37-185	<1	0,3-0,4	нв	нв
III	26	1999	37-185	нв		нв	нв
IV	20	1991-1993	<37	4,9	0,1-0,2	4,1	12,8
V	21	1995-1996	<37	4,9	нв	нв	нв
VI	21	1992	<3,7	<0,1	<0,1	12,3	33,3
VII	13	2002	<3,7	<0,1	<0,1	3,0	9,8
VIII	10	1992-1993	3,7-37	<0,1	<0,1	4,6	6,4
IX	20	2001	<3,7	<0,1	<0,1	<1,0	<1,0

* Дані про забруднення наведено з офіційних документів [4-7].

** СЕЕРДЕ - середня ефективна еквівалентна річна доза експозиції; нв - дані не відомі.

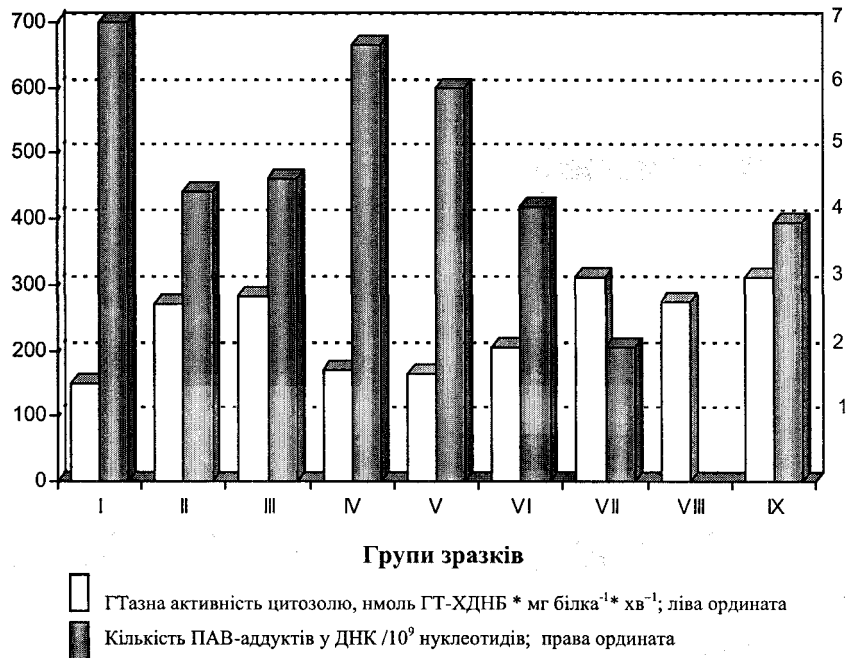


Рис. 1. Середня глутатіонтрансферазна активність цитозолу та вміст ПАВ-аддуктів у ДНК із зразків плаценти

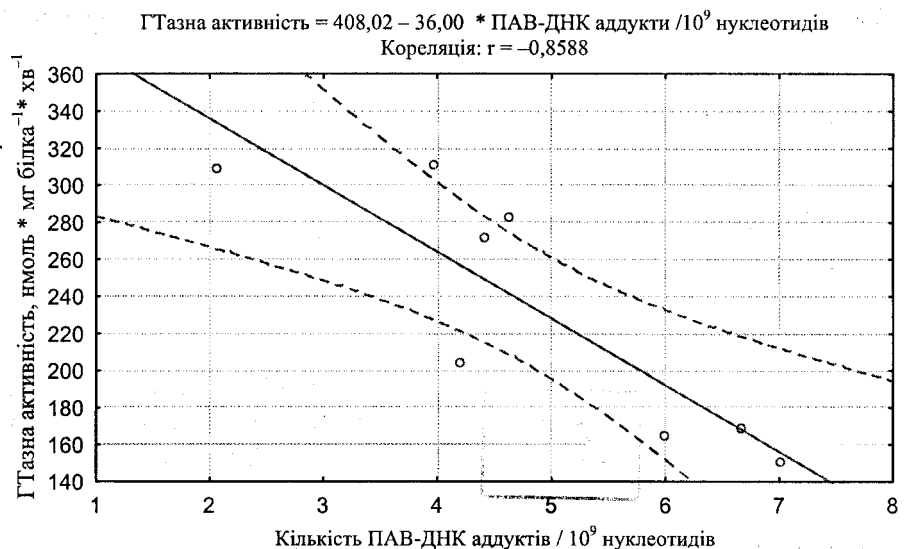
зразки VIII і IX груп - з умовно чистих регіонів. У перших трьох категоріях групи розташовані в порядку зменшення характерного забруднення регіону.

Дані, наведені на рис. 1, свідчать про те, що чим більше навантаження на організм матері з боку чи радіаційно, чи хімічно забрудненого довкілля, тим менша ГТазна активність цитозолу, тобто менша здатність плаценти переводити ксенобіотики, принаймні поліциклічні ароматичні вуглеводні, у водорозчинні сполуки й виводити їх з організму. Між середньоарифметичними значеннями ГТазної активності цитозолу та вмістом ПАВ-аддуктів виявляється негативна кореляція високого ступеня (рис. 2).

Наші попередні дослідження показали, що зниження ГТазної активності цитозолу плаценти в зразках з радіаційно та хімічно забруднених регіонів відбувається за різним сценарієм. У зразках з радіаційно забруднених регіонів переважну роль відіграє зниження експресії гена GSTP1, тоді як у зразках з регіонів, забруднених ПАВ, - зворотна інактивація самого ферменту [10].

Таким чином, ГТазна активність цитозолу плаценти і ПАВ-аддукти в ДНК можуть слугувати відповідно неспецифічним та специфічним маркером забруднення довкілля, і обидва показники можуть бути використані для оцінки ризику для здоров'я новонароджених.

Рис. 2. Кореляція між середньоарифметичними значеннями глутатіонтрансферазної активності цитозолу та вмісту ПАВ-аддуктів в ДНК у зразках плаценти людини з регіонів з різним забрудненням довкілля



1. Wells P. G., Winn L. M. Biochemical toxicology of chemical teratogenesis II Crit Rev Biochem Mol Biol.- 1996.- V. 31.- № 1.-P. 1-40.
2. Farrar H. C., Blumer J. L. Fetal effects of maternal drug exposure II Annu Rev Pharmacol Toxicol.-1991- V. 31- P. 525-547.
3. Juchau M. R., Lee Q. P., Fantel A. G. Xenobiotic biotransformation/bioactivation in organogenesis-stage conceptual tissues: implications for embryotoxicity and teratogenesis II Drug Metab Rev.- 1992.- V. 24- № 2,- P. 195-238.
4. Доповнення I до Постанови Кабінету Міністрів УРСР від 23.07.1991.
5. Дозиметрическая паспортизация районов Украины, подвергшихся действию радиоактивного излучения вследствие аварии на ЧАЭС- Министерство здравоохранения Украины, Киев, 1993- 178 с.
6. Закон України «Про введення змін і доповнень до Закону Української РСР "Про правовий режим території, що знала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи"» від 27.02.1991.
7. «10 лет после аварии на ЧАЭС». Национальный доклад Минчернобыля Украины- К., 1996.
8. Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B. Glutathione S transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation II J. Biol. Chem.- 1974.- V. 249.- № 22- P. 7130-7139.
9. Divi R. L., Beland E A., Fu P. P., Von Tungeln L. S., Schocket B., Camara J. E., Ghei M., Rollman N., Sinha R., Poirier M. C Highly sensitive chemiluminescence immunoassay for benzo[a]pyrene-DNA adducts: validation by comparison with other methods, and use in human biomonitoring II Carcinogenesis,- 2002.- V. 23 - № 12.- P. 2043-2049.
10. Obolenskaya M. Yu., Tschaikovskaya T. L., Lebedeva L. M., Macewicz L. L., Didenko L. V., Decker K. Glutathione status of placenta from differently polluted regions of Ukraine II Eur. J. Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology- 1997.-V. 71.-№ 1.-P. 23-30.

N. Teplyuk, L. Sazonova, A. Melnyk, R. Divi, M. Puarie, M. Obolenska

GLUTATHIONETRANSFERASE ACTIVITY AND DNA-ADDUCTS IN THE HUMAN PLACENTA IN ADVERSE ENVIRONMENTAL CONDITIONS

In radiation and chemical contaminated regions were held experiments on glutathionetransferase activity of cytosol and on content of poly-cyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in the DNA of the human placenta. Showed, that if there are higher contamination by radioactive or chemical substances in the region, then to a greater extent reduced glutathionetransferase activity in the human placenta and increased the number of PAH-adduct in the DNA.