

го метаболита. При передозировке концентрация метаболитов может превышать максимальный уровень, который может связывать печень. Не связанные конъюгаты с глутатионом вызывают повышение уровня метаболитов в крови. Повышенная аккумуляция метаболитов может приводить к связыванию белков печени с ними, с последующим некрозом печени [6].

Большие дозы парацетамола приводят к повышенному образованию его метаболита – NAPQI. Когда запасы глутатиона заканчиваются, этот метаболит связывается с белками плазмы с образованием комплексов вызывающих некроз. Таким образом, гепатотоксичность парацетамола зависит от:

1. дозы препарата;
2. тканевых запасов глутатиона;
3. скорости его трансформации;

Важное преимущество парацетамола – большая широта терапевтической дозы. Суточная доза, которую рекомендуют производители препарата, будет составлять по 2 таблетки (0,5 гр.) 4 раза в день, что составляет 4 грамма. Одновременно с этим, крайняя доза, при которой может развиться поражение печени – 30 таблеток (15,0 гр.), а летальный исход – лишь при суточном приеме 40 таблеток (20,0 граммов). Но даже при передозировке парацетамолом реально повреждение печени появлялось только в 4% случаев, тем самым смертность составила 1% (данные медицинских учреждений США). Таким образом, можно сделать вывод, что при соблюдении дозировки и верном приеме анальгетика прием опасной дозы для жизни парацетамола практически невозможна [4].

Но, все-таки, нельзя не сказать про патологический процесс, он условно делится на 4 стадии:

1. Острая интоксикация. Она возникает через 1,5-2 часа после употребления анальгетика, может длиться до суток. Пациент жалуется на слабость, недомогание и боли в голове, тошноту и рвоту. Может отмечаться усиленное потоотделение.

2. Начало поражения печени развивается через сутки. Пациент жалуется на болезненность в области правого подреберья, диарея, снижение количества мочи. Нарастают симптомы интоксикации. В биохимическом анализе крови наблюдается повышение концентрации печеночных ферментов.

3. Появление новых симптомов возникает на 3-4 сутки: кожные покровы могут выделяться желтушностью, боль в правом подреберье усиливается, пропадает аппетит, рвота становится постоянной, появление отеков, тахикардия. Может появиться носовое или кишечное кровотечение, бред и галлюцинации. Анализы указывают на снижение уровня глюкозы, высокую концентрацию печеночных ферментов, присутствие билирубина и молочной кислоты вследствие развития ацидоза.

4. В течение последующих 5-14 дней полное восстановление поврежденных тканей и нормализация деятельности печени. Либо наступление летального исхода из-за необратимых изменений.

Специфическим антидотом к парацетамолу является ацетилцистеин, служащий донатором SH-групп. Наиболее эффективен в первые 8 часов после отравления.

До сих пор, сегодня, не установлено является ли кардиотоксическое действие парацетамола прямым или оно опосредовано гемодинамическими нарушениями. Снижение артериального давления и тахикардия обнаруживаются при тяжелом отравлении анальгетиком. Заметны изменения ЭКГ, связанные с гипокалиемией, редки случаи кардиомиопатии [3].

В качестве антидота парацетамола АЦЦ можно использовать как внутривенно, так и перорально. В случае, когда лечение ацетилцистеином начинают в первые 8 часов, он оказывает защитный эффект независимо от начальной концентрации парацетамола в плазме крови. Экспериментальные данные свидетельствуют, что эффективность ацетилцистеина в качестве антидота парацетамола повышается при его применении в комбинации с циметидином, ингибирующим микросомальные ферменты печени [4].

В заключении можно сделать вывод о значимости понимания патофизиологических механизмов влияния реактивных метаболитов парацетамола на функциональную активность гепатоцитов. Ацетоминифен в больших количествах пагубно влияет на организм человека, тем самым оказывает гепатотоксическое действие. В качестве антидота рекомендовано использовать ацетилцистеин внутривенно или перорально.

Список литературы

1. Аксенов А.Г., Климов Л.Я., Попова Е.В., Погорелова Л.В., Цуцаев Р.О. Фульминантная печеночная недостаточность на фоне приема ацетоминифена. Обзор литературы и демонстрация клинического случая. 2018.
2. Багдасарян А.А., Сереброва С.Ю. Муратов К.М. Оптимальный выбор анальгетического и жаропонижающего препарата в педиатрической практике. 2019.
3. Елина В.В., Сариев А.Б., Бехтиякова М.К. Изучение подлинности лекарственного средства парацетамола. В сборнике: современная наука: теоритический и практический взгляд. 2015.
4. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола. 2016.
5. Савустьяненко А.В. Внутривенная форма парацетамола: опыт мировых клиник за последние 5 лет. 2014.

AGROBACTERIUM – МОЩНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ И ПРОМЫШЛЕННОГО БИОСИНТЕЗА

Сухарева А.С.

ФГБНОУ ИБГ УФИЦ РАН, Уфа,
e-mail: suhannst@gmail.com

По своей природе представители рода *Agrobacterium* являются почвенными фитопатогена-

ми, вызывающими различные неопластические заболевания у многих видов растений. Однако большинству биологов растений данный род лучше всего известен как агент горизонтального переноса генов, который играет важную роль в фундаментальных научных исследованиях и в сельскохозяйственной биотехнологии. В данном обзоре кратко описан механизм инфицирования растительных клеток, а также приведены примеры успешного использования биологических систем для наработки целевого продукта.

Вирулентные штаммы *Agrobacterium* обладают исключительной способностью в местах заражения индуцировать образование «корончатых галлов» (*A. tumefaciens*) или «косматых корней» (*A. rhizogenes*), путем переноса определенного сегмента ДНК (Т-ДНК, от англ. transfer) плазмиды (Ti – tumor-induced или Ri – root-induced), в ядро инфицированных клеток, где он затем стабильно интегрируется в геном хозяина и транскрибируется. Т-ДНК содержит два типа генов: онкогены, повышающие синтез фитогормонов (*iaa* и *ipt*) [1] ответственных за онкогенный или ризогенный рост, а также сенсибилизирующие растение к уровням эндогенных гормонов (*rol* – root locus и др. гены *pRi. gene5* и *gene6* *pTi*) [2] или участвующие в ремоделировании хроматина (*gene6b*) [3]; и гены, кодирующие синтез опинов [4] – продуктов конденсации аминок- и кетокислот или аминокислот и сахаров, источников веществ для самих бактерий. В 1980-х годах ученые научились обезвреживать (удалять онкогены и, как правило, гены опинсинтазы) вирулентных штаммов *Agrobacterium*, чтобы ткани, инфицированные бактериями, могли регенерироваться в нормальные растения. Дальнейшие исследования показали, что замена генов вирулентности на представляющие интерес гены нередко приводит к экспрессии этих новых трансгенов, что позволяет получать новые фенотипы.

Агробактериально-опосредованная трансформация имеет ряд преимуществ перед физическими методами доставки чужеродной ДНК в клетки (электропорацией, биобаллистикой и пр.), поскольку она является более щадящей для тканей и позволяет регенерировать целые растения из единственной клетки. При этом способе также наблюдается более частое внедрение единичной копии трансгена в отдельно взятые клетки, что исключает косупрессию и, так называемый, сайленсинг трансгена по механизму РНК-интерференции. Но всё же, этот метод трансформации растений имеет свои ограничения. Например, не все растения восприимчивы к инфицированию агробактериями, поскольку в этом процессе участвуют генетические детерминанты как бактерии, так и клетки растения-хозяина. Хотя стоит отметить, что модификации агробактерий для биотехнологических целей

привели к расширению диапазона растений-хозяев до экономически важных видов сельскохозяйственных культур.

В царстве растений синтезируется свыше 200 тысяч различных веществ вторичного происхождения [5], которые, в отличие от веществ основного обмена, встречаются не у всех растений и не во всех тканях и органах, а также не существенны для роста и репродукции образующего их организма. Однако эти вторичные метаболиты участвуют в обменных процессах, помогают растению справляться с некоторыми патогенами и абиотическими стрессовыми факторами, придают окраску отдельным частям растения, защищают от поедания животными и т.д., а многие из них нашли широкое применение в качестве фармацевтических препаратов. Например, розмариновая кислота, известная своими противовирусными, антибактериальными, противоаллергическими, антиоксидантными и противовоспалительными эффектами. Она присутствует во многих растениях, но для её выделения целесообразнее использовать *in vitro* культуры (калусные, суспензионные), или культуру косматых корней, поскольку показано, что в данной системе выход целевого продукта по сравнению с обычными корнями увеличился более чем в два раза [6]. Стоит упомянуть биотрансформационный потенциал косматых корней, хорошо описанный в обзоре индийских авторов [7], заключающийся в гидроксильровании, гликозилировании, оксидоредукции, метилировании, ацетилировании, этерификации и пр. реакциях с различными экзогенными субстратами под действием ферментов, которые продуцируются в косматых корнях. Культуры *in vitro* могут служить продуцентами первичных метаболитов в виде различных рекомбинантных белков в растениях. Созданные ныне системы успешно исполняют роль продуцентов различных, в том числе, человеческих белков (ацетилхолинэстеразы, эпидермального фактора роста, проинсулина, гормона роста и т.д.), и часто именуются «Зеленой фабрикой» [8].

Помимо растительных систем, сообщается также об успешной агробактериальной трансформации клеток других эу- и прокариотических [9] организмов. Например, представителей царства грибов [10], животных [11], и даже культур человеческих раковых клеток [12], причём по механизму, аналогичному переносу Т-ДНК в растения.

Таким образом, *Agrobacterium* являются удобным, и в некотором смысле, универсальным инструментом для генетической трансформации различных организмов, а также «фабрикой» по производству целевых продуктов и предшественников лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Akiyoshi D.E., Klee H., Amasino R.M., Nester E.W., Gordon M.P. T-DNA of *Agrobacterium tumefaciens* encodes an

enzyme of cytokinin biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. 1984. Vol. 81. No. 19. P. 5994–5998.

2. Korber H., Strizhov N., Staiger D., Feldwisch J., Olsson O., Sandberg G., Palme K., Schell J., Koncz C. T-DNA gene 5 of *Agrobacterium* modulates auxin response by autoregulated synthesis of a growth hormone antagonist in plants. 1991. EMBO J. Vol. 10. No. 13. P. 3983–3991.

3. Terakura S., Ueno Y., Tagami H., Kitakura S., Machida C., Wabiko H., Aiba H., Otten L., Tsukagoshi H., Nakamura K., Machida Y. An oncoprotein from the plant pathogen *Agrobacterium* has histone chaperone-like activity. Plant Cell. 2007. Vol. 19. No. 9. P. 2855–2865.

4. Vladimirov I.A., Matveeva T.V., Lutova, L.A. Opine biosynthesis and catabolism genes of *Agrobacterium tumefaciens* and *Agrobacterium rhizogenes*. Russ. J. Genet. 2015. Vol. 51. No. 2. P. 121–129.

5. Hartmann T. From waste products to ecochemicals: fifty years' research of plant secondary metabolism. Phytochemistry. 2007. Vol. 68. No. 22–24. P. 2831–2846.

6. Grzegorzczak I., Króllicka A., Wysokińska H. Establishment of *Salvia officinalis* L. hairy root cultures for the production of rosmarinic acid. Z. Naturforsch C. 2006. Vol. 61. No. 5–6. P. 351–356.

7. Banerjee S., Singh S., Ur Rahman L. Biotransformation studies using hairy root cultures – A review. Biotechnol. Adv. 2012. Vol. 30. No. 3. P. 461–468.

8. Xu J., Dolan M.C., Medrano G., Cramer C.L., Weathers P.J. Green factory: plants as bioproduction platforms for recombinant proteins. Biotechnol. Adv. 2012. Vol. 30. No. 5. P. 1171–1184.

9. Lacroix B., Citovsky V. Beyond *Agrobacterium*-mediated transformation: horizontal gene transfer from Bacteria to Eukaryotes. In: Gelvin S. (eds) *Agrobacterium Biology. Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018. Vol. 418. P. 443–462.

10. de Groot M., Bundock P., Hooykaas P., Beijersbergen A. G. M. *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation of filamentous fungi. Nat. Biotechnol. 1998. Vol. 16. P. 839–842.

11. Bulgakov V.P., Kiselev K.V., Yakovlev K.V., Zhuravlev Y.N., Gontcharov A.A., Odintsova N.A. *Agrobacterium*-mediated transformation of sea urchin embryos. Biotechnology Journal. 2006. Vol. 1. P. 454–461.

12. Kunik T., Tzfira T., Kapulnik Y., Gafni Y., Dingwall C., Citovsky V. Genetic transformation of HeLa cells by *Agrobacterium*. National Academy of Sciences. 2001. Vol. 98. No. 4. P. 1871–1876.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СПОСОБЫ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Федотова А.Ю., Горошко П.В.,
Коскина Я.В., Колбик А.С.

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России – ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский»
университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, направление подготовки
«Биология», Волгоград,
e-mail: anastasiyafedotova18@gmail.com

Метаболический синдром определяет Всемирной организацией здравоохранения как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией и гиперлипидемией. Этот синдром стал серьезной угрозой для здоровья в современном мире. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению числа людей с метаболическим синдромом, что связано с ведением нездорового образа жизни. Описаны основные группы биохимических маркеров метаболического синдрома. Рассмотрены способы определения биохимических маркеров.

Метаболический синдром – увеличение массы висцерального жира, развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемия, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также вызывают артериальную гипертензию [1]. Этот синдром тесно связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа. Основной группой риска являются люди старшего возраста, которые страдают ожирением и инсулинорезистентностью. Основными факторами развития заболевания являются малоподвижный образ жизни, неправильный рацион питания, в котором преобладает мучная, сладкая и жирная пища, сидячий образ жизни, генетика, старение, кроме того стресс является немаловажным фактором, которому в современном мире подвержены многие люди. Под метаболическим синдромом понимают сочетание по крайней мере двух из пяти нарушений:

- инсулинорезистентность со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- дислипидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности;
- склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- артериальная гипертензия на фоне повышенной активности симпатической нервной системы;
- генерализованное ожирение с повышенным выделением свободных жирных кислот в портальную вену.

Биомаркеры метаболического синдрома делятся на четыре подгруппы:

1. Дислипидемии
2. Маркеры окислительного стресса
3. Маркеры воспаления
4. Маркеры кардиометаболизма

Оценка метаболического синдрома и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включает анализ биомаркеров заболевания в сыворотке или плазме крови, включая уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, инсулина и С-реактивного белка. В качестве более точных предикторов атерогенности и риска ССЗ были предложены такие биомаркеры, как аполипопротеин А1 (АПО-А1) и аполипопротеин – в (АПО-В). Точно так же лептин, адипонектин, свободные жирные кислоты и грелин являются новыми биомаркерами инсулинорезистентности [2].

Диагностика инсулинорезистентности

Выделяют прямые и непрямые методы оценки влияния инсулина. К непрямым методам относятся: пероральный глюкозотолерантный тест и внутривенный глюкозотолерантный тест. С помощью таких методов определяют эффекты эндогенного инсулина. К прямым методам от-