

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2008

В. А. Быков<sup>1</sup>, В. А. Дубинская<sup>1</sup>, Л. Б. Ребров<sup>1</sup>, М. Ф. Минеева<sup>1</sup>,  
С. Г. Скуридин<sup>2</sup>, Ю. М. Евдокимов<sup>2</sup>

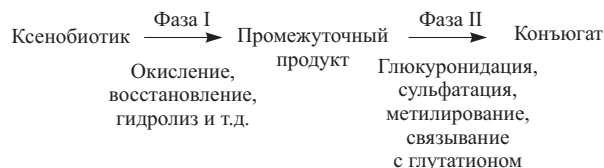
## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский и учебно-методический центр биомедицинских технологий ВИЛАР, Москва

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Для изучения возможных механизмов действия противомикробных и противовирусных средств использовали ферментные и биосенсорные тест-системы *in vitro*. Установлено, что соединения, относящиеся к данной группе лекарственных средств, могут тем или иным способом вызывать нарушения вторичной структуры ДНК, обладать комплексообразующими свойствами, ингибировать ферменты антиоксидантной защиты, вызывать энергодифицит и способствовать накоплению токсичных продуктов метаболизма — альдегидов.

Известно, что метаболизм ксенобиотиков (лекарственных веществ (ЛВ) и биологически активных соединений (БАС)) проходит в две фазы [1, 2]:



В ходе фазы I метаболических превращений ксенобиотика основными химическими процессами являются окислительно-восстановительные, гидролиз, гидратация, а также различные варианты алкилирования. В результате химических превращений молекулы ЛВ и БАС обогащаются функциональными группами, что приводит к увеличению их реакционной способности и растворимости в воде. На этой же стадии происходит и первичное взаимодействие молекул ксенобиотика с “мишенями”, в качестве которых обычно выступают активные центры ферментов, клеточные рецепторы, молекулы нуклеиновых кислот и др. Во второй фазе метаболизма происходит детоксикация и создание продуктов, которые далее могут быть элиминированы из организма.

Таким образом, наличие фазы I метаболизма ЛВ и БАС открывает возможность для выявления *in vitro* их целевой биологической активности и возможных первичных мишеней (т. е. изучения механизма действия) в условиях отсутствия действия осложняющих факторов как при помощи биохимических тест-систем, так и при помощи современных биосенсорных методов и подходов.

В научно-исследовательском и учебно-методическом центре биомедицинских технологий ВИЛАР разработаны и успешно применяются различные молекулярные тест-системы, предназначенные для выявления *in vitro* у анализируемых веществ целевой биологической активности. К ним относятся, в частности, тест-системы на основе ключевых и лимитирующих ферментов [3 – 6].

Известна также современная биосенсорная тест-система, в состав которой входят биодатчики на основе жидкокристаллических структур ДНК, портативный дихрометр и методики определения различных классов БАС, поддержанные программным обеспечением [7 – 8]. Этот биоаналитический комплекс хорошо зарекомендовал себя при решении задач медицинской биотехнологии [9 – 12]. Учитывая это обстоятельство, представляло интерес апробировать его для выявления и отбора веществ, оказывающих выраженное действие на двухцепочечные молекулы ДНК. Ферментные и биосенсорные тест-системы *in vitro* обладают высокой специфичностью и чувствительностью, хорошей воспроизводимостью и значительной экономичностью.

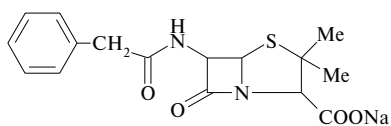
Цель настоящей работы состояла в выявлении *in vitro* при помощи разных биоаналитических методов и подходов первичных “мишеней” противомикробных и противовирусных средств.

### Материалы и методы

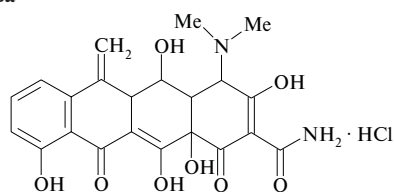
Использовали молекулярные тест-системы *in vitro*, в которых в качестве тест-объектов применяли ферментные системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.11); каталаза (КАТ, КФ 1.11.1.6); глутатионпероксидаза (ГП, КФ 1.11.1.9); глутатионредуктаза (ГР, КФ 1.6.4.2)) и энергетического обмена (пируваткиназа (ПК, КФ 2.7.1.40)) клетки, а также один из ферментов метаболизма эндогенных альдегидов (альдегиддегидрогеназа (АлДГ, КФ 1.2.1.3)).

Использовали коммерческие препараты ферментов — ГР, ГП, КАТ, СОД, ПК, АлДГ, лактатдегидрогеназы (ЛД); субстраты — глутатион окисленный и глутатион восстановленный, фосфоенолпируват, аденозиндифосфат (АДФ), феназинметасульфат; коферменты — β-НАДФН, β-НАДН, β-НАД; нитросиний тетразолий фирмы “Sigma”, США. Кроме того, в работе использовали следующие реактивы российского производства: натрий пиро-

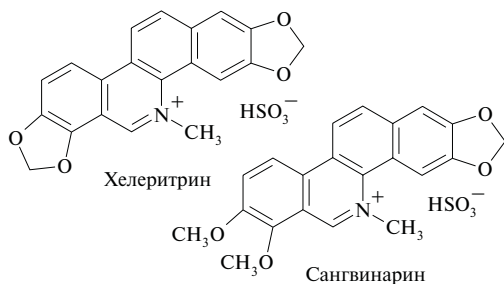
### Противомикробные средства



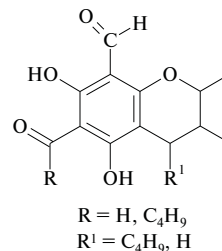
Бензилпенициллина натриевая соль (I)



Доксициклина гидрохлорид (II)



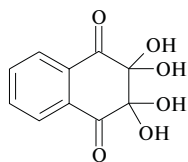
Сангвиритрин (III)



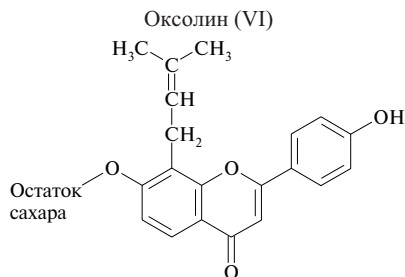
Эвкалимин (IV)

Донелвин — хиноны типа ройлеанона: ацетооксиройлеанон и оксиройлеанон (V)

### Противовирусные средства

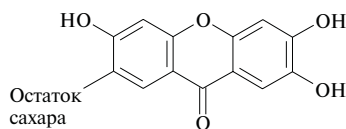


Оксолин (VI)

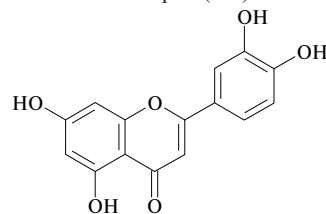


Флакозид (VIII)

Гипорамин — полифенольный комплекс галлоэллаготанинов (X)



Алпизарин (VII)



Салифазид (IX)

Хелепин — С-гликозиды апигенина лютеолина: изоориентин, витексин, изовитексин (XI)

Ханерол — димеры таннидов (XII)

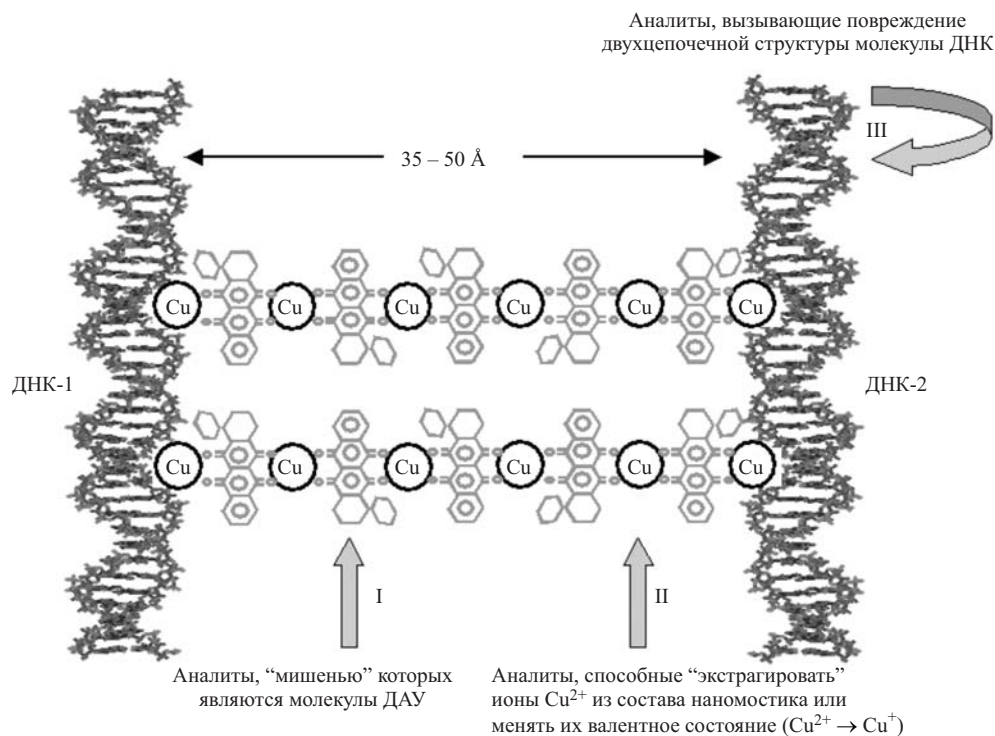
фосфат, трис(гидроксиметил)аминометан, аммоний молибденовокислый  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , едкий натрий  $\text{NaOH}$ , двузамещенный фосфат калия  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , перекись водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Концентрация ферментов в инкубационной пробе составляла 0,3 – 0,5 мкг/мл. Для определения скорости ферментативных реакций использовали известные методы в нашей модификации. Скорость ферментативных реакций определяли спектрофотометрически, используя двухлучевой спектрофотометр Shimadzu MPS-2000 с непрерывной автоматической регистрацией. Измерения проводили при 22 °С. Скорость ГР- и ГП-реакций определяли по методу [13] в кварцевых кюветках при спектрофотометрической регистрации убыли НАДФН при длине волны  $\lambda$  равной 340 нм. Скорость СОД-реакции определяли по методу [14] в присутствии тетразолия нитросинего и феназинметасульфата при спектроскопической регистрации прироста поглощения при длине волны  $\lambda$  равной 540 нм. Каталитическую активность КАТ характеризовали начальными скоростями разложения пе-

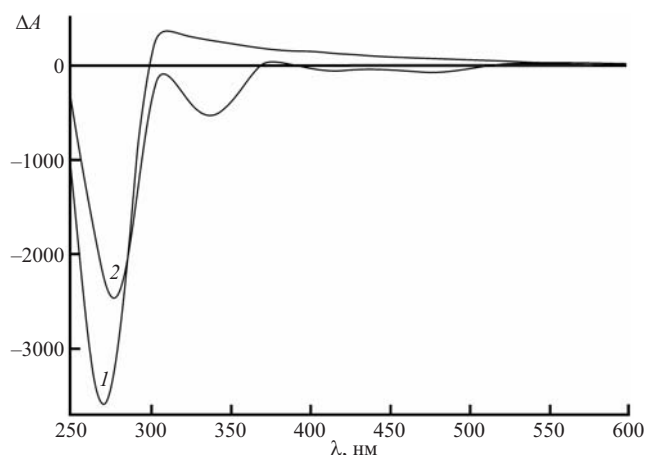
рекси водорода в реакционной смеси. Оставшуюся перекись водорода измеряли в виде комплекса с  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  по поглощению при  $\lambda = 410$  нм [15].

Активности ПК определяли спектрофотометрически по методу [13], регистрируя убыль поглощения НАДН при  $\lambda = 340$  нм. Скорость АлДГ определяли путем непрерывной спектрометрической регистрации при  $\lambda = 340$  нм наработки НАДН [16]. Скорость ферментативных реакций измеряли без добавления изучаемого вещества (контроль) и после добавления изучаемого вещества (опыт). В таблице приводятся средние арифметические значения 2-х параллельных определений и стандартные отклонения среднего результата ( $M \pm m$ ).

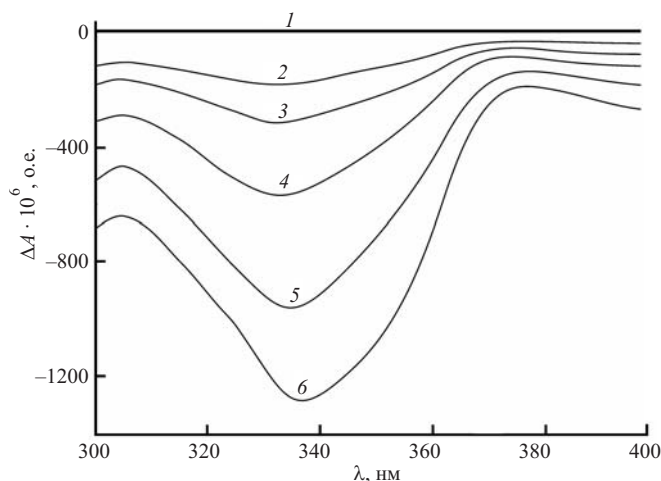
Использовали дополнительно очищенный от примесей и деполимеризованный препарат ДНК из эритроцитов цыплят фирмы “Reanal” (Венгрия) с молекулярной массой  $\approx (0,3 - 0,7) \cdot 10^6$  Да [17]. Нативность ДНК после ее деполимеризации контролировали по величине гиперхромного эффекта ( $\approx 30 - 35\%$ ), сопровождающего кислотную денатурацию двухцепочечных нуклеиновых кис-



**Рис. 1.** Схематическое изображение структуры наномостики между двумя соседними молекулами ДНК (1 и 2), фиксированными в пространственной структуре частицы ХЖКД (для удобства восприятия наномостики повернуты на  $90^\circ$  по отношению к парам оснований). Аналиты, действуя на строительные элементы мостиковой структуры (указаны на рисунке стрелками I, II и III), могут вызывать ее разрушение. Разрушение мостиковых структур сопровождается уменьшением (или исчезновением) аномального сигнала, генерируемого НАК ДНК в спектре КД



**Рис. 2.** Спектры КД ХЖКД ДНК до (кривая 1) и после (кривая 2) обработки препаратом III. 1 —  $C_{\text{III}} = 0$ ; 2 —  $C_{\text{III}} = 7,97$  мкг/мл.  $C_{\text{ДНК}} \approx 10$  мкг/мл;  $C_{\text{ПЭГ}} = 170$  мг/мл; мол. масса ПЭГ = 4000 Да;  $0,3 \text{ M NaCl} + 10^{-2} \text{ M Na}^+$ -фосфатный буфер.  $\Delta A = (A_L - A_R) \cdot 10^{-6}$  оптич. ед.;  $L = 1$  см;  $T = 22^\circ \text{C}$

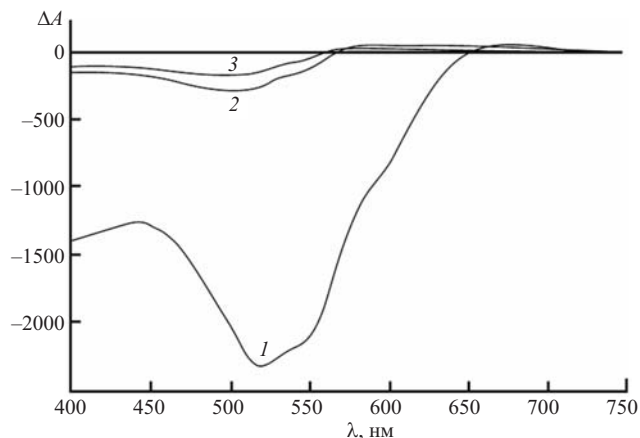


**Рис. 3.** Спектры КД ХЖКД ДНК, обработанной разными концентрациями III. 1 —  $C_{\text{III}} = 0$ ; 2 —  $C_{\text{III}} = 1,99$  мкг/мл; 3 —  $C_{\text{III}} = 3,99$  мкг/мл; 4 —  $C_{\text{III}} = 7,97$  мкг/мл; 5 —  $C_{\text{III}} = 19,80$  мкг/мл; 6 —  $C_{\text{III}} = 48,78$  мкг/мл.  $C_{\text{ДНК}} \approx 10$  мкг/мл;  $C_{\text{ПЭГ}} = 170$  мг/мл; мол. масса ПЭГ = 4000 Да;  $0,3 \text{ M NaCl} + 10^{-2} \text{ M Na}^+$ -фосфатный буфер;  $\Delta A = (A_L - A_R) \cdot 10^{-6}$  оптич. ед.;  $L = 1$  см;  $T = 22^\circ \text{C}$

лот [18]. Концентрацию ДНК в водно-солевых растворах ( $0,3 \text{ M NaCl} + 10^{-2} \text{ M Na}^+$ -фосфатный буфер;  $\text{pH} \approx 7,0$ ) определяли спектрофотометрически, пользуясь известным значением коэффициента поглощения ДНК ( $\epsilon_{\text{макс.}} = 6600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ ).

Препараты полиэтиленгликоля (ПЭГ; “Serva”, Германия; молекулярная масса ПЭГ = 4000 Да), противоопухолевого антибиотика антрациклиновой группы — дауномицина (ДАУ; “Sigma”, США) и  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (“Aldrich”, США) использовали без дополнительной очистки.

Для выявления БАС и ЛВ, вызывающих повреждение структуры двухцепочечных молекул ДНК или образующих с ними прочные комплексы, использовали жидкокристаллический биодатчик на основе холестерической жидкокристаллической дисперсии (ХЖКД) ДНК. ХЖКД формировали, смешивая равные объемы водно-солевых растворов ДНК и ПЭГ, в соответствии с методикой подробно описанной в работе [10]. Для выявления БАС и ЛВ, обладающих комплексообразующими свойствами по



**Рис. 4.** Спектры КД NaK ДНК до (кривая 1) и после (кривая 2) обработки препаратом X. 1 —  $C_X = 0$ ; 2 —  $C_X = 3,953$  мкг/мл.  $C_{\text{ДНК}} \approx 5,6$  мкг/мл;  $C_{\text{ПЭГ}} = 170$  мг/мл, мол. масса ПЭГ = 4000 Да;  $C_{\text{ДАУ}} \approx 27,18 \cdot 10^{-6}$  М;  $C_{\text{Cu}} \approx 1 \cdot 10^{-5}$  М; 0,3 М NaCl +  $10^{-2}$  М  $\text{Na}^+$ -фосфатный буфер. Кривая 3 — спектр КД ХЖКД комплексов (ДНК-ДАУ).  $\Delta A = (A_L - A_R) \cdot 10^{-6}$  оптич. ед.;  $L = 1$  см;  $T = 22$  °С

отношению к ионам  $\text{Cu}^{2+}$ , использовали интегральный жидкокристаллический микрочип, представляющий собой частицу ХЖКД, в которой образующие ее молекулы ДНК “сшиты” искусственными наномостиками, состоящими из чередующихся ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и молекул ДАУ (рис. 1). В состав одного наномостика входят 6 атомов меди и 5 молекул ДАУ [11]. Интегральный жидкокристаллический микрочип ДНК (НаКДНК) получали в соответствии с трехстадийной методикой, описанной в работе [19].

Спектры поглощения регистрировали при помощи спектрофотометра “Specord M40”, а спектры КД — при помощи портативного дихроматра СКД-2 при температуре 22 °С [18]. Во всех случаях использовали прямоугольные кварцевые кюветы с длиной оптического пути 1 см.

Группа изученных противомикробных и противовирусных БАС включала известные ЛС синтетического и растительного происхождения. Используемая концентрация индивидуальных веществ составляла  $10^{-6} - 10^{-4}$  М. При тестировании фитопрепаратов, имеющих многокомпонентный химический состав, использовали весовые концентрации от  $10^{-4}$  до  $10^{-2}$  мг на 1 мл пробы.

### Результаты и их обсуждение

На рис. 2 приведены спектры КД ХЖКД ДНК, предварительно сформированной в водно-солевом растворе ПЭГ (кривая 1), а затем обработанной разными концент-

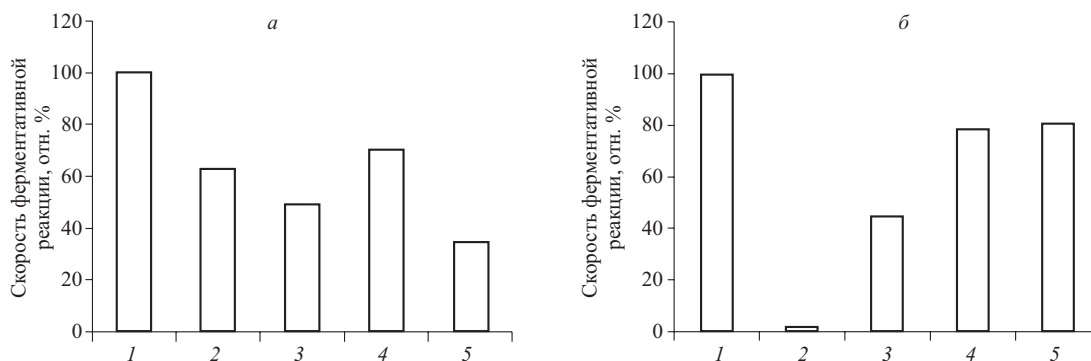
рациями растительного препарата III (кривая 2). Видно, что спектр КД ХЖКД ДНК, обработанной III, содержит две полосы: первая полоса расположена в области поглощения хромофоров (азотистых оснований) ДНК ( $\lambda_{\text{макс.}}$  270 нм), а вторая — в области поглощения хромофоров III ( $\lambda_{\text{макс.}}$  337 нм). Данные, приведенные на рис. 3, свидетельствуют о том, что при всех использованных концентрациях III обе полосы имеют отрицательный знак.

В рамках теории, описывающей оптические свойства ХЖКД ДНК и их комплексов с окрашенными БАС [8], полученный результат свидетельствует о том, что молекулы III, интеркалируя между парами азотистых оснований, образуют прочный комплекс с двухцепочечными молекулами ДНК в составе частиц ХЖКД.

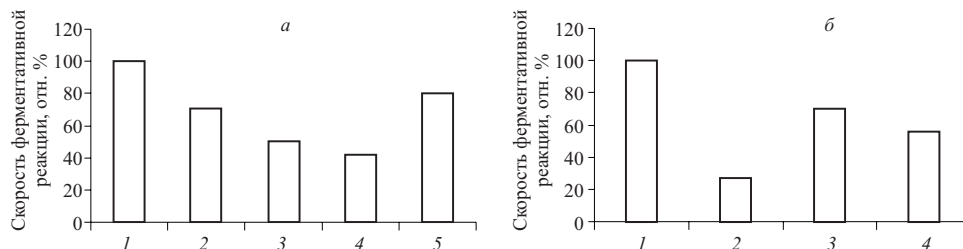
Следует отметить, что при помощи биоаналитической системы на основе жидкокристаллических биодатчиков ДНК возможно проведение анализа не только субстанции, но и таблетированной лекарственной формы. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что добавление в пробу, содержащую ХЖКД ДНК и III, различных наполнителей (крахмал, лактоза, стеарат кальция) в концентрациях, используемых при производстве таблетированной формы препарата, не оказывает существенного влияния на форму и амплитуду аномальных полос, наблюдаемых в спектре КД.

Таким образом, приведенные данные показывают, что оптический сигнал, генерируемый жидкокристаллическим биодатчиком на основе ХЖКД ДНК в видимой области спектра в присутствии окрашенного БАС (ЛВ), можно использовать для выявления первичных мишеней, взаимодействующих с БАС (ЛВ) на этапе фазы I метаболизма. При этом особенности спектра КД позволяют делать вывод об особенностях расположения испытуемого БАС на молекуле ДНК и на этом основании судить о механизме взаимодействия данного БАС или ЛВ с ДНК-мишенью.

На рис. 4, в качестве примера, приведены спектры КД интегрального жидкокристаллического микрочипа до (кривая 1) и после (кривая 2) добавления противовирусного препарата гипорамина (X). Нетрудно видеть, что добавление X сопровождается исчезновением интенсивной отрицательной полосы в спектре КД в области поглощения ДАУ, отражающей наличие искусственных наномостиков между молекулами ДНК [20]. Поскольку биологически активными компонентами X являются гидролизующиеся танины, склонные к формированию комплексов с ионами двухвалентных металлов [21], разрушение наномостиков обусловлено “экстракцией” ионов  $\text{Cu}^{2+}$  из состава этих структур и формированием в результате вто-



**Рис. 5.** Влияние противомикробных (а) и противовирусных (б) средств на активность фермента ПК *in vitro*: (а) 1 – Контроль; 2 – I; 3 – IV; 4 – V; 5 – III. (б) 1 – Контроль; 2 – X; 3 – VIII; 4 – IX; 5 – XI.



**Рис. 6.** Влияние противомикробных (а) и противовирусных (б) средств на активность фермента АлДГ *in vitro*: (а) 1 – Контроль; 2 – I; 3 – IV; 4 – V; 5 – III. (б) 1 – Контроль; 2 – X; 3 – VIII; 4 – IX.

ричного комплексообразования более устойчивого комплекса между X и ионами  $\text{Cu}^{2+}$  [22].

Аналогичные данные были получены в случае ханерола (XII) и хаменерина (противовирусные препараты), а также эвкалимина (IV) и донелвина (V) (противомикробные препараты).

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что при помощи биоаналитической системы, включающей портативный дихромметр и интегральный жидкокристаллический микрочип ДНК, можно проводить предварительный скрининг препаратов растительного происхождения с целью выявления фитохелаторов.

Тестирование противовирусных средств VII, VIII и XI при помощи биоаналитической тест-системы на основе жидкокристаллических биодатчиков ДНК не сопровождалось заметными изменениями генерируемого ими оптического сигнала. Этот результат позволяет утверждать, что данные препараты не оказывают существенного влияния как на двухцепочечные молекулы ДНК, так и на “строительные” элементы образуемых ими жидкокристаллических структур.

Ферменты антиоксидантной защиты играют ключевую роль в обеспечении регуляции свободно радикального окисления клетки и могут служить мишенью для лекарственных средств [23, 24]. В таблице представлены данные по влиянию *in vitro* на ферменты антиоксидантной защиты препаратов с установленной противомикробной и противовирусной активностью.

Результаты в таблице представлены в процентах от контроля. При этом скорости ферментативных реакций в контроле имеют следующие значения: для ГР —  $5,460 \pm 0,156$  мкмоль/мин · мг, для СОД —  $6,794 \pm 0,214$  мкмоль/мин · мг, для ГП —  $1,920 \pm 0,082$  мкмоль/мин · мг, для КАТ —  $4,053 \pm 0,123$  мкмоль/мин · мг.

Как следует из приведенных в таблице данных, все изученные препараты угнетают скорость ферментативных реакций системы антиоксидантной защиты. Ингибирование ферментов антиоксидантной защиты способствует накоплению радикалов в патогенной клетке, что вызывает перекисидацию белков и нуклеиновых кислот и приводит к остановке роста и гибели клетки. Вероятно, подавление эндогенной антиоксидантной системы защиты также является одним из механизмов действия антибактериальных и противовирусных средств.

Противомикробные или противовирусные средства часто влияют на энергетический обмен клетки, ингибируя те или иные метаболические пути. В связи с этим была применена тест-система на основе использования фермента ПК, который катализирует реакцию переноса

фосфатного остатка с фосфоенолпирувата на молекулу АДФ с образованием молекулы АТФ.

На рис. 5 приводятся результаты влияния изучаемых нами фармакологически активных соединений на скорость ПК. Помимо угнетения системы антиоксидантной защиты клетки и включения, тем самым, генерации активных форм кислорода, противомикробные и противовирусные средства влияют на энергетический обмен, ингибируя в условиях *in vitro* фермент ПК.

Комплекс X — противовирусный и противомикробный препарат, активный против широкого спектра вирусов, грамположительных и грамотрицательных бактерий, туберкулезных микробактерий, грибов рода *Candida*, в концентрации 10 мкг на 1 мл инкубационной пробы полностью подавляет активность ПК. Таким образом, изучаемая фармакологическая группа препаратов оказывает ингибирующее воздействие и на один из ключевых ферментов энергетического обмена.

Избыточная генерация активных форм кислорода вызывает повреждение клеточных структур и, как следствие, образование многочисленных токсичных соединений, таких как альдегиды, перекиси, спирты и пр. Процесс свободнорадикального окисления полиненасыщенных жирных кислот является основным источником эндогенных альдегидов в клетке. Эндогенные альдегиды обладают способностью взаимодействовать с белками и нуклеиновыми кислотами, изменяя при этом их функциональные свойства. На рис. 6 приведены данные по влиянию изучаемых препаратов на скорость АлДГ-реакции. Как видно из представленных данных, все тестируемые препараты ингибируют этот фермент.

**Влияние противомикробных и противовирусных средств на активность ферментов антиоксидантной защиты**

Лекарственное средство (концентрация)	Скорость ферментативной реакции, % отн.			
	ГР	СОД	ГП	КАТ
<b>Противомикробные средства</b>				
1. I (0,2 ммоль)	84,0	73,8	85,1	70,8
2. II (0,2 ммоль)	74,4	70,7	90,2	3,7
3. III (10 мкг/мл)	74,9	58,6	85,0	81,8
4. IV (10 мкг/мл)	56,9	72,8	91,2	99,5
5. V (10 мкг/мл)	89,1	74,6	78,2	71,5
<b>Противовирусные средства</b>				
6. VI (0,1 ммоль)	95,3	—	16,6	30,3
7. VIII (10 мкг/мл)	76,6	48,4	92,5	70,2
8. IX (10 мкг/мл)	78,3	72,1	87,7	25,4
9. X (10 мкг/мл)	28,3	4,3	44,2	47,8
10. XI (10 мкг/мл)	55,7	64,8	81,3	47,9
11. XII (10 мкг/мл)	82,5	68,0	—	28,2

Известно, что основными принципами действия противомикробных и противовирусных средств являются: угнетение синтеза клеточной стенки, нарушение проницаемости клеточной мембраны или активного транспорта через клеточную мембрану, угнетение трансляции и транскрипции генетического материала, угнетение синтеза белков и нуклеиновых кислот.

Однако проведенное нами комплексное исследование противомикробных и противовирусных средств показало, что действие этих лекарственных препаратов не ограничивается каким-либо одним механизмом действия, а воздействует на разные системы защиты клетки или вируса. Так, уже на этапе фазы I метаболизма фармакологически активные соединения, проявляющие противомикробное или противовирусное действие могут воздействовать тем или иным способом на ДНК, что приводит к нарушению функционирования патогенной клетки. Практически все изученные препараты ингибируют основные ферменты системы антиоксидантной защиты и вызывают энергодефицит патологической клетки или вируса. Они способствуют накоплению токсических продуктов метаболизма — разнообразных альдегидов. При этом взаимодействие БАС с различными рецепторными системами обеспечивает сходные физиологические ответы, в данном случае БАС, относящиеся к противомикробным или противовирусным средствам, понижают жизнеспособность клетки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 07-04-12001ОФИ)

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Куценко, *Основы токсикологии*, Фолиант, Санкт-Петербург, (2004), сс. 311 – 329.
2. В. Г. Граник, *Метаболизм экзогенных соединений*, Вузовская книга, Москва (2006), сс. 25 – 41.
3. Патент РФ № 2181890 (2001); *Chem. Abstr.*, **137**, 348734 (2003).
4. Патент РФ № 2181891 (2001); *Chem. Abstr.*, **137**, 379958 (2003).
5. Патент РФ № 2181892 (2001); *Chem. Abstr.*, **137**, 379959 (2003).

6. Патент РФ № 218892 (2002); *Chem. Abstr.*, **138**, 297591 (2004).
7. Патент РФ № 2224781 (2004); *Chem. Abstr.*, **141**, 59664 (2005).
8. С. Г. Скуридин, Ю. М. Евдокимов, *Биофизика*, **49**(3), 468 – 485 (2004).
9. С. Г. Скуридин, В. А. Дубинская, Д. И. Ирлянов и др., *Сенсорные системы*, **20**(1), 1 – 10 (2006).
10. Ю. М. Евдокимов, С. Г. Скуридин, Б. А. Чернуха, *Биотехнология*, № 5, 103 – 109 (1992).
11. С. Г. Скуридин, С. Р. Амирова, Н. А. Григоренко и др., *Жидкие кристаллы и их практическое использование*, № 3, 48 – 68 (2003).
12. С. Г. Скуридин, В. А. Дубинская, М. А. Захаров и др., *Жидкие кристаллы и их практическое использование*, **3 – 4** (13 – 14), 64 – 74 (2005).
13. E. Beutler, *Red cell metabolism*, Churchill. Livingston, N-Y (1986), pp. 60 – 69.
14. M. Nishikimi, N. A. Roo, and K. Jadi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**(4), 849 – 854 (1972).
15. М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарева, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1986).
16. J. R. Sheppard, P. Albersheim, and G. McClearn, *J. Biolog. Chem.*, **24**(11), 2876 – 2882 (1970).
17. J. Marmur, *J. Mol. Biol.*, **3**, 208 – 216 (1961).
18. Н. К. Кочетков, Э. И. Будовский, Е. В. Свердлов и др., *Органическая химия нуклеиновых кислот*, Химия, Москва (1970), сс. 564 – 570.
19. О. Н. Компанец, *Успехи физ. наук*, **174**(6), 696 – 690 (2004).
20. Ю. М. Евдокимов, В. И. Саянов, Б. В. Мчедлишвили и др., *Сенсорные системы*, **13**(1), 82 – 91 (1999).
21. *Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения*, Яковлев Г. Л., Блинова К. Ф. (ред.), Специальная литература, С.-Петербург (1999), сс. 302 – 303.
22. Ю. М. Евдокимов, В. И. Саянов, С. Г. Скуридин, *Докл. Акад. Наук*, **338**(6), 827 – 829 (1994).
23. В. А. Быков, М. Ф. Минеева, В. А. Дубинская и др., *Биомедицинские технологии*, вып. 7, 5 – 13 (1997).
24. В. А. Дубинская, Н. Б. Попова, А. Г. Тадевосян и др., *Мат. Третьего междунар. Съезда “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”*, СП-Пушкин, 29 июня — 1 июля 1999 (1999), сс. 107 – 110.

Поступила 12.02.07

## COMPLEX APPROACH TO INVESTIGATION OF THE MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL AND ANTIVIRAL DRUG ACTION

V. A. Vykov<sup>1</sup>, V. A. Dubinskaya<sup>1</sup>, L. B. Rebrov<sup>1</sup>, M. F. Mineeva<sup>1</sup>, S. G. Skuridin<sup>2</sup>, and Yu. M. Evdokimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Biomedical Technologies, State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Engelgardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Enzyme and biosensor test systems have been used *in vitro* to study the possible mechanisms of action of the antibacterial and antiviral drugs. It is established that compounds belonging to these groups of drugs may cause various modes of damage in the DNA secondary structure, possess complex-forming properties, inhibit enzymes of the antioxidant protection system of the organism, induce energy deficiency, and lead to the storage of toxic metabolites (aldehydes).