

Механизмы биологического действия нового производного пиридоксина с NO-донирующим лигандом

Научный руководитель – Мищенко Денис Валерьевич

Приходченко Т.Р.¹, Мищенко Д.В.², Балакина А.А.³, Амозова В.И.⁴, Ступина Т.С.⁵,
Деревкова В.А.⁶

1 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail:* *t_prikhodchenko@list.ru*; 2 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail:* *mdv@icp.ac.ru*; 3 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail:* *balakina@icp.ac.ru*; 4 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Направление инженерной физики твёрдого тела, Москва, Россия, *E-mail:* *faithV913@gmail.com*; 5 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail:* *stupina.tat@gmail.com*; 6 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, *E-mail:* *derevkova_viktoriya@mail.ru*

Введение. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в мире. Вследствие использования высоких доз противоопухолевых препаратов часто наблюдаются различные побочные эффекты. Актуальным является поиск препарата для вспомогательной химиотерапии опухолей, обладающего низкой токсичностью, антиоксидантной и NO-донорной активностью и способного повышать либо не снижать противоопухолевую активность известных лекарственных препаратов.

Цель работы. Изучение цитотоксических, антиоксидантных, NO-донорных свойств гибридного соединения B6NO на нормальных и опухолевых клетках.

Материалы и методы. В качестве исследуемого соединения была выбрана гибридная молекула - бис-(4,5-оксиметил-2-метил-3-окси) пиридиниевая соль 2-нитрокси-бутан-1,4-диовой кислоты (B6NO). В работе использовались клеточные культуры нормальных и опухолевых клеток и гомогенат головного мозга крыс. Внутриклеточное накопление активных форм кислорода (АФК) в условиях индукции окислительного стресса определяли с использованием флуоресцентного красителя DCFHDA. Для определения уровня внутриклеточного накопления NO использовали краситель DAF-FM DA. Исследование цитотоксичности изучаемых соединений проводили с помощью МТТ-теста. Железохелатирующая активность определялась по способности исследуемых соединений конкурировать с феррозином за связывание с ионами Fe²⁺. О способности соединений влиять на процесс спонтанного и инициированного ПОЛ судили по изменению накопления малонового диальдегида.

Результаты. На нормальных клетках Vero было показано, что B6NO проявляет антиоксидантные свойства в диапазоне концентраций от 5 до 80 мкМ, при этом снижая содержание АФК до уровня контроля. Кроме того, гибридное соединение B6NO проявляет антиоксидантные свойства в более низких концентрациях по сравнению с витамином B6. Показано, что B6NO хелатирует ионы железа на 94%, в то время как витамин B6 в эквимолярной концентрации связывал ионы двухвалентного железа не более чем на 10%. Выявлено, что гибридное соединение B6NO ингибирует процессы ПОЛ более эффективно, чем пиридоксин. Накопление внутриклеточного NO под действием как B6NO, так и витамина B6, на модели нормальных клеток Vero значительно повышалось. В комбинации с противоопухолевыми препаратами доксорубицином и цисплатином B6NO не влияло на его цитотоксичности на нормальных клетках и увеличивало, либо не снижало цитотоксичность в экспериментах на опухолевых клетках.

Заключение. В работе показано, что новое гибридное соединение В6NO является малотоксичным соединением. В6NO проявляет антиоксидантные свойства ингибируя реакцию Фентона, а также снижая уровень внутриклеточного накопления АФК в условиях индукции окислительного стресса. Исследуемое соединение вызывает накопление оксида азота в нормальных и опухолевых клетках. В6NO увеличивало цитотоксичность цисплатина и не снижало активность доксорубицина на опухолевых клетках. Результаты свидетельствуют о высоком потенциале В6NO как средства для вспомогательной химиотерапии опухолей.