

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА И РЕДОКС-СТАТУС КЛЕТОК ЛЕЙКОЗА ЧЕЛОВЕКА С РАЗЛИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

А. Г. МОЙСЕЁНОК¹, Д. С. СЕМЕНОВИЧ¹, Л. В. ЛЕГКА²,
Ю. С. КОЗАК², Р. П. ПАНЧУК², Р. С. СТОЙКА²

¹ – Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь; ² – Институт биологии клеток НАН Украины, Львов, Украина
andrey.moiseenok@tut.by

С тиол-таргетной активностью противоопухолевых химиотерапевтических средств связывается степень их эффективности и развитие резистентности опухолевых клеток к химиотерапии (Wondrak, 2009; Montero, 2011; Watson, 2013; Chiaradonna, Barozzi, 2015).

Исследования выполнены на клетках HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз человека) и ее резистентной к винкристину сублинии HL-60/vinc, отличающейся сверхэкспрессией белка-транспортера лекарств Р-гликопротеина. В качестве ингибитора клеточного роста применяли ландомицин А в концентрации 1 или 5 мкМ. В лизатах клеточных культур, полученных методом сонификации, исследовали систему глутатиона (GSSG – окисленный, GSH – восстановленный и его редокс-потенциал – E_h). Суммарный прирост клеточной культуры составил: HL-60 (контроль) – 18,1 млн. клеток/поле зрения, HL-60/vinc (контроль) – 17,5 млн. клеток, HL-60+1 мкМ ландомицина А – 10,5 млн. клеток, HL-60/vinc+5 мкМ ландомицина А – 3,8 млн. клеток после 24 ч инкубации. Для обоих образцов клеток лейкоза характерен значительный уровень общего глутатиона, доминирование восстановленной формы и высокий редокс-потенциал.

На фоне ингибирующего эффекта ландомицина А наблюдается рост восстановленной и общей фракций глутатиона со значительным падением соотношения GSH/GSSG и сдвигом редокс-потенциала в окисленную сторону. Эти изменения принципиально отличаются в сублинии HL-60/vinc: наблюдается более чем 3-4-кратное падение свободной и общей фракций глутатиона и многократное падение соотношения GSH/GSSG (до 3,7). Изменение редокс-статуса (E_h) достигает значений $-266,1\text{ мВ}$ и свидетельствует о чрезвычайной роли данного показателя в эффективности действия ландомицина А. Инкубация с ландомицином А и применением шадящего варианта лирирования для измерения основных ферментов метаболизма глутатиона показала, что ингибирующий эффект ландомицина А на линию клеток HL-60 и ее сублинию HL-60/vinc в использованных дозировках аналогичен полученному в предыдущем эксперименте. Отличительной особенностью сублинии HL-60/vinc является повышенная активность глутатионредуктазы (GR) и чрезвычайно высокая активность глутатионтрансферазы (GST). Ингибирующий эффект ландомицина А на клетки HL-60 сопровождается падением активности указанных ферментов. При воздействии ландомицина А на клетки HL-60/vinc падение активности этих ферментов приобретает глубокий характер. В обоих случаях активность H_2O_2 -метаболизирующего изофермента глутатионпероксидазы остается стабильной.

Вероятным механизмом воздействия противоопухолевых средств (ландомицина А) на систему глутатиона клеток лейкоза человека является ингибирование глутатионредуктазной реакции и глутатионтрансферазы, тем самым блокируя экспорт конъюгатов глутатиона и ландомицина А из клеток-мишеней, а также глубокие изменения клеточного редокс-потенциала.

Исследования выполнены при поддержке БРФФИ (проект № Б16К-116).