

Литература

1. Основные итоги изучения микроциркуляции / А.В. Шотт [и др.] // Здравоохранение. – 2012. – № 12. – С. 7–10.
2. Using indentation to characterize the poroelasticity of gels / Y. Hu [et al.] // Applied Physics Letters. – 2010. – Vol. 96. – P. 121904.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ГЕМОЛИЗЕ ЭРИТРОЦИТОВ

**Мартинovich И.В.¹, Дударков А.Н.¹, Мартинovich Г.Г.¹,
Зенков Н.К.², Меньщикова Е.Б.²**

¹*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

²*НИИ экспериментальной и клинической медицины,
Новосибирск, Россия*

В соответствии с современными представлениями усиленная продукция активных форм кислорода (АФК) вызывает целый комплекс патологических процессов и ответных реакций клетки, ведущих к развитию окислительного стресса. Раскрытие механизмов окислительного стресса и поиск эффективных фармакологических препаратов, защищающих клеточные структуры от окислительного повреждения, является актуальной проблемой биофизики на протяжении многих лет. Однако регуляция клеточных редокс-процессов с помощью фармакологических препаратов представляет собой сложную и до конца не решенную задачу. На необходимость поиска и изучения механизмов действия новых антиоксидантов указывает и тот факт, что природные и синтетические антиоксиданты, использование которых ориентировано на ингибирование известных окислительных процессов, часто не обладают ожидаемой клинической эффективностью при лечении и профилактике заболеваний, в патогенезе которых важную роль играют окислители.

Эффективными регуляторами клеточных редокс-процессов являются природные и синтетические фенольные антиоксиданты. Несмотря на то, что структурные особенности фенолов, определяющие их антиоксидантные свойства в модельных системах, достаточно хорошо исследованы, взаимосвязь между биологическим действием фенольных препаратов и их антиоксидантными свойствами зачастую не выявляется.

Ранее нами было изучено влияние синтетических водорастворимых фенольных серосодержащих антиоксидантов 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропилтиосульфонат натрия (ТС-13) и 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиозанат калия (БЭК-11-К) на пролиферативную активность опухолевых клеток и роль редокс-зависимых и кальций-зависимых сигнальных механизмов в реализации отклика опухолевых клеток на действие антиоксидантов [1, 2]. Обнаружено, что БЭК-11-К стимулировал пролиферацию, а индуктор сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE фенольный антиоксидант ТС-13 ингибировал рост опухолевых клеток в культуре. Показано, что при действии ТС-13 путем открытия пор высокой проницаемости через редокс-зависимый механизм индуцировался запуск митохондриально-опосредованного апоптоза.

В настоящем исследовании изучено действие синтетических водорастворимых антиоксидантов ТС-13 и БЭК-11-К, а также аскорбата натрия на процессы окислительного гемолиза эритроцитов. В сравнении с другими типами клеток, включая опухолевые, в эритроцитах отсутствуют такие важные внутриклеточные мишени действия фенолов, как белки митохондрий и белки сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE. Отсутствие внутриклеточных органелл и ряда систем внутриклеточной сигнализации позволяет использовать эритроциты в качестве простейшей клеточной модели для изучения действия новых антиоксидантов [3, 4].

Водорастворимые фенольные антиоксиданты ТС-13 и БЭК-11-К синтезированы в НИИ химии антиоксидантов (Новосибирск, Россия), как описано ранее [5]. В работе использовали эритроциты здоровых доноров. Гемолиз проводили в фосфатно-солевом буфере (10 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$, 137 mM NaCl , 2,7 mM KCl , 5 mM D-глюкозы, pH 7,4) путем добавления 0,2 mM хлорноватистой кислоты к суспензии эритроцитов. При определении влияния антиоксидантных препаратов на гемолиз эритроцитов исследуемое соединение вводили в суспензию клеток за 5 минут до добавления хлорноватистой кислоты. Антиоксидантный эффект (I_A) определяли как долю неразрушенных эритроцитов, выраженную в процентах.

Показано, что исследуемые антиоксиданты в микромолярных концентрациях и выше дозозависимо снижали скорость окислительного гемолиза эритроцитов (рисунок 1). При действии синтетических фенольных антиоксидантов ТС-13 и БЭК-11-К наблюдался более сильный протекторный эффект, чем при действии аскорбата. В данной модельной системе из трех исследуемых антиоксидантов наиболее эффективным оказался БЭК-11-К (рисунок 2). Полученные нами результаты указывают на отсутствие взаимосвязи между биологическим действием фенольных

препаратов и их непосредственными антиоксидантными свойствами: так, БЭК-11-К и аскорбат натрия в микромолярных концентрациях стимулировали рост клеток линии НЕр-2, а ТС-13, наоборот, вызывал их гибель [1, 2]. Таким образом, при разработке новых антиоксидантных препаратов наряду с изучением их антиоксидантных свойств важным этапом является изучение внутриклеточных сигнальных механизмов, регуляторами которых могут выступать исследуемые соединения.

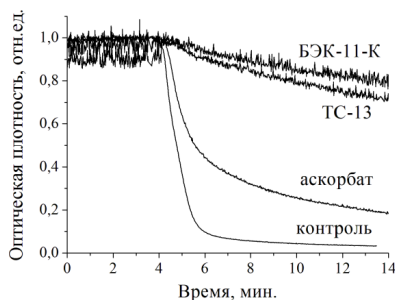


Рисунок 1 – Влияние антиоксидантов на гемолиз эритроцитов, концентрация антиоксидантов – 20 мкМ

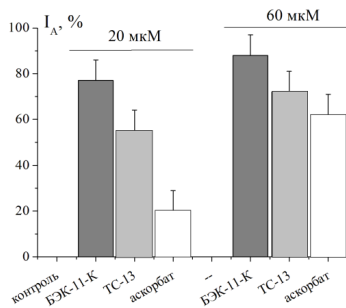


Рисунок 2 – Доля негемолизированных эритроцитов в присутствии антиоксидантов

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке БРФФИ (грант № M16P-022) и РФФИ (16-04-00050).

Литература

1. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь / Г.Г. Мартинович [и др.] // Биофизика. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 120–128.
2. Редокс-свойства опухолевых клеток и их пролиферативная активность при действии фенольных антиоксидантов / Г.Г. Мартинович [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2015. – Т. 59, № 3. – С. 82–87.
3. Омарова Е.О. Ингибирование окислительного гемолиза эритроцитов митохондриально направленными антиоксидантами семейства SkQ / Е.О. Омарова, Ю.Н. Антоненко // Биохимия. – 2014. – Т. 79, № 2. – С. 187–195.

4. Способ оценки активности проникающего в клетки водорастворимого антиоксиданта: пат. 18425 Респ. Беларусь, МПК G 01 N 33/52 / Г.Г. Мартинович [и др.]; заявл. 10.06.2011; опубл. 30.08.2014 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 4. – С. 154.
5. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений / Н.К. Зенков [и др.] // Биохимия.– 2007.– Т. 72, № 6.– С. 790–798

РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕКТРОН- ТРАНСПОРТНЫХ ПРОЦЕССОВ КАК ОСНОВА РЕДОКС-БИОТЕХНОЛОГИЙ

**Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В.,
Дударков А.Н., Черенкевич С.Н.**

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Важная роль редокс-процессов в поддержании жизнедеятельности клеток и необходимость изучения данных процессов для понимания патогенеза и коррекции многих функциональных нарушений, реализуемых при окислительном стрессе, обуславливает актуальность их изучения на протяжении последних лет. Показано, что эндогенные (пероксид водорода, глутатион, аскорбиновая кислота и др.) и экзогенные (антиоксиданты, прооксиданты и др.) редокс-активные соединения участвуют в регуляции широкого спектра биохимических и физиологических процессов, включая регенеративные и адаптационные процессы, иммунный ответ, дифференцировку стволовых клеток, пролиферацию и апоптоз [1-3]. В результате сопряженного функционирования оксидоредуктаз и низкомолекулярных редокс-активных соединений, в клетках поддерживается определяющий их жизнедеятельность редокс-гомеостаз, для количественной характеристики которого нами обоснованы новые физико-химические параметры – эффективный редокс-потенциал и редокс-буферная емкость [4-6].

Показано, что увеличение концентрации окислителей при нарушении редокс-гомеостаза играет важную роль в процессах старения организма и развитии различных заболеваний, включая онкологические, что обуславливает поиск эффективных регуляторов редокс-гомеостаза. С другой стороны, в области противоопухолевой терапии активно ведется