

хемилюминесцентным методом. Показано, что золи CeO_2 , функционализированные фосфатидилхолином, характеризуются разнонаправленной редокс-активностью, обусловленной сочетанием антиоксидантных и прооксидантных свойств. При этом редокс-активность модифицированных зольей CeO_2 в большей степени обусловлена лигандом – фосфатидилхолином. Найдено, что иммобилизация фосфолипида на поверхности наночастиц CeO_2 приводит к усилению его антиоксидантной активности. Данный эффект наиболее выражен в случае модифицированного золя состава CeO_2 :фосфатидилхолин 2:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, А. В.. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис(2-амидинопропана) / А. В. Алексеев, Е. В. Проскурнина, Ю. А. Владимиров // Вестник Московского ун-та, сер: Химия. 2012. – Т. 53. – С. 187-193.
2. Insights on catalytic mechanism of CeO_2 as multiple nanozymes / Y. Ma, [et al] // Nano Research. – 2022. – V. 15. – №. 12. – P. 10328-10342.
3. Facile method for fabrication of surfactant-free concentrated CeO_2 sols / A. B. Shcherbakov, [et al] // Materials Research Express. – 2017. – V. 4. – P. 055008.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-00088.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ОТДЕЛЬНОГО И СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИРОДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЛИПОКСИГЕНАЗ И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ *IN VITRO*

Терпинская Т.И., Янченко Т.Л., Рубинская М.А., Полукошко Е.Ф.

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии
НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. К настоящему времени из природных источников выделен широкий ряд биологически активных веществ, нацеленных на биохимические пути, играющие важную роль в выживаемости и пролиферации клеток. Такие вещества рассматриваются в качестве основы для противоопухолевых препаратов, так как злокачественные клетки характеризуются повышенной экспрессией ферментов и транскрипционных факторов, обеспечивающих устойчивость к антипролиферативным и проапоптотическим сигналам. В частности, для опухолей характерна повышенная активность липоксигеназ, которые включены в механизмы поддержания ассоциированного с опухолью воспаления и играют роль в повышении выживаемости, размножении и метастазировании опухолевых клеток [4]. Исходя из этого, ингибиторы липоксигеназ могут быть эффективными противоопухолевыми соединениями. Среди природных ингибиторов липоксигеназ – нордигидрогуаретовая кислота (НДГК), байкалеин, зилеутон.

К природным соединениям с противоопухолевой активностью также относятся бетулин и бетулиновая кислота – пентациклические тритерпеноиды, механизмы противоопухолевого действия которых связаны с индукцией активных форм кислорода, повышением соотношения проапоптотических белков к антиапоптотическим, повышением экспрессии p53, каспаз и ряда других белков, способствующих клеточной гибели [2].

Тот факт, что природные ингибиторы липоксигеназ и бетулиновая кислота нацелены на разные молекулярные мишени, позволяет предполагать, что совместное применение этих соединений может привести к усилению противоопухолевого эффекта.

Цель работы – изучить противоопухолевый эффект природных ингибиторов липоксигеназ и бетулиновой кислоты при их отдельном и совместном применении в опытах *in vitro*.

Материалы и методы исследования.

Исследование проведено на клетках Hela (рак шейки матки человека), предоставленной РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь.

Исследуемые препараты: НДГК, байкалеин, зилеутон (все Sigma), бетулиновая кислота (Glenthams Life Sciences).

Проведение экспериментов: клетки Hela высевали в лунки культуральных планшетов в среде ДМЕМ (Sigma) с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (LT Biotech) и гентамицином (РУП Белмедпрепараты). Через сутки вносили исследуемые препараты, помещали планшеты в CO₂-инкубатор при 37 °C и 5% CO₂. Через 48 ч проводили МТТ-тест, на основе которого делали вывод об ингибирующей активности препаратов.

Результаты и обсуждение.

НДГК в концентрации 3 и 5 мкМ, байкалеин в концентрации 0,2 мкМ и зилеутон в концентрации 2 мкМ не оказали статистически значимого эффекта на рост клеток Hela, хотя вызывали слабую тенденцию к ингибированию роста, подавляя его на 4 – 9%. При совместном применении с 60 мкМ бетулиновой кислоты слабую тенденцию к усилению действия последней вызывали только НДГК в концентрации 5 мкМ и зилеутон в концентрации 2 мкМ – подавление клеточного роста было на 6 и 17% значительнее, чем при действии только бетулиновой кислоты (данные не показаны).

В концентрации 30 и 50 мкМ НДГК оказывала на клетки Hela дозозависимый ингибирующий эффект, подавляя клеточный рост на 19 и 26% (рисунок 1). Байкалеин в концентрации 2 мкМ и зилеутон в концентрации 20 мкМ также ингибировали рост Hela на 25 и 32%. Бетулиновая кислота в концентрации 60 мкМ подавляла рост клеток на 37%. При совместном действии бетулиновой кислоты и НДГК ингибирующий эффект был более выражен, чем при действии только НДГК. При концентрации НДГК 30 мкМ наблюдалась тенденция к усилению ингибирующего эффекта, а при концентрации 50 мкМ – статистически значимое усиление эффекта по сравнению с действием только бетулиновой кислоты (подавление роста на 24 и 41% значительнее, чем при действии только бетулиновой кислоты).

При совместном применении зилеутона или байкалеина с бетулиновой кислотой наблюдалась тенденция к усилению ингибирующего эффекта по сравнению с действием каждого из препаратов по отдельности, не достигшая статистической значимости.

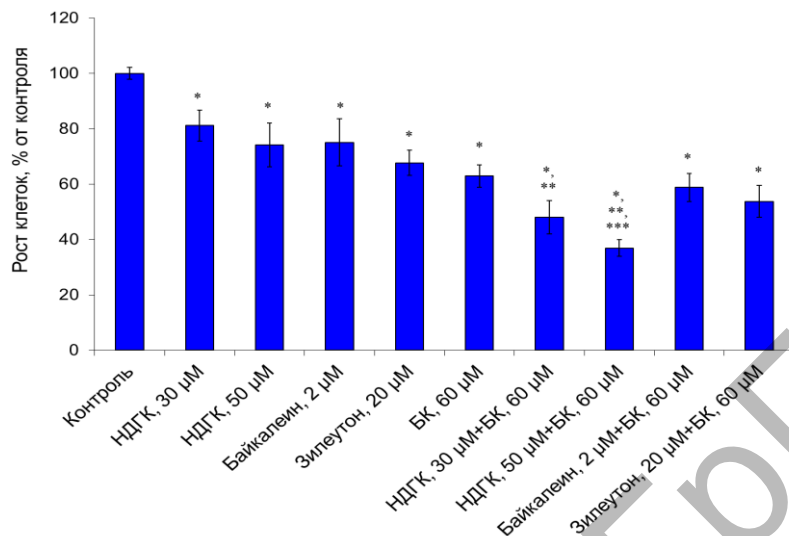


Рисунок 2 - Эффект нордигидрогуаретовой кислоты (НДГА, 30 и 50 μM), байкалеина (2 μM), зилеутона (20 μM), бетулиновой кислоты (60 μM) на рост клеток Hela; МТТ-тест. * $P < 0,05$ при сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ при сравнении с ингибиторами липоксигеназ; *** $p < 0,05$ при сравнении с бетулиновой кислотой (тест Манна – Уитни)

Таким образом, наиболее выраженный противоопухолевый эффект в отношении клеток Hela наблюдался при сочетанном применении бетулиновой и нордигидрогуаретовой кислоты.

Известно, что в клетках млекопитающих присутствует несколько изоформ липоксигеназ (у человека – 6, у мышей – 7) [1]. Наиболее изученные изоформы – 5-, 12- и 15-липоксигеназы. Нордигидрогуаретовая кислота – ингибитор липоксигеназ, ингибирующий 5-липоксигеназу (ИК50 = 100 μM), а также 12- и 15- липоксигеназы (ИК50 = 30 μM в обоих случаях). Байкалеин ингибирует 12-липоксигеназу (ИК50 = 120 нM) [https://www.sigmaaldrich.com], зилеутон – 5-липоксигеназу (ИК50 = 3,7 μM) [3].

Исходя из наших данных, бетулиновая кислота наиболее мощно действует при одновременном ингибировании 5-, 12- и 15-липоксигеназ. Ингибирование только 12- или только 5-липоксигеназы менее эффективно. Одним из возможных объяснений может быть то, что пути с участием всех трех изоформ липоксигеназ используются клеткой для выживания в присутствии бетулиновой кислоты. Поэтому ингибирование липоксигеназного пути будет способствовать усилению противоопухолевого эффекта бетулиновой кислоты.

Выводы:

- 1) Бетулиновая кислота подавляет рост клеток Hela *in vitro*.
- 2) Природные ингибиторы липоксигеназ нордигидрогуаретовая кислота, байкалеин и зилеутон оказывают зависимое от концентрации ингибирующее действие на рост клеток Hela.

3) Совместное применение бетулиновой кислоты с ингибиторами липоксигеназ способствует усилению ингибирующего эффекта, который наиболее выражен при сочетанном использовании бетулиновой и нордигидрогуаретовой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhn, H. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance / H. Kuhn, S. Banthiya, K. van Leyen // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1851, № 4. – P. 308–30.
2. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part II) / Mioc, M. [et al] // *Int J Mol Sci*. - 2022 – Vol. 23, № 16:8896. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012159/>. – Date of access: 26.03.2024.
3. Singh, P. Pooja. N-1, C-3 substituted indoles as 5-LOX inhibitors--in vitro enzyme immunoassay, mass spectral and molecular docking investigations / P. Singh, Pooja // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 1433-7.
4. Терпинская, Т.И. Роль циклооксигеназ и липоксигеназ в канцерогенезе / Т.И.Терпинская // *Новости медико-биологических наук*. – 2018. – Т.18, № 2. – С. 113-122.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), AZT И МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН), AZT И ГЕПТРАЛ (SAME) НА УРОВЕНЬ ГЛУТАМАТА В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Филина Н.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Сегодня клинические и экспериментальные исследования последовательно демонстрируют возникновение митохондриальной дисфункции и усиление окислительного стресса после лечения нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы зидовудин (AZT), что в конечном итоге приводит к повреждению нейронов [5]. Способность S-аденозил-L-метионина и мелатонина действовать как нейропротекторы открывает новые возможности для изучения этих молекул, поскольку они могут быть потенциальным средством лечения патологий, связанных с приемом антиретровирусных препаратов [3,2]. На сегодняшний день имеются скудные и противоречивые данные об изменении глутаматергической нейротрансмиссии под воздействием AZT [1].

Целью данной работы являлось установить возможные изменения содержания глутаминовой аминокислоты (Глу) в стволе, стриатуме и гипоталамусе головного мозга крыс при воздействии лекарственного средства зидовудин (AZT) и в комбинации последнего с препаратами «Меласон» (мелатонин) и «Гептрал» (SAdMe).