

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С РЕДОКС-МОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Гуринович В.А.¹, Пеховская Т.А.¹, Коваленчик И.Л.¹, Канунникова Н.П.^{1,2}, Башун Н.З.², Семенович Д.С.²

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь; e-mail: andrey.moiseenok@tut.by

²Гродненский государственный университет им.Я.Купалы, Гродно, Беларусь, e-mail: n.kanunnikova@grsu.by

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают вопросы изучения дисбаланса окислительно-восстановительных процессов при бласттрансформации клеток и развитии системного воспаления, а также в возникновении лекарственной устойчивости при назначении противоопухолевых средств [4,5].

Способность биологических систем генерировать существенно больший объем нерадикальных окислителей, нежели продуктов свободнорадикального окисления, наличие многочисленных редокс-пар и их интегрированность редокс-цепями являются ключевыми элементами редокс-гипотезы, предполагающей переоценку роли редокс-сигналирования в регуляции метаболических процессов и развитии окислительного стресса. Получены новые данные о способности эритроцитов адсорбировать продукты свободнорадикального окисления, осуществлять функции редокс-сигналирования и, следовательно, поддерживать прооксидантно-антиоксидантное равновесие в системе кровообращения [2,3]. Особую значимость вопросы регуляции клеточного редокс-баланса и редокс-сигналирования приобретают при развитии сахарного диабета 2 типа, возникновении инсулино-резистентности, действии метформина и противоопухолевых препаратов [4,5].

В этой связи представляет интерес исследование системы глутатиона эритроцитов и его редокс-статуса при индуцировании окислительного стресса химиотерапевтическим препаратом доксорубицином или ландомицином. Возможность модулирования этого эффекта чрезвычайно важна для достижения оптимальной эффективности этих противоопухолевых средств. Поиск редокс-модулирующего соединения составляет актуальную задачу химиотерапии, в частности, среди препаратов, обладающих универсальной редокс-активирующей способностью (пантетин – дисульфидное производное пантотеновой кислоты – пантетеина) или способного опосредованно (через индуцирование селен-содержащих ферментов тиоредоксинредуктазы или глутатионпероксидазы – селенометионин) изменять баланс окисленных и восстановленных форм глутатиона в тканях [1].

В эксперименте на белых крысах линии Wistar исследовано воздействие противоопухолевых препаратов доксорубицина и ландомицина на показатели системы глутатиона (GSH) на фоне применения модуляторов этих систем с целью выявления их потенциальной способности изменять редокс-зависимые показатели метаболизма и оценки возможности их сочетанного назначения.

Животные (крысы-самцы) получали в течение 5 дней пантетин (200 мг/кг, в/желудочно), селенометионин (200 мкг/кг, в/желудочно), или их сочетание. Доксорубицин или ландомицин вводили однократно за 3 дня до декапитации в эффективной терапевтической дозе (5 мг/кг, в/брюшинно). На 6-й день животных декапитировали, собирали кровь, выделяли эритроциты, в которых и показатели системы глутатиона определяли на основании прямого определения общего и восстановленного глутатиона с реагентом Элмана, а активность глутатионпероксидазы с гидроперекисью кумола в качестве субстрата определяли показатели системы глутатиона.

Установлено, что и пантетин, и селенометионин вызывают повышение уровня общего глутатиона за счет увеличения содержания его восстановленной формы при одновременном повышении соотношения GSH/GSSG (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели системы глутатиона в эритроцитах крови крыс при введении доксорубина и ландомицина (M±SD, n=10)

Группы	GSH, мкмоль/г Hb	GSSG, мкмоль/г Hb	GSH+2GSSG	GSH/GSSG
Контроль	6,17±0,93	0,353±0,091	7,69±1,14	20,31±3,48
селенометионин	8,48±1,11*	0,437±0,070	10,38±1,16*	22,55±6,36
пантетин	9,62±1,26*	0,422±0,102	11,67±1,32*	27,02±7,10*
Селенометионин + пантетин	6,79±0,41 ^{#▲}	0,319±0,067 ^{#▲}	8,17±0,62 ^{#▲}	24,60±5,26
Селенометионин + пантетин +доксорубин	5,40±0,79 ^{#▲•}	0,345±0,045 ^{#▲}	6,83±0,92 ^{#▲•}	17,95±2,74 ^{#▲•}
ландомицин	6,18±1,35	0,307±0,070	7,62±1,46	23,95±6,90
Селенометионин + ландомицин	7,72±1,47*	0,340±0,031 [#]	9,40±1,64*	25,84±5,45*
Пантетин + ландомицин	6,16±0,80 [▲]	0,366±0,060	7,73±0,91 [▲]	19,58±3,68 [▲]
Селенометионин + пантетин + ландомицин	8,31±1,67 ^{*•◊}	0,349±0,045	10,07±1,86 ^{*•◊▲}	27,27±6,09 ^{*◊▲}

Примечание – * – p<0,05 по отношению к контролю, # – p<0,05 по отношению к СМ, ▲ – p<0,05 по отношению к ПТ, • – p<0,05 по отношению к (СМ+ПТ), ◊ – p<0,05 по отношению к (СМ+ПТ+ДОК), ◊ – p<0,05 по отношению к ЛАН, ▲ – p<0,05 по отношению к (ПТ+ЛАН)

Однократное введение ландомицина в дозе 5 мг/кг массы тела приводит к выраженным проявлениям окислительного стресса, в т.ч. сопровождающимся ростом активности глутатионпероксидазы (табл. 2). Проявления ОС, инициированного ландомицином или доксорубицином, нивелировались или ослаблялись при введении редокс-модуляторов, в особенности, при их сочетанном назначении.

Таблица 2 — Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах крови крыс при введении доксорубина и ландомицина (M±SD, n=10)

Группы	Активность ГПО
Контроль	852,1±65,1
селенометионин	867,8±107,4
пантетин	867,0±100,6
Селенометионин + пантетин	809,4±67,3
Селенометионин + пантетин +доксорубин	1047,8±143,1 [*]
ландомицин	1079,9±59,0 [*]
Селенометионин + ландомицин	1043,4±118,8 [*]
Пантетин + ландомицин	1103,5±62,5 [*]
Селенометионин + пантетин + ландомицин	930,6±76,3 [*]

Примечание – * – p<0,05 по отношению к контролю,

По-видимому, эти изменения можно расценить как показатели увеличения общего редокс-потенциала эритроцитов при введении пантетина и селенометионина, позиционируемых как антиоксиданты. Однако при совместном введении препаратов их эффект ослаблялся. Обнаружено также резкое снижение и общего глутатиона (за счет восстановленной формы), соотношения GSH/GSSG и показателей редокс-потенциала при назначении комплекса антиоксидантов совместно с доксорубицином. Значения всех этих

показателей возвращаются практически на уровень значений контрольной группе. Таким образом, проявляется активирование восстановительного потенциала системы глутатиона и процесса окисления гидропероксида в эритроцитах крыс при введении антиоксидантов – селенометионина и пантетина, но не при их сочетанном введении, в том числе на фоне доxorубина.

Полученные результаты указывают на целесообразность сочетанного применения предшественников биосинтеза селенопротеинов и кофермента А для повышения эффективности действия противоопухолевых средств через механизм редокс-регуляции.

Поддержана грантом БРФФИ № Б13К-138.

Литература

1. Kanunnikova N.P., Bashun N.Z., Moiseenok A.G. Use of CoA biosynthesis modulators and selenoprotein model substances in correction of brain ischemic and reperfusion injuries // *Lipid Peroxidation*. Ch.23. - Intechopen.- 2012.- P.492-513.
2. Minetti M., Pietraforte D. et al. Red blood cells as a model to differentiate between direct and indirect oxidation pathways of peroxynitrite // *Methods Enzymol.*- 2008.- V.440.- P.253-272.
3. Montero A., Jassem J. Cellular redox pathways as a therapeutic target in the treatment of cancer // *Drugs.*- 2011.- V.71.- P.1385-1393.
4. Watson J. Type 2 diabetes as a redox disease // *Lancet.*- 2014.- V.383.- P.841-843.
5. Wondrak G.T. Redox-directed cancer therapeutics: molecular mechanisms and opportunities // *Antioxid. Redox Signal.*- 2009.- V.11(12).- P.3013-30-69.

PROSPECTS FOR DEVELOPMENT OF PHARMACOLOGIC PREPARATIONS WITH REDOX-MODULATING ACTIVITY

Gurinovich V.A.¹, Pekhovskaya T.A.¹, Kovalenich I.L.¹, Kanunnikova N.P.^{1,2},
Bashun N.Z.², Semenovich D.S.²

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

²*Yanka Kupala State University of Grodno, Belarus*

The experiment on Wistar albino rats singly administered with doxorubicin or landomycin showed a redox-modulating effect of D-pantethine and (or) selenomethionine on the background of prooxidant activity of chemotherapeutic agents. The effect was manifested on the redox potential of erythrocyte glutathione and the activity of cumene-metabolizing glutathione peroxidase. The effects indicated suggest decreased stability of tumor cells to the action of doxorubicin and landomycin.