

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ТЕПЛОЙ ИШЕМИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO*

Давыдова Е.Ю.¹, Галызёнкова А.Д.¹, Шестакова А.В.¹,
Беляков Д.Ю.², Закржевская В.Д.²

¹Детский технопарк «Кванториум» – структурное подразделение БУ ОО ДО «Дворец пионеров и школьников им. Ю.А. Гагарина», Орёл, Россия

²Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

E.Y.DAVYDOVA@yandex.ru

Одной из стратегий лечения рака почки, темпы роста распространения которого превышают многие другие злокачественные новообразования, выступает операция частичной нефрэктомии. В целях обеспечения гемостаза и визуального контраста между опухолью и здоровой тканью хирургами применяется технология тепловой ишемии, которая заключается в уменьшении кровенаполнения органа вследствие пережатия почечной артерии. Возникающая при этом гипоксия существенно ограничивает возможную продолжительность процедуры, что делает актуальной проводимое нами исследование по разработке системы фармакологической защиты почки на основе фумарат-содержащего препарата «Конфумин», сочетающей физиологически активные вещества с различными механизмами действия.

Для моделирования условий гипоксии *in vitro* нами использована культура клеток эпителия почек MDCK, которые в течение необходимого времени инкубировали с внесением 5 мМ восстанавливающего кислород дитионита натрия. В случае экспериментов с гипоксией-реперфузией после обработки дитионитом клетки выдерживали в насыщенной кислородом среде. В этих условиях наблюдаются комплексные нарушения митохондриального метаболизма, включающие снижение митохондриального мембранного потенциала, увлечение скорости продукции активных форм кислорода (АФК), снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH), а также значительное падение уровня митофагии, что приводит к накоплению в клетках дефектных митохондрий. Применение фумарата натрия обеспечивает частичное восстановление работы комплекса I электронтранспортной цепи митохондрий, а также активацию гликолиза, что, однако, оказывается недостаточно для компенсации возникающего дефицита АТФ в клетках, а также снижения вероятности повреждений от АФК. Для этой цели может быть использован комплекс физиологически активных веществ в виде экзогенных антиоксидантов (нами были рассмотрены витамин Е, коэнзим Q10 и его менее липофильный аналог идебенон, а также рибофлавин), а также активаторов транскрипционного фактора Nrf2 (в экспериментах мы использовали диметилфумарат (DMF), а также омавелоксолон (RTA 408)).

Как следует из полученных данных, в модели гипоксии все экзогенные антиоксиданты привели к увеличению содержания в клетках GSH. Причем наиболее эффективным оказался коэнзим Q10, за ним следовал витамин B2, далее – идебенон и, наконец, витамин Е. Однако в случае гипоксии-реоксигенации все четыре соединения показали отрицательный эффект – уровень GSH был даже ниже, чем в контроле. Таким образом, экзогенные антиоксиданты могут быть элементами «первой линии обороны» клеток от окислительного стресса, но должны работать совместно с активацией собственных защитных механизмов клетки. Нами показано, что в условиях гипоксии RTA 408 приводит к некоторому улучшению, в то время как под влиянием DMF содержание GSH увеличено значительно. Однако особенно выраженный эффект оба активатора показали в самом жёстком случае – при гипоксии и последующей реоксигенации: RTA408 и DMF позволили увеличить уровень GSH до близких к контрольным значений.

Совокупность полученных данных позволяет предположить, что сочетание активирующего гликолиз фумарата натрия с комплексной антиоксидантной защитой имеет значительную перспективу для нефропротекции при проведении процедуры тепловой ишемии во время операции резекции почки.