

Новое производное пиридоксина В6NO с антиоксидантными и NO-донорными свойствами для профилактики и терапии социально значимых заболеваний**Научный руководитель – Мищенко Денис Валерьевич*****Приходченко Татьяна Романовна****Аспирант*

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: t_prikhodchenko@list.ru

Витамин В6 (пиридоксин) представляет собой кофермент, участвующий в более чем ста метаболических реакциях аминокислот, глюкозы, липидов и ДНК. Витамин В6 играет важную роль в антиоксидантной защите от окислительного стресса: может ингибировать образование супероксидных радикалов, является эффективным гасителем синглетного кислорода и способен напрямую реагировать с пероксидными радикалами и тем самым ингибировать перекисное окисление липидов. Определенная концентрация витамина В6 в клетках необходима для осуществления реакции образования NO из L-аргинина под действием фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Таким образом, пиридоксин представляет собой перспективную платформу для создания новых лекарств с ярко выраженными антиоксидантными свойствами. Соединение свойств NO-донора и антиоксиданта в одной молекуле особенно перспективно для лечения и профилактики сердечно-сосудистых патологий, которые часто сопровождаются нарушением метаболизма монооксида азота и окислительным стрессом. Дисбаланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной системой защиты организма при развитии заболеваний приводит к усилению процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и окислительному стрессу. В регуляции функционирования антиоксидантной системы в условиях окислительного стресса ключевую роль играет транскрипционный фактор Nrf2, активация которого в тканях сердца обеспечивает кардиопротекторный эффект.

Нами было разработано и синтезировано новое гибридное соединение В6NO (ди(3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридиниевая) соль 2-(нитроокси)бутандиовой кислоты), а также исследованы его цитотоксические, антиоксидантные и NO-донорные свойства. Показано, что В6NO обладает высокой антиоксидантной активностью при индукции окислительного стресса ионами железа и органическими пероксидами, а также низкой цитотоксичностью. Модификация пиридоксина нитрояблочной кислотой (НЯК) усиливает антиоксидантные свойства гибридной молекулы В6NO и придает ей Fe (II)-хелатирующую активность и способность ингибировать реакцию Фентона. Выявлено, что В6NO значительно увеличивает накопление внутриклеточного монооксида азота, что происходит как за счет прямой биотрансформации нитрогрупп НЯК, так и за счет увеличения доступности L-аргинина под действием пиридоксина для синтеза NO через эндотелиальную NO-синтазу. Определено, что гибридная молекула активирует транскрипционный фактор Nrf2, а также экспрессию ряда генов антиоксидантной системы. При индукции окислительного стресса доксорубицином *in vitro*, В6NO вызывает снижение накопления АФК в нормальных клетках и усиливает активацию Nrf2-зависимой антиоксидантной системы. Таким образом, выявленные нами свойства новой гибридной молекулы показывают высокий потенциал В6NO как перспективного соединения для разработки на его основе лекарственных средств для профилактики и терапии социально значимых заболеваний, в том числе, сердечно-сосудистых патологий.

Результат получен при поддержке Министерства образования и науки РФ, № АААА-А19-119071890015-5, № АААА-А19-119071890015-6