

Аннотация проекта «Использование дигидрокверцетина для коррекции нарушения структурного гомеостаза организма в условиях оксидативного стресса»

1.1 Соответствие научной платформе

Подавляющее большинство патологических процессов человека включает в свой патогенез состояние «оксидативного стресса». Оксидативный стресс характеризуется преобладанием генерации активных кислородных метаболитов (АКМ) над возможностями антиоксидантной системы организма. Высокий уровень АКМ повреждает генетический аппарат клетки, блокирует клеточную пролиферацию, повышает апоптическую активность клеток. Именно оксидативный стресс является причиной нарушения регенеративных процессов при эрозивно-язвенном гастрите, диабетической язве стопы, ревматоидном артрите и других заболеваниях. Цель предлагаемой работы: в эксперименте изучить влияние растительного биофлавоноида дигидрокверцетина (ДГК) на пролиферативную и анаболическую активность различных клеточных популяций в условиях оксидативного стресса.

Таким образом, исследование соответствует научной платформе «Регенеративная медицина», а, именно, направлению «Выявление ключевых биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, физиологически активных веществ, других продуктов культивирования клеток) для стимуляции восстановления структуры и функций органов и тканей».

1.2. Актуальность исследования

Дигидрокверцетин (ДГК), известный в Европе как «Таксифолин» (Taxifolin), относится к антиоксидантам натурального происхождения, или биофлавоноидам. ДГК обладает цитопротекторным действием благодаря выраженной способности «гасить» гидроксильные радикалы, являющиеся основными агентами процессов перекисного окисления липидов. ДГК так же «перехватывает» высокотоксичный пероксинитрит, образующийся при взаимодействии NO^* с O_2 (Jung H.A. et al., 2003). Известно радиопротекторное (Ильюченко Т.Ю. и соавт, 1975), капилляропротекторное (Плотников М.Б. и соавт., 2005), противовоспалительное (Mutoh M. et al., 2000; Jung H.A. et al., 2003) действие ДГК. ДГК положительно влияет на клеточный обмен, нейтрализует и выводит из организма свободные

радикалы, препятствует разрушению ими клеток, мутации клеток, пролиферации ткани опухоли, подавляет процессы старения клеток, снижает степень отрицательного воздействия на организм химио - и лучевой терапии (Talalay P. et al., 2000).

Исходя из рассмотренных эффектов, на основе ДГК были созданы ряд лекарственных препаратов и биологически активных добавок: Диквертин, Капилар и другие. Одним из наименее изученных эффектов ДГК является его влияние на пролиферативную активность тканей. Согласно современным представлениям о регуляции клеточной пролиферации, активные кислородные метаболиты участвуют в базовых регуляторных процессах в клетке (Лебедько О.А., Тимошин С.С., 2004). Описано выраженное влияние антиоксидантов на процессы клеточного деления и апоптоза (Yu. A. Vladimirov, et al., 2008).

Родственный ДГК биофлавоноид Кверцетин ингибирует рост клеток опухоли за счет активации апоптоза. Кверцетин индуцирует апоптоз и снижает пролиферативную активность культивируемых опухолевых клеток поджелудочной железы (Angst E. et al., 2013), клеток рака простаты (Wang P., et al., 2012), клеток рака молочной железы (Duo J., et al., 2012). Кверцетин снижает пролиферативную активность орбитальных фибробластов при офтальмопатии Грейвса (Lisi S., 2011). Кверцетин проникает в клетку и аккумулируется в ядре, в результате снижается пролиферативная активность, G1-остановка и снижении миграции клеток. Кверцетин проявляет способность вызывать антипролиферативный эффект за счет супрессии NF- κ B (Chen P., et al., 2012). Таким образом, в литературе имеются сведения о выраженном влиянии кверцетина на процессы пролиферации.

Структурная аналогия ДГК и Кверцетина позволяет предположить морфогенетическую активность ДГК. Однако, подавляющее большинство опубликованных исследований посвящены влиянию биофлавоноида на рост опухолевых клеток *in vitro*. Отсутствуют сведения о характере воздействия ДГК на процессы поддержания структурного гомеостаза в условиях целостного организма. Особый интерес представляет исследование морфогенетических свойств ДГК при оксидативном стрессе, поскольку состояния, сопровождающиеся активацией процессов свободнорадикального окисления, являются основными показаниями при использовании антиоксидантов растительного происхождения в клинической медицине.

1.3. Научный коллектив

Работа выполняется исследователями:

- 1) Сазонова Е.Н. – руководитель проекта, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ
- 2) Яковенко Д.В. – исполнитель проекта, аспирант ДВГМУ
- 3) Лебедько О.А. – консультант, д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ.

1.4. Финансовая модель

Дигидрокверцетин является эталонным антиоксидантом. Ранее себестоимость его производства составляла 600 долларов на 1 грамм чистого вещества. Открытие высокой концентрации ДГК в лиственнице сибирской и лиственнице даурской позволило снизить его себестоимость до 20 долларов за 1 грамм. В настоящее время, ДГК с чистотой 96-98% производит отечественное ООО «Сибирский кедр». Таким образом, исследуемое вещество легко доступно отечественному потребителю.

ДГК и биологически активные добавки на его основе широко распространены в аптечной сети и не требуют дополнительных финансовых вложений на апробирование и внедрение вещества в практическую медицину.

Финансовые затраты на 3 года выполнения проекта включают:

- 1) заработную плату руководителя и консультанта проекта и стипендию аспиранта-исполнителя проекта – 432 000 руб
 - 2) стоимость экспериментальных животных и ухода за ними – 28 000 руб
 - 3) реактивы для проведения морфологических, автордиографических, гистохимических исследований – 220 000 руб
- Итого – 680 000 руб

1.5. Конкурентное преимущество

ДГК является легкодоступным недорогим отечественным высокоэффективным антиоксидантом. Будучи природным соединением, ДГК практически лишен негативных побочных эффектов. Добавление ДГК к схемам лечения патологических состояний, сопровождающихся оксидативным стрессом и нарушением структурного гомеостаза, способно существенно улучшить состояние пациентов, сократить сроки нетрудоспособности, снизить риск развития осложнений.

1.6. Инновационность

Инновационность заключается 1) в выявлении новых полезных свойств известного соединения – нормализующего влияния ДГК на пролиферативные процессы в условиях оксидативного стресса; 2) создания экспериментального обоснования для включения ДГК в схемы лечения пациентов с нарушениями структурного гомеостаза.

1.7. Публикации по теме:

1) Яковенко Д.В., Симанкова А.А., Пинаева О.Г., Сазонова Е.Н. Влияние дигидрокверцетина на структурный гомеостаз различных клеточных популяций новорожденных белых крыс // Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины / Материалы I Региональной конференции. – Хабаровск, 2013. – С. 61-66.

2) Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Яковенко Д.В., Тимошин С.С., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые показатели тканевого гомеостаза печени белых крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 2014. - № 3. - С.301-304.

3) Сазонова Е.Н., Пинаева О.Г., Ивасюк М.А., Дещеня О.В., Яковенко Д.В. Влияние дигидрокверцетина на анаболическую активность гепатоцитов новорожденных белых крыс // Теоретические, экспериментальные и практические основы формирования регионального рынка БАДов / Материалы региональной научно-практической конференции, 23 марта 2011 года. – ДВГМУ, 2013. – С. 41-45.

4) Яковенко Д.В., Ермоленко Я.О., Сазонова Е.Н. Влияние дигидрокверцетина на структурный гомеостаз кожи новорожденных белых крыс в условиях оксидативного стресса // Теоретические, экспериментальные и практические основы формирования регионального рынка БАДов / Материалы региональной научно-практической конференции, 23 марта 2011 года. – ДВГМУ, 2013. – С. 49-53.