

11 Бриленок Н.С., Вершинин В.И., Бахарева М.В. Оценка антиоксидантной активности полифенолов по методу FRAP в присутствии комплексантов // Аналитика и контроль. - 2016. - Т. 20, № 3. - С. 209-217. DOI: 10.15826/analitika.2016.20.3.004

УДК 615.8

КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ АКТИВАТОРЫ NRF2 И ПРОИЗВОДНЫЕ ВИТАМИНА D: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Айтбеков Р.Н.

*Институт физиологии и генетики, Казахский Национальный университет имени аль-Фараби,
г.Алматы, Казахстан*

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой одну из наиболее агрессивных форм злокачественных заболеваний крови, требующую инновационных подходов к терапии. В последние годы активация пути Nrf2 и применение производных витамина D привлекли внимание исследователей как перспективные стратегии для улучшения результатов лечения. Nrf2, регулируя антиоксидантный ответ, защищает клетки от окислительного стресса, который играет ключевую роль в патогенезе ОМЛ. Производные витамина D обладают модулирующим воздействием на пролиферацию и дифференцировку клеток, что может быть полезно в терапии лейкозов. В данной работе рассмотрены клинически подтвержденные активаторы Nrf2 и производные витамина D, их механизмы действия, а также возможные синергетические эффекты при использовании в терапии ОМЛ. Представленный анализ направлен на оценку перспектив их применения в лечении ОМЛ и обоснование необходимости дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: ОМЛ, Nrf2, витамина D, антиоксидантная терапия, дифференцировка клеток.

Acute myeloid leukemia (AML) is one of the most aggressive forms of malignant blood diseases that requires innovative approaches to therapy. In recent years, activation of the Nrf2 pathway and the use of vitamin D derivatives have attracted the attention of researchers as promising strategies for improving treatment outcomes. By regulating the antioxidant response, Nrf2 protects cells from oxidative stress, which plays a key role in the pathogenesis of AML. Vitamin D derivatives have a modulating effect on cell proliferation and differentiation, which may be useful in the treatment of leukemia. This paper discusses clinically proven Nrf2 activators and vitamin D derivatives, their mechanisms of action, as well as possible synergistic effects when used in AML therapy. The presented analysis is aimed at assessing the prospects for their use in the treatment of AML and substantiating the need for further clinical trials.

Key words: AML, Nrf2, vitamin D, antioxidant therapy, cell differentiation.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является злокачественным заболеванием крови, характеризующимся пролиферацией незрелых миелоидных клеток в костном мозге и крови, что

приводит к нарушению нормального кроветворения [1, с. 57-62]. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и терапии, выживаемость пациентов с ОМЛ, особенно в пожилом возрасте, остается низкой из-за сложности заболевания, токсичности химиотерапии и устойчивости к традиционным методам лечения. Это подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий [2, с. 147-163].

Одним из перспективных направлений является активация пути ядерного фактора эритроид-2, связанного с Nrf2, который играет центральную роль в антиоксидантной защите и регуляции клеточного ответа на стресс. Дисфункция этого пути ассоциируется с прогрессией злокачественных заболеваний, включая ОМЛ. Активация Nrf2 может помочь снизить окислительный стресс, модулировать воспалительные процессы и укрепить клеточные механизмы защиты, что делает данный подход перспективным для применения в онкогематологии [3, с. 163-171].

Производные витамина D также привлекают внимание как терапевтические агенты благодаря их способности регулировать клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. В исследованиях было показано, что витамин D и его производные могут воздействовать на злокачественные клетки, подавляя их рост и способствуя их созреванию. Совместное использование активаторов Nrf2 и производных витамина D открывает новые возможности для создания комплексных стратегий лечения, направленных на улучшение выживаемости пациентов с ОМЛ и снижение токсических эффектов стандартной терапии.

Цель данной работы — проанализировать клинические данные и теоретические основы применения активаторов Nrf2 и производных витамина D, а также их перспективы в лечении острого миелоидного лейкоза.

Чтобы исследовать противолейкемическую активность этой комбинации, мы сначала определили ее стимулирующие дифференцировку эффекты (рисунок 1).

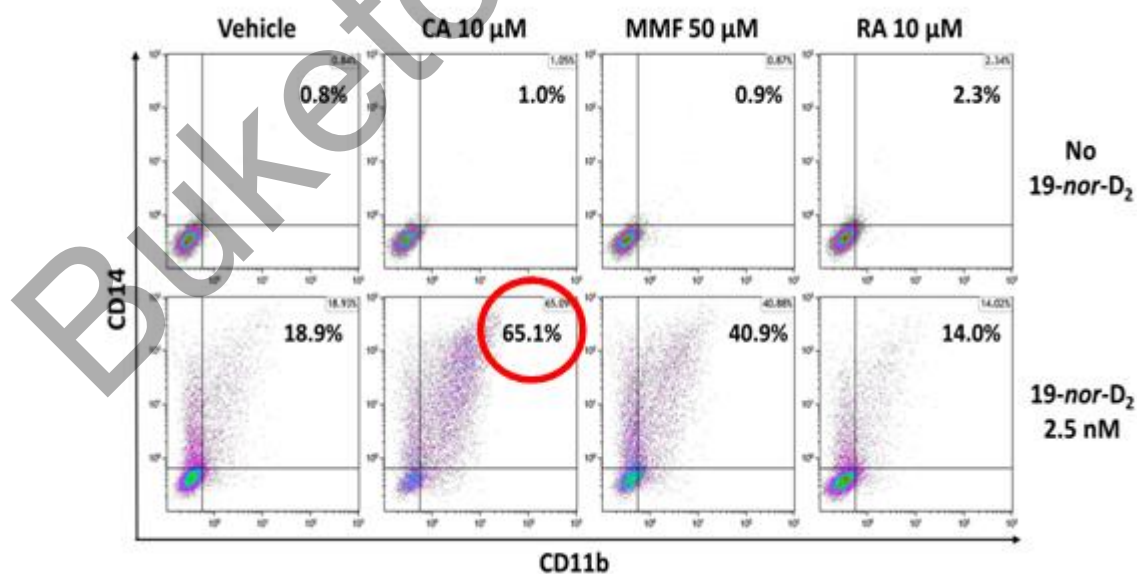


Рисунок 1. Активаторы Nrf2 CA и MMF усиливают индукцию дифференцировки парикальцитолом в клетках ОМЛ человека HL60

Эти эксперименты были проведены с использованием клеточной линии AML, HL60.

Степень дифференцировки миелоидов определяли методом проточной цитометрии с использованием антител к специфическому моноцитарному маркеру CD14 и общему миелоидному маркеру CD11b. Каждый график показывает процент клеток в выбранных квадрантах, что указывает на степень выраженности маркеров. Например, график в центре с показателем 65.1% демонстрирует, что основная масса клеток сосредоточена в одном из квадрантов (высокая флуоресценция по обоим маркерам). На некоторых графиках проценты (например, 0.8%, 1.0%) демонстрируют меньшие концентрации клеток в определённых зонах. Это может свидетельствовать о низкой активности маркеров или гетерогенности клеточной популяции. Высокие показатели, такие как 65.1% или 40.9%, указывают на доминирование клеток с определёнными характеристиками.

Результаты показывают, что активаторы Nrf2 CA и MMF усиливают индукцию дифференцировки парикальцитолом. Однако RA, который не активирует Nrf2, не обладает усиливающей активностью. На рисунке 2 показаны результаты эксперимента, демонстрирующего дозозависимый эффект DMF (диметилфумарат) и MMF (монометилфумарат) на процесс дифференцировки клеток HL60.

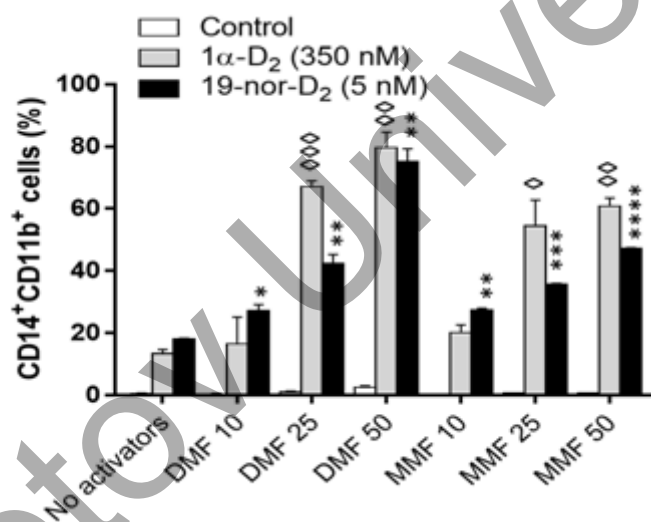


Рисунок 2. DMF и MMF клеток HL60 под действием доксеркальциферола и парикальцитолола

Под воздействием доксеркальциферола и парикальцитолола наблюдается значительное усиление дифференцировки клеток, что подтверждается распределением клеточных популяций на графиках. Высокий процент клеток в определённых квадрантах свидетельствует о повышении уровня экспрессии маркеров дифференцировки, что усиливается с увеличением концентрации DMF и MMF.

На представленном графике изображены данные эксперимента, демонстрирующего влияние CA (кофеиновая кислота), MMF (монометилфумарат) и RA (ретиноевая кислота) на активацию пути Nrf2 и уровень белка VDR (рецептор витамина D) в клетках HL60 (рисунок 3). Результаты показывают, что добавление CA и MMF значительно активирует путь Nrf2, что отражается на изменениях в распределении клеток. Одновременно с этим наблюдается увеличение уровня белка VDR, связанное с этими агентами. Напротив, RA не оказывает значимого влияния на активацию пути Nrf2 и уровень VDR, что подтверждается отсутствием выраженных изменений на графике.

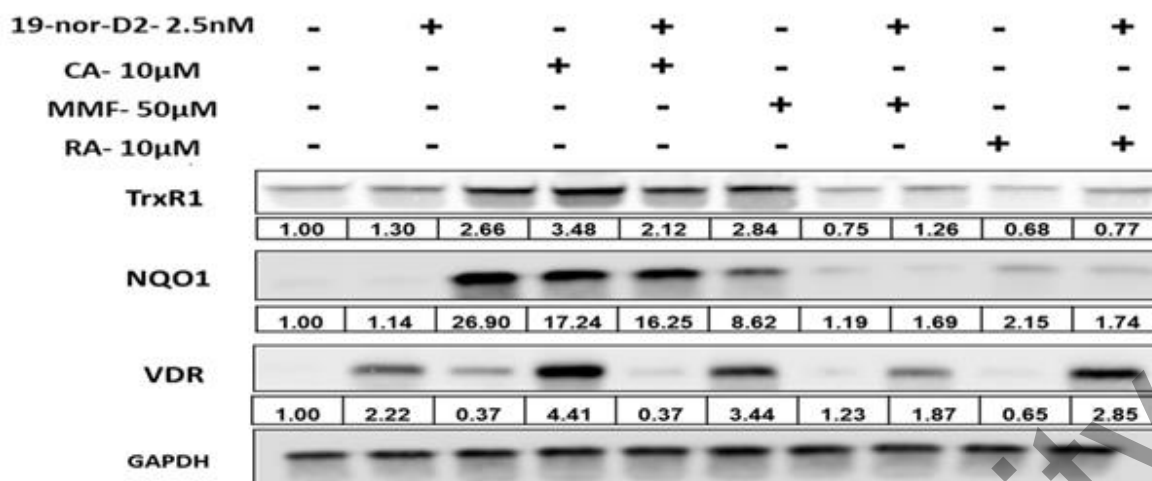


Рисунок 3. Активация пути Nrf2

Заключение: Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остается одной из наиболее сложных и агрессивных форм злокачественных заболеваний крови, требующих инновационных подходов к лечению. В свете последних исследований активация пути Nrf2 и использование производных витамина D представляют собой перспективное направление в терапии ОМЛ. Nrf2, как ключевой регулятор антиоксидантного ответа, демонстрирует способность защищать клетки от окислительного стресса и апоптоза, а также способствует восстановлению клеточного гомеостаза. Производные витамина D, в свою очередь, усиливают процессы дифференцировки клеток и обладают иммуно- и противоопухолевыми свойствами.

Клинические исследования показывают, что комбинированное использование активаторов Nrf2 и производных витамина D может не только улучшить выживаемость пациентов, но и снизить токсичность традиционной химиотерапии. Однако для полноценного внедрения этой стратегии в клиническую практику требуется дальнейшее изучение механизмов взаимодействия между Nrf2 и VDR (рецептор витамина D), а также определение оптимальных схем применения данных соединений.

Таким образом, применение активаторов Nrf2 и производных витамина D при лечении ОМЛ открывает новые горизонты в онкогематологии. Эти подходы позволяют не только повысить эффективность терапии, но и улучшить качество жизни пациентов, обеспечивая новый стандарт лечения, основанный на принципах молекулярно-ориентированной медицины.

Список литературы:

1. Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Орловский И.В. Транскрипционный фактор Nrf2 — мишень активирующих антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27(11-12). – С. 57-62.
2. Турпаев К.Т. Сигнальная система Keap1-Nrf2. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений // Биохимия. – 2013. – Т. 78(2). – С. 147-163.

3. Никифорова К.А., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Функциональные особенности натуральных клеток-киллеров при остром миелоидном лейкозе // Онкогематология. – 2023. – Т. 18(4). – С. 163-171.

УДК 57.033. 57.084

ИЗУЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ВЕРМИКУЛЬТУРЫ

Айткулов А.М.¹, Кружнов И.Н.¹, Шмидт Е.В.², Шаушеков Т.К.¹

Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, г. Караганда, Казахстан,

Общеобразовательная школа № 2, г. Шахтинск, Казахстан

Вермикомпостирование - это процесс превращения органических отходов в питательный грунт при помощи червей-компостеров. Одним из главных преимуществ вермикомпостирования является возможность получения полноценного органического удобрения, содержащего большое количество микроорганизмов, необходимых для здорового роста и развития растений. При этом, у вермикомпостирования есть недостатки. Прежде всего, для этого метода требуется наличие устойчивой культуры червей, требующих поддержания оптимальных физических и химических параметров среды. В работе было изучено влияние биотических факторов на показатели температуры и влажности вермикомпоста, биологические показатели культуры *Eisenia fetida*.

Ключевые слова: вермикомпостирование, *Eisenia fetida*, pH, температура, микробиологические препараты.

Вермикомпостирование является эффективным и экологически чистым методом переработки органических отходов. В процессе компостирования в местах скопления отходов существует проблема образования анаэробной среды, что может привести к выделению вредных газов и загрязнению окружающей среды [1, с. 34]. Вермикультура в свою очередь представляет собой биологически чистый и эффективный способ переработки органических отходов с помощью специальных червей, сокращает объем отходов на свалках, предотвращает их накопление в городах, а также обеспечивает получение высококачественного компоста для использования в сельском хозяйстве и садоводстве. Однако, для его успешной реализации важно предоставить должное внимание вопросам организации процесса и поддержания оптимальных условий для работы червей, поэтому его применение требует соответствующей подготовки и навыков [2, с. 35].

Целью исследования стало изучение влияния микробиологических добавок на показатели температуры и влажности вермикомпоста из смеси различных древесных и травянистых видов субстрата, а также влияние этих факторов на биологические показатели культуры *Eisenia fetida*.

Материалы и методы исследований. Культура червей *Eisenia fetida* была приобретена в специализированном хозяйстве (ТОО «Стрелец», г. Караганда). Черви содержались в вермикомпостерах WormCafe (Tumbleweed, Австралия). Конструкция вермикопостера позволяет