

УДК 615.281.9

DOI 10.21685/2072-3032-2018-2-5

*Е. В. Семенова, О. В. Минаева, А. В. Семенов,
Е. А. Репина, П. К. Зул'фугаров, А. А. Сыркина*

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ФИБРОБЛАСТОВ L929¹

Аннотация.

Актуальность и цели. Ресвератрол является природным полифенолом, способным вызывать гибель опухолевых клеток различного типа. Его применение в клинической практике ограничено низкой биодоступностью и быстрым метаболизмом. Цель работы – изучение влияния ресвератрола и его новых синтетических аналогов под шифрами А3, А5 и А6 на выживаемость мышинных фибробластов L929 с помощью МТТ-теста.

Материалы и методы. Фибробласты инкубировали в течение 48 ч, после чего добавляли исследуемые вещества, начиная с максимальной концентрации 800 мкМ с последующим титрованием 1:2 до минимальной концентрации 3,125 мкМ. Время экспозиции с веществами составило 24 ч. Оценка выживаемости фибробластов проводилась по стандартной методике МТТ-теста.

Результаты. По данным МТТ-теста аналог А3 максимально угнетал жизнедеятельность фибробластов в концентрациях 50–200 мкМ; аналог А5 – 400 и 800 мкМ, аналог А6 – 200–400 мкМ.

Выводы. Исследуемые аналоги проявляют антипролиферативное действие, сопоставимое с действием ресвератрола. Среднее значение IC_{50} ресвератрола на данной линии клеток по данным МТТ-теста составило 39 мкМ, аналога А3 – 25 мкМ, аналога А5 – 194 мкМ, А6 – 57 мкМ.

Ключевые слова: ресвератрол, синтетические аналоги ресвератрола, выживаемость фибробластов, МТТ-тест.

*E. V. Semenova, O. V. Minaeva, A. V. Semenov,
E. A. Repina, P. K. Zul'fugarov, A. A. Syrkina*

THE EFFECT OF RESVERATROL AND SYNTHETIC RESVERATROL ANALOGS ON THE VIABILITY OF FIBROBLASTS L929

Abstract.

Background. Resveratrol is a naturally occurring polyphenol that provides an anticancer activity against various types of tumors. Its clinical usage is limited low bioavailability and rapid metabolism. The research purpose was to study the effect of resveratrol and its new synthetic analogs A3, A5 and A6 on the viability of mouse fibroblast L929 by MTT-test.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ и Республики Мордовия № 18-43-130004 «Стильбазольные аналоги ресвератрола и их регуляторное влияние на митохондриальное дыхание как основа цитопротекторного/цитостатического эффектов».

© 2018 Семенова Е. В., Минаева О. В., Семенов А. В., Репина Е. А., Зул'фугаров П. К., Сыркина А. А. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Materials and methods. The cells were incubated during 48 h then added the studied substances, from the maximal concentration of 800 μM with the subsequent titration 1:2 to the minimum concentration of 3,125 μM . The exposition time with substances was 24 hours. The assessment of fibroblast survivability was carried out by a standard method of the MTT-test.

Results. According to the results of MTT-test A3 analog maximally reduced fibroblast survivability in the concentration 50-200 μM ; A5 analog – 400 μM and 800 μM , A6 analog – 200-400 μM .

Conclusions. The studied analogs showed the anti-proliferative action comparable to effect of resveratrol. The average IC50 value of resveratrol on this cell line by the results of MTT-test was 39 μM , A3 analog –25 μM , A5 analog – 194 μM and A6 analog – 57 μM .

Key words: resveratrol, synthetic resveratrol analogs, viability of fibroblasts, MTT-test.

Актуальность исследования

Ресвератрол (3,4',5 три-гидроксистерильбен), природный полифенол растительного происхождения, продолжает привлекать внимание ученых как малотоксичное вещество, способное вызывать гибель опухолевых клеток различного типа. Экспериментальные и клинические исследования ресвератрола проводятся в течение последних 20 лет [1]. За этот период были широко изучены его геропротекторные, противоопухолевые, антидиабетические, противовоспалительные, антиоксидантные, кардиопротекторные и нейропротекторные свойства [1].

Однако терапевтическое применение ресвератрола по-прежнему очень ограничено из-за короткого периода полувыведения, быстрого метаболизма и выведения, а также низкой биодоступности. В связи с этим предпринимаются попытки по созданию синтетических аналогов ресвератрола с более высокой биодоступностью и выраженным терапевтическим эффектом. Это в свою очередь привело к появлению синтетических аналогов, фармакологические свойства которых оценивались в сравнении с природным прототипом [2–4]. Так, например, был получен диметоксистерильбен с многообещающей антиангиогенной активностью [5].

В ряде исследований были изучены потенциальные механизмы действия ресвератрола. Было установлено, что ресвератрол подавляет клеточную пролиферацию и индуцирует апоптоз и аутофагию в культуре клеток T-ALL (Т-клеточный лейкоз), причем выраженность эффекта зависит от дозы и времени инкубации. Также он вызывает арест клеточного цикла на фазе G0/G1 за счет повышения уровня ингибиторов циклин-зависимой киназы p21 и p27 и снижения уровня циклина A и циклина D1. Методом Вестерн-блоттинг было выявлено, что ресвератрол статистически значимо снижает экспрессию антиапоптотических белков (Mcl-1 и Bcl-2), повышает экспрессию проапоптотических белков (Bax, Bim и Bad) и индуцирует каспазу-3, причем выраженность эффекта носит время-зависимый характер. Также было обнаружено повышение уровня LC3-II/LC3-I и Beclin 1. Кроме того, ресвератрол индуцировал статистически значимое дефосфолирование Akt, mTOR, p70S6K и 4E-BP1, но стимулировал фосфолирование p38-MAPK, которое могло быть заблокировано SB203580. При подавлении аутофагии с помощью 3-MA, апоптоз в T-ALL клетках, вызванных ресвератролом, увеличивался. Авторы

предположили, что ресвератрол вызывает арест клеточного цикла, апоптоз и аутофагию в T-ALL клетках путем ингибирования Akt/mTOR/p70S6K/4E-BP1 и активации p38-MAPK сигнальных путей [6].

В другом исследовании, по данным МТТ-теста, было выявлено, что ресвератрол оказывает ингибирующее действие на клетки карциномы толстой кишки человека линии LS174T, причем выраженность эффекта также зависела от дозы и времени инкубации. На фоне воздействия концентраций 25, 50, 100, 200 и 400 мкМ/л в течение 24 ч ингибирование составляло 1,0; 9,1; 17,4; 27,8 и 66,5 % соответственно, тогда как через 48 ч инкубации – 3,6; 13,7; 30,2; 58,4 и 86,1 %, а через 72 ч – 18,1; 33,0; 48,6; 61,2 и 89,4 % соответственно, причем различия были статистически достоверными ($p < 0,01$). В клетках обнаруживались типичные ультраструктурные изменения, характерные для апоптоза. По данным проточной цитофлуометрии было установлено, что ресвератрол вызывает апоптоз в клетках LS174 и блокирует клеточный цикл в S фазу. По данным Вестерн-блоттинга и полимеразной цепной реакции (ПЦР) было установлено, что в клетках карциномы на фоне воздействия ресвератрола снижалась экспрессия антиапоптотического фактора bcl-2, в то время как экспрессия проапоптотического фактора bax увеличивалась. В опытах на мышах было подтверждено подавление ресвератролом роста перевиваемой опухоли как при дозе 200 мг/кг, так и 800 мг/кг ($P < 0,01$) [7].

По данным МТТ-теста, высокая концентрация ресвератрола подавляла пролиферацию MCF-7 клеток (клеток, экспрессирующих рецепторы эстрадиола) с IC₅₀ 87 мкМ. Однако в меньшей концентрации он индуцировал пролиферацию клеток MCF-7 (в диапазоне 0,1–10 мкМ, с пиком пролиферации на фоне воздействия концентрации 0,1 мкМ. В высокой концентрации отмечался арест клеточного цикла в фазе G(1). Индекс пролиферации клеток MCF-7 значимо увеличивался при снижении концентрации ресвератрола ($p < 0,05$). В высоких концентрациях ресвератрол стимулировал экспрессию Вах, каспазы-3 и ингибитора P21 циклин-зависимой киназы, тогда как экспрессия циклина CDK2, Bcl-2 и ядерного антигена пролиферирующей клетки (ЯАПК) снижалась. И наоборот, терапия малыми концентрациями ресвератрола приводила к снижению экспрессии P21 и Вах, тогда как экспрессия CDK2, Bcl-2 и ЯАПК повышалась. Полученные результаты свидетельствуют о двухфазном действии ресвератрола на клетки MCF-7. Предположительно, белок, ассоциированный с циклинзависимой киназой, может играть ключевую роль в регуляции эффектов как высоких, так и низких доз ресвератрола [8].

Хотя в природе существуют цис-(Z)- и транс-(E)-изомеры ресвератрола, цис-формы не обладают биологической активностью. Однако метилирование цис-формы в ключевых позициях приводило к получению веществ с выраженными противоопухолевыми свойствами. В недавно проведенном исследовании было установлено, что синтетические цис-полиметоксистильбены (метилованные аналоги цис-ресвератрола) подавляли пролиферацию клеток метастатической B16 F10 и неметастатической меланомы B16 F1. В отличие от цис- и трансформ ресвератрола, которые не оказывали антипролиферативного эффекта в концентрациях до 10 мкМ, цис-полиметоксистильбены подавляли пролиферацию клеток меланомы в более низкой концентрации (IC₅₀ < 10 мкМ). Ингибирующие эффекты в отношении клеток B16 F10 были значительно более выраженными и сопровождалась снижением экспрессии β-тубулина и домена гомолога – плекстрина – маркера метастатических кле-

ток В16. Таким образом, цис-полиметоксистиленны оказывали противоопухолевое действие в отношении клеток метастатической меланомы [9].

В связи с актуальностью модификации природной структуры в направлении получения аналогов в лучших фармакокинетических характеристиками, а возможно и с более выраженной фармакологической активностью, нами были синтезированы аналоги ресвератрола под лабораторными шифрами А3 и А5 и А6.

Цель работы. Изучение влияния полученных аналогов ресвератрола под лабораторными шифрами А3 и А5 и А6 на выживаемость фибробластов с помощью МТТ-теста.

Материалы и методы

Клеточная культура фибробластов мыши L929 была получена из Коллекции культур тканей НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. После разморозки клетки культивировались во флаконах на среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки в CO₂-инкубаторе в общепринятых условиях: атмосфера 5 % CO₂, температура 37 °С, влажность 5 % (Sanyo, Япония). Затем, после формирования клеточного монослоя, во флаконе клетки были рассеяны в 96-луночный планшет в концентрации 2000 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды DMEM с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки. Пересеянные клетки инкубировали 48 ч в вышеуказанных условиях, затем добавляли изучаемые соединения в концентрациях от 800 до 3,125 мкМ, титруя 1:2 (минимум – по 3 лунки на каждую концентрацию). Позитивным контролем был ресвератрол, негативным – растворитель, применявшийся для растворения как самого ресвератрола, так и изучаемых аналогов (среда с исходной концентрацией диметилсульфоксида (ДМСО) 0,1 %, которую аналогичным образом титровали 1:2).

После 24-часовой экспозиции с исследуемыми аналогами проводили МТТ-тест, основанный на колориметрической оценке метаболической активности клеток, а именно способности НАДФ-Н-зависимых оксидоредуктазных клеточных ферментов живых клеток восстанавливать краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид до нерастворимого формазана с пурпурной окраской.

МТТ-тест проводился по методике, применявшейся в работах [10, 11]. После 24-часовой инкубации с изучаемыми веществами среду заменяли на свежую и добавляли раствор МТТ в объеме 30 мкл в концентрации 5 мг/мл. Клетки инкубировали еще в течение 3 ч, затем среду аспирировали, а в лунки добавляли 150 мкл 100 % ДМСО (для лизиса клеток) и выдерживали 20 минут на шейкере для растворения образовавшегося формазана. Оптическую плотность оценивали на микропланшетном ИФА-ридере («ЭФОС 9305», Россия) при длине волны 492 нм против референсной 620 нм. Выживаемость клеток определяли как соотношение оптической плотности образца к оптической плотности контроля, в процентах.

Все эксперименты были выполнены трижды. Анализ данных проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) в программе Statistica 10.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Также осуществляли расчет IC₅₀ в программе GraphPad Prizm 7.00.

Результаты и их обсуждение

По данным проведенного МТТ-теста, которые представлены на рис. 1 и в табл. 1, было выявлено, что изученные соединения снижали жизнеспособность фибробластов в диапазоне концентраций от 3,125 до 100 мкМ. При более высоких концентрациях для ряда соединений отмечалось парадоксальное увеличение образования формазана, которое однако расходилось с результатами микроскопии, свидетельствующей о дозозависимом снижении количества жизнеспособных клеток. Аналогичная тенденция наблюдалась и на фоне воздействия ресвератрола. Препарат сравнения ресвератрол с доказанной ранее антипролиферативной активностью вызывал снижение жизнеспособности фибробластов в максимальной концентрации (800 мкМ) на 80 % по сравнению с негативным контролем (среда с диметилсульфоксидом). В интервале концентраций от 400 до 100 мкМ жизнеспособность фибробластов снижалась сопоставимо с таковой на фоне воздействия максимальной концентрации ($p < 0,001$ для сравнения с негативным контролем). Следует отметить, что максимальное снижение жизнеспособности (на 89 %) отмечалось на фоне воздействия концентрации 400 мкМ, а не концентрации 800 мкМ, однако разница между ними не достигала уровня статистической значимости. По мере дальнейшего снижения концентрации ресвератрола соответственно снижалась и цитотоксическая активность. Достоверный ($p < 0,05$) антипролиферативный эффект сохранялся и при воздействии минимальной изученной концентрации ресвератрола (3,125 мкМ), снижение жизнеспособности фибробластов составило 30 % по сравнению с негативным контролем.

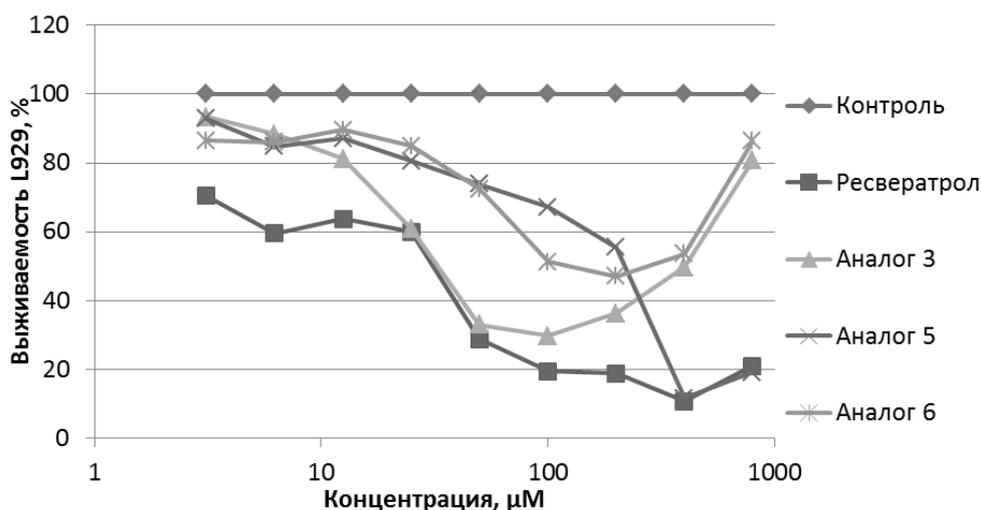


Рис. 1. Выживаемость фибробластов L929 на фоне воздействия ресвератрола и его синтетических аналогов А3, А5 и А6 по данным МТТ-теста

На фоне воздействия аналога А3 в изученном диапазоне концентраций также отмечалось снижение жизнеспособности фибробластов по данным МТТ-теста в диапазоне концентраций от 3,125 до 200 мкМ, далее при повышении концентрации от 400 до 800 мкМ наблюдался подъем кривой выживаемости по колориметрическим данным.

Таблица 1

Выживаемость фибробластов L929 на фоне воздействия ресвератрола и его синтетических аналогов А3, А5 и А6 по данным МТТ-теста

<i>Контроль среда с ДМСО</i>	0,1 % 0,659 ± 0,072 (100 ± 11 %)	0,05 % 0,754 ± 0,146 (100 ± 19 %)	0,025 % 0,769 ± 0,191 (100 ± 25 %)	0,0125 % 0,845 ± 0,178 (100 ± 21 %)	0,00625 % 0,875 ± 0,098 (100 ± 11 %)	0,0031 % 0,890 ± 0,139 (100 ± 16 %)	0,0015 % 0,904 ± 0,145 (100 ± 16 %)	0,00075 % 0,918 ± 0,078 (100 ± 9 %)	0,000325 % 0,868 ± 0,075 (100 ± 9 %)
<i>Ресвератрол</i>	800 мкМ 0,138 ± 0,028 (21 ± 11 %)	400 мкМ 0,080 ± 0,014 (11 ± 19 %)	200 мкМ 0,144 ± 0,059 (19 ± 25 %)	100 мкМ 0,164 ± 0,052 (19 ± 21 %)	50 мкМ 0,252 ± 0,106 (29 ± 11 %)	25 мкМ 0,534 ± 0,268 (60 ± 16 %)	12,5 мкМ 0,575 ± 0,270 (64 ± 16 %)	6,25 мкМ 0,546 ± 0,314 (59 ± 9 %)	3,12 мкМ 0,611 ± 0,295 (70 ± 9 %)
<i>pK</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004	0,007	0,004	0,024
<i>Аналог А3</i>	0,531 ± 0,022 (81 ± 8 %)	0,374 ± 0,002 (50 ± 10 %)	0,278 ± 0,010 (36 ± 11 %)	0,251 ± 0,007 (30 ± 16 %)	0,288 ± 0,011 (33 ± 16 %)	0,542 ± 0,046 (61 ± 8 %)	0,734 ± 0,016 (81 ± 7 %)	0,811 ± 0,048 (88 ± 5 %)	0,810 ± 0,019 (93 ± 11 %)
<i>pK</i>	0,015	0,001	0,002	0,000	0,000	0,002	0,078	0,053	0,224
<i>pR</i>	0,000	0,000	0,005	0,024	0,584	0,962	0,354	0,196	0,293
<i>Аналог А5</i>	0,125 ± 0,007 (19 ± 4 %)	0,088 ± 0,006 (12 ± 0 %)	0,427 ± 0,011 (55 ± 3 %)	0,567 ± 0,029 (67 ± 3 %)	0,646 ± 0,038 (74 ± 4 %)	0,718 ± 0,020 (81 ± 9 %)	0,787 ± 0,019 (87 ± 2 %)	0,778 ± 0,033 (85 ± 6 %)	0,807 ± 0,038 (93 ± 2 %)
<i>pK</i>	0,000	0,000	0,013	0,015	0,011	0,136	0,162	0,062	0,069
<i>pR</i>	0,485	0,424	0,000	0,000	0,000	0,285	0,225	0,251	0,301
<i>Аналог А6</i>	0,569 ± 0,037 (86 ± 6 %)	0,404 ± 0,032 (54 ± 6 %)	0,361 ± 0,056 (47 ± 3 %)	0,433 ± 0,066 (51 ± 5 %)	0,634 ± 0,056 (72 ± 6 %)	0,756 ± 0,066 (85 ± 3 %)	0,809 ± 0,032 (90 ± 2 %)	0,789 ± 0,031 (86 ± 4 %)	0,751 ± 0,063 (86 ± 5 %)
<i>pK</i>	0,070	0,002	0,005	0,003	0,003	0,147	0,303	0,022	0,035
<i>pR</i>	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,207	0,186	0,231	0,455

Примечание. *pK* – достоверность различий по сравнению с контролем (среда с DMSO); *pR* – достоверность различий по сравнению с ресвератролом.

Однако в силу отсутствия подкрепления указанных показателей данными микроскопии эти результаты считались артефактными. В анализ были включены те показатели, которые находили стойкое подтверждение по данным микроскопии, а именно дозовый интервал до 200 мкМ. Максимальное снижение жизнедеятельности фибробластов – на 67, 70 и 64 %, отмечалось в концентрациях 50, 100 и 200 мкМ соответственно, при этом различия были достоверными как при сравнении с показателями негативного контроля (среда с диметилсульфоксидом), так и с показателями позитивного контроля (ресвератролом в аналогичных концентрациях), за исключением концентрации 50 мкМ, где показатели были сопоставимы с таковыми у ресвератрола. На фоне воздействия аналога А3 в концентрации 25 мкМ жизнеспособность фибробластов снижалась на 39 % ($p < 0,05$ для сравнения с негативным контролем). В меньших концентрациях также отмечалось некоторое снижение жизнеспособности фибробластов, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости.

На фоне воздействия аналога А5 жизнедеятельность фибробластов достоверно ($p < 0,05$) снижалась по сравнению с негативным контролем в диапазоне концентраций от 800 до 50 мкМ, в меньших концентрациях отмечалась тенденция к снижению, не достигавшая уровня статистически значимых различий с обоими контролями. Наиболее выраженный антипролиферативный эффект отмечался при воздействии концентраций 800 и 400 мкМ – снижение жизнеспособности фибробластов на 81 и 88 % соответственно, причем эти показатели были сопоставимы с таковыми у ресвератрола.

Аналог А6 в целом продемонстрировал наименее выраженный антипролиферативный эффект из всех изученных соединений. На фоне воздействия аналога А6 достоверное снижение жизнедеятельности фибробластов также отмечалось в диапазоне концентраций от 800 до 50 мкМ, однако максимальное снижение жизнеспособности фибробластов достигало лишь около 50 % (в концентрациях 400, 200 и 100 мкМ), что было достоверно ниже, чем на фоне воздействия природного прототипа – ресвератрола.

Средняя расчетная IC_{50} ресвератрола, по данным проведенного МТТ-теста (с охватом показателей для диапазона доз от 3,125 до 400–200 мкМ), составила 39 мкМ, аналога А3 – 25 мкМ, аналога А5 – 194 мкМ, аналога А6 – 57 мкМ.

Анализируя полученные показатели IC_{50} , можно выделить аналог А3 как максимально близкий ресвератролу по силе ингибирующего эффекта. В то же время аналог А5, имеющий большую IC_{50} , по сравнению с природным прототипом, проявляет сопоставимое антипролиферативное действие по сравнению с ресвератролом в диапазоне высокой концентраций. А6 также близок по IC_{50} ресвератролу, однако степень антипролиферативного действия ниже.

Важным вопросом, возникшим в ходе исследования, являлся парадоксальный подъем количества фармазана на фоне высоких концентраций (400–800 мкМ) исследуемых соединений. Данный факт может быть объяснен прямым взаимодействием этих соединений с МТТ в указанных концентрациях ввиду наличия у них выраженных восстанавливающих свойств. Для проверки выдвинутой гипотезы была выполнена дополнительная «холостая» серия эксперимента со смешиванием МТТ и изученных соединений с охватом всего диапазона исследуемых концентраций в среде физиологического раствора хлорида натрия в отсутствие клеток. Как и в основной части экспери-

мента, смеси были выдержаны в течение 3 ч в инкубаторе, затем 30 мин на шейкере. После чего производилась визуальная и спектрометрическая оценка результата. Через 3 ч в лунках с растворами аналога А6 отмечалось появление синей окраски в концентрациях 800, 400 и 200 мкМ, интенсивность которой уменьшалась со снижением концентрации вещества.

Через сутки было также отмечено посинение раствора ресвератрола (в концентрациях 800–200 мкМ) и аналога А5 (800 и 400 мкМ). Полученные данные свидетельствуют о том, что в указанных концентрациях изучаемые вещества вступают в прямое взаимодействие с МТТ и искажают итоговую кривую в диапазоне высоких концентраций. Не исключается также возможность подобного взаимодействия и с аналогом А3, а вероятнее – с его метаболитами. Однако простой перерасчет результирующих кривых выживаемости с учетом колориметрических результатов дополнительного опыта не привел к значительной коррекции вида кривых, что, вероятно, обусловлено многофакторными влияниями на показатели в клеточных культурах (различия в составе сред, наличие метаболитов изученных веществ в живых клетках, а также различных продуктов жизнедеятельности клеток и др.). Таким образом, вещества с высоким восстановительным потенциалом (особенно при высокой их концентрации) могут вступать в прямое взаимодействие с МТТ, изменяя результаты теста.

Заключение

Анализ данных МТТ-теста показал, что исследуемые соединения, как и природный прототип – ресвератрол, достоверно снижали количество/жизнеспособность клеток L929 в диапазоне концентраций выше 50 мкМ, в более низких концентрациях также отмечалась тенденция к снижению жизнеспособности фибробластов, однако она не достигала уровня статистической значимости. Расчетная IC_{50} ресвератрола составила 39 мкМ, аналога А3 – 25 мкМ, аналога А5 – 194 мкМ, аналога А6 – 57 мкМ. По данным МТТ-теста, аналог А3 максимально угнетал жизнедеятельность фибробластов в концентрациях 50–200 мкМ; аналог А5 – 400 мкМ и 800 мкМ, аналог А6 – 200–400 мкМ. При сравнении с ресвератролом по степени ингибирующего эффекта наиболее сопоставим с ним был аналог А5 (в высоких концентрациях) и аналог А3 – в низких. Аналог А6 по степени ингибирующего действия был менее эффективен, чем ресвератрол. Однако на показатели МТТ-теста в диапазоне высоких концентраций, вероятно, значимое влияние оказывало непосредственное восстановление МТТ изучаемыми веществами. Данный факт необходимо учитывать при интерпретации результатов МТТ-теста, в случае если исследуемые вещества обладают выраженным восстановительным потенциалом.

Библиографический список

1. **Baur, J. A.** Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence / J. A. Baur, D. A. Sinclair // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2006. – № 5. – P. 493–506.
2. **Roupe, K. A.** Pharmacometrics of stilbenes: Seguing towards the clinic / K. A. Roupe, C. M. Remsberg, J. A. Yanez, N. M. Davies // *Current Clinical Pharmacology*. – 2006. – № 1. – P. 81–101.
3. **Fulda, S.** Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer / S. Fulda // *Drug Discovery Today*. – 2010. – № 15. – P. 757–765.

4. **Shen, T.** Natural stilbenes: An overview / T. Shen, X. N. Wang, H. X. Lou // *Natural Product Reports*. – 2009. – № 26. – P. 916–935.
5. 3,4-Dimethoxystilbene, a resveratrol derivative with anti-angiogenic effect, induces both macroautophagy and apoptosis in endothelial cells / L. Zhang, H. Jing, L. Cui, H. Li, B. Zhou, G. Zhou, F. J. Dai // *Cell Biochemistry*. – 2013. – № 114. – P. 697–707.
6. Resveratrol induces apoptosis and autophagy in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK / J. Ge, Y. Liu, Q. Li, X. Guo, L. Gu, Z. G. Ma, Y. P. Zhu // *Biomedical and Environmental Sciences*. – 2013. – № 26 (11). – P. 902–911. – DOI 10.3967/bes2013.019.
7. **Chen, J.** Inhibitory effect of resveratrol on the growth of human colon cancer Is174t cells and its subcutaneously transplanted tumor in nude mice and the mechanism of action / J. Chen, X. S. Dong, X. G. Guo // *Zhonghua Zhong Liu Za Zh.* – 2009. – № 31 (1). – P. 15–19.
8. Effect of proliferation, cell cycle, and Bcl-2s of MCF-7 cells by resveratrol / Y. Z. Wang, B. Cao, S. X. Li, Z. H. Zang, J. Z. Zhang, H. Chen // *Journal Of Asian Natural Products Research*. – 2009. – № 11 (4). – P. 380–390. – DOI 10.1080/10286020902772096.
9. Anti-tumor properties of cis-resveratrol methylated analogs in metastatic mouse melanoma cells / V. L. Morris, T. Toseef, F. B. Nazumudeen, C. Rivoira, C. Spatafora, C. Tringali, S. A. Rotenberg // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2015. – № 402 (1-2). – P. 83–91. – DOI 10.1007/s11010-014-2316-8. Epub 2015 Jan 8.
10. Исследование цитотоксичности некоторых синтетических аналогов ресвератрола с помощью МТТ-теста / Е. В. Семенова, О. В. Минаева, А. В. Семенов, В. И. Инчина, А. Б. Ватина, Д. И. Алимова, А. Н. Есавкина // *Материалы XXI научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва, 22–29 мая 2017 г. : в 3 ч.* – Саранск : Мордов. гос. ун-т, 2017. – С. 236–239.
11. **Семенова, Е. В.** Исследование влияния ДМСО на действие перекиси водорода на культуре клеток L929 / Е. В. Семенова, В. И. Инчина, Е. А. Репина, П. К. Зульфугаров // *Актуальные научные исследования в современном мире : XXXIII Междунар. научн. конф., 26–27 января 2018 г. : сб. науч. тр.* – Переяслав-Хмельницкий, 2018. – Вып. 1 (33), ч. 8. – С. 61–64.

References

1. Baur J. A., Sinclair D. A. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006, no. 5, pp. 493–506.
2. Roupe K. A., Remsberg C. M., Yanez J. A., Davies N. M. *Current Clinical Pharmacology*. 2006, no. 1, pp. 81–101.
3. Fulda S. *Drug Discovery Today*. 2010, no. 15, pp. 757–765.
4. Shen T., Wang X. N., Lou H. X. *Natural Product Reports*. 2009, no. 26, pp. 916–935.
5. Zhang L., Jing H., Cui L., Li H., Zhou B., Zhou G., Dai F. J. *Cell Biochemistry*. 2013, no. 114, pp. 697–707.
6. Ge J., Liu Y., Li Q., Guo X., Gu L., Ma Z. G., Zhu Y. P. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2013, no. 26 (11), pp. 902–911. DOI: 10.3967/bes2013.019.
7. Chen J., Dong X. S., Guo X. G. *Zhonghua Zhong Liu Za Zh.* 2009, no. 31 (1), pp. 15–19.
8. Wang Y. Z., Cao B., Li S. X., Zang Z. H., Zhang J. Z., Chen H. *Journal Of Asian Natural Products Research*. 2009, no. 11 (4), pp. 380–390. DOI 10.1080/10286020902772096.
9. Morris V. L., Toseef T., Nazumudeen F. B., Rivoira C., Spatafora C., Tringali C., Rotenberg S. A. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015, no. 402 (1-2), pp. 83–91. DOI: 10.1007/s11010-014-2316-8. Epub 2015 Jan 8.

10. Semenova E. V., Minaeva O. V., Semenov A. V., Inchina V. I., Vatina A. B., Alimova D. I., Esavkina A. N. *Materialy XXI nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh, aspirantov i studentov Natsional'nogo issledovatel'skogo Mordovskogo gosudarstvennogo universiteta im. N. P. Ogareva, 22–29 maya 2017 g.: v 3 ch.* [Proceedings of XXI Scientific and practical conference of young scientists, postgraduates and students of Ogarev Mordovia State University, May 22nd-29th, 2017: in 3 parts]. Saransk: Mordov. gos. un-t, 2017, pp. 236–239.
11. Semenova E. V., Inchina V. I., Repina E. A., Zul'fugarov P. K. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire: XXXIII Mezhdunar. nauchn. konf., 26–27 yanvarya 2018 g.: sb. nauch. tr.* [Topical research in the modern world: XXXIII International scientific conference, January 26th-27th 2018: collected papers]. Pereyaslav-Khmel'nitskiy, 2018, iss. 1 (33), part 8, pp. 61–64.
-

Семенова Елена Васильевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра фармакологии и клинической
фармакологии с курсом
фармацевтической технологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: yelenadan@mail.ru

Минаева Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра анестезиологии
и реаниматологии, Медицинский
институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: polinanew@mail.ru

Семенов Александр Владимирович

кандидат химических наук, доцент,
кафедра органической химии, Институт
физики и химии, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: salexan@mail.ru

Semenova Elena Vasil'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pharmacology
and clinical pharmacology with a course
of pharmaceutical technology, Medical
Institute, National research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Minaeva Ol'ga Vladimirovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department
of anesthesiology and resuscitation,
Medical Institute, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Semenov Aleksandr Vladimirovich

Candidate of chemical sciences, associate
professor, sub-department of organic
chemistry, Institute of Physics
and Chemistry, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Репина Елена Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра фармакологии и клинической
фармакологии, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68)

E-mail: repina_saransk@mail.ru

Repina Elena Anatol'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pharmacology
and clinical pharmacology with a course
of pharmaceutical technology, Medical
Institute, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Зульфугаров Полад Киримханович

студент, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: poladzulf@mail.ru

Zul'fugarov Polad Kirimkhanovich

Student, National Research
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Сыркина Анастасия Александровна

студент, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия,
г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

E-mail: stasia.26@mail.ru

Syrkina Anastasiya Aleksandrovna

Student, National Research Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

УДК 615.281.9

Влияние ресвератрола и его синтетических аналогов на выживаемость фибробластов L929 / Е. В. Семенова, О. В. Минаева, А. В. Семенов, Е. А. Репина, П. К. Зульфугаров, А. А. Сыркина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 2 (46). – С. 39–49. – DOI 10.21685/2072-3032-2018-2-5