

**Сравнение защитных свойств уролитина А и его производного KIRS152 в цисплатин-индуцированной модели старения фибробластов человека**

**Научный руководитель – Челомбитько Мария Александровна**

*Строчкова Наталия Юрьевна*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: StroNatala@yandex.ru*

Все больше данных указывает на участие дисфункции митохондрий в процессе старения и развитии возрастных патологий. Удаление дисфункциональных митохондрий в процессе митофагии может оказаться перспективным подходом в борьбе со старением. Уролитин А – это метаболит эллаговой кислоты, вызывающий митофагию, при этом не разобщая окислительное фосфорилирование и дыхание митохондрий. Мы предположили, что геропротекторный эффект уролитина А может быть усилен за счёт свойств разобщения. Экспериментально установлено, что добавление радикала алкилового эфира усиливает разобщающие свойства 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты. Целью данной работы стало сравнение защитного эффекта уролитина А и его производного с липофильным радикалом состава C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> – KIRS152 – в модели цисплатин-индуцированного старения фибробластов кожи человека.

Исследование проводилось на нормальных первичных фибробластах от здоровых доноров. Для оценки проявления сенесцентного фенотипа были использованы следующие методы: определение цитотоксичности с помощью резазуринового теста, гистохимическая оценка проявления ассоциированной со старением  $\beta$ -галактозидазы, определение содержания цитокина GDF15 (характеризует секреторный фенотип, ассоциированный со старением) с помощью иммуноферментного анализа и p53 с помощью вестерн-блоттинга, а также оценка индекса старения (ИС) с помощью проточной цитометрии. ИС был рассчитан по следующей формуле:  $ИС = ((nAF - 1) + 5 \times (nD - 1))/2$ , где nAF – нормализованная автофлуоресценция липофусцина, а nD – нормализованный диаметр клетки. Индукция старения фибробластов проводилась по схеме: 24 часа клетки культивировали с добавлением 10 мкМ цисплатина, после промывки клетки культивировали 6 суток с исследуемыми веществами. На 7-е сутки проводили анализ признаков сенесцентного фенотипа.

KIRS152 в концентрации до 100 мкМ оказывает меньший цитотоксический эффект, чем уролитин А, а в диапазоне концентраций от 2 до 25 мкМ дозозависимо снижает ИС. KIRS152 снижает уровень секреции GDF15, максимальный эффект наблюдается в концентрации 2 мкМ. Уролитин А также снижает уровень GDF15, однако в меньшей степени. Как KIRS152, так и уролитин снижают долю  $\beta$ -гал-положительных клеток и уровень экспрессии еще одного маркера старения – p53, при чем эффект KIRS152 более выраженный. Таким образом, KIRS152 обладает лучшими защитными свойствами, чем уролитин А, и является менее токсичным в цисплатин-индуцированной модели старения клеток.