

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОКСИБИОЛА НА ПРОЦЕСС МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПРОДУКТАМИ ФОТООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ БИСРЕТИНОИДА A2E

© 2024 г. А.Е. Донцов*, Н.Л. Аронштам*., М.А. Островский*, **

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Россия

*E-mail: nsakina@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.2023 г.

После доработки 25.01.2024 г.

Принята в печать 07.02.2024 г.

Ранее нами было показано, что гетероароматический антиоксидант оксибиол (N-ацетилцистеинат 6-гидрокси-2-аминобензотиазол) ингибирует процесс фруктозилирования сывороточного альбумина. Цель настоящего исследования — выяснение ингибирующего действия оксибиола в отношении модификации белков продуктами фотодеструкции бисретиноида A2E — основного флуорофора липофусциновых гранул клеток ретиального пигментного эпителия глаза человека. Показано, что водорастворимая фракция, полученная из облученных видимым светом A2E-липосом, в отличие от водорастворимой фракции из необлученных A2E-липосом, существенно модифицировала альбумин уже через сутки инкубации при 37°C. Оксибиол в миллимолярных концентрациях эффективно ингибировал этот процесс. В основе ингибирующего действия оксибиола, вероятно, лежит его антиоксидантная активность и способность к конкурентному взаимодействию с реактивными альдегидами, образующимися в ходе фотоокислительной деструкции A2E-кардиолипиновых липосом. Исследована острая токсичность оксибиола на мышах при внутрибрюшинном введении, определены величины LD_{10} и LD_{50} . Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования оксибиола в фармакологии для предотвращения и лечения заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса в различных областях медицины, в первую очередь в офтальмологии.

Ключевые слова: гетероароматические антиоксиданты, модификация белков, карбонильный стресс, A2E, оксибиол.

DOI: 10.31857/S0006302924020051, EDN: OVGCEH

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении механизмов развития старческих и нейродегенеративных заболеваний сетчатки глаза [1]. В патогенезе этих заболеваний ключевую роль играет карбонильный стресс, развивающийся в результате накопления конечных продуктов гликирования (advanced glycation end products — AGE) и липоксидирования (advanced lipoxidation end products — ALE) [2]. Важное значение в этих процессах имеют активные карбонильные соединения (альдегиды, диальдегиды, кетоны), легко взаимодействующие со свободными аминокгруппами белков, вызывая их модификацию и изменение функциональных характеристик [3–5].

Сокращение: A2E — N-ретинилиден-N-ретинилэтанол-амин.

Накопление конечных продуктов гликирования и последующая активация соответствующих рецепторов к ним [6] вносят существенный вклад в процессы старения и развития многих патологий, в том числе таких распространенных глазных заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация сетчатки, катаракта и диабетическая ретинопатия. Так, например, при диабетической ретинопатии карбонильный стресс приводит к аномальному развитию сосудов сетчатки, утолщению базальной мембраны, потере перицитов и увеличению проницаемости стенок сосудов, что в конечном итоге приводит к ишемии [7]. Важно отметить, что в клетках глаза одним из источников карбонильных соединений являются флуорофоры липофусциновых гранул, интенсивно накапливающиеся в тканях с возрастом или в результате различных патологий [8–11]. Эти

флуорофоры представляют собой побочные продукты фотолиза зрительного пигмента родопсина, образующиеся из полностью-*транс*-ретинала. Наиболее известный из них — бисретиноид N-ретинилиден-N-ретинилэтанолламин (A2E). A2E играет важную роль в патогенезе различных дегенеративных заболеваний сетчатки человека, инициируя воспалительные процессы в клетках ретинального пигментного эпителия глаза [11–13]. Как, было показано, при окислительной деструкции бисретиноида A2E образуются различные диальдегиды, способные модифицировать молекулы белков [8, 11].

Соединения, ингибирующие процесс модификации белков активными карбонилами, могут иметь большое значение для терапевтического вмешательства при болезнях, связанных с развитием окислительного стресса. В медицинской практике широко применяются такие синтетические препараты, как мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этилпиридина хлорид) и мексикор (гидрохлорид и сукцинат 2-этил-6-метил-3-окси-пиридина) [14]. Однако эти препараты оказались недостаточно эффективными в отношении подавления карбонильного стресса. В этой связи важен поиск новых эффективных малотоксичных веществ, способных ингибировать развитие карбонильного стресса. Оксобиол — новый водорастворимый синтетический антиоксидант, как было нами ранее показано [15–18], превосходит мексидол по многим параметрам, в том числе по более высокой антирадикальной и антиоксидантной активности.

В настоящей работе было исследовано действие оксобиола на процесс модификации белков продуктами окислительной деструкции бисретиноида A2E — основного флуорофора липофусциновых гранул клеток ретинального пигментного эпителия глаза человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы синтезированные препараты оксобиола и A2E, а также реагенты и препараты фирмы Sigma-Aldrich (США). Оксобиол был получен путем совместной кристаллизации эквимольных количеств 6-гидрокси-2-аминобензотиазола и N-ацетил-L-цистеина по методике, описанной в работе [19]. Его структурная формула приведена на рис. 1. Бисретиноид A2E был получен из полностью-*транс*-ретинала и этаноламина и очищен по стандартной методике [20]. Чистоту полученного A2E контролировали методом ВЭЖХ на хроматографе фир-

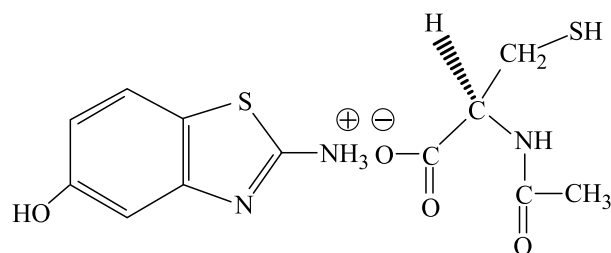


Рис. 1. Структурная формула оксобиола.

мы Knauer (Германия): колонка — Диасфер-110-С18 с обращенной фазой, элюент — ацетонитрил/вода + 0.1% трифторуксусная кислота.

Приготовление A2E-содержащих липосом. A2E-липосомы были приготовлены путем смешивания метанольных растворов A2E (1 мМ) и кардиолипина (1 мг/мл) в равных объемах. Растворитель удаляли на ротационном испарителе, а к образовавшейся пленке добавляли 2–3 мл 0.1 М К-фосфатного буфера, pH 7.4. Смесь тщательно перемешивали на мешалке «Vortex» в течение часа, затем суспензию липосом оставляли в холодильнике на 10–12 ч для лучшей гидратации, после чего еще раз тщательно перемешивали на мешалке. В результате получалась однородная суспензия A2E-содержащих кардиолипидных липосом, устойчивая к осаждению в течение минимум одной недели.

Облучение образцов видимым светом. Облучение образцов проводили синим светом (450 нм) светодиодного источника с энергией облучения 10 мВт/см². Освещение проводили в течение одного-полутора часов в открытом стеклянном бюксе при постоянном перемешивании и комнатной температуре, контролируя объем исходного образца. Объем образца составлял 3–4 мл, расстояние от источника облучения до поверхности образца — 5 см, площадь поверхности образца примерно 2.5 см². Контрольные образцы инкубировали то же самое время в полной темноте. После облучения образцы были центрифугированы при 12000 g в течение 20 мин на центрифуге Allega 64R (Beckman, США). Полученные супернатанты были использованы для модификации белков. В отдельных экспериментах для модификации альбумина использовали не водорастворимые фракции A2E-липосом, а раствор облученного и необлученного A2E в метаноле (рис. 2).

Модификация альбумина водорастворимой фракцией фотоокисленных A2E-кардиолипидных липосом. Процесс модификации сывороточного альбумина водорастворимой фракцией фотоокисленных A2E-липосом проводили в темноте,

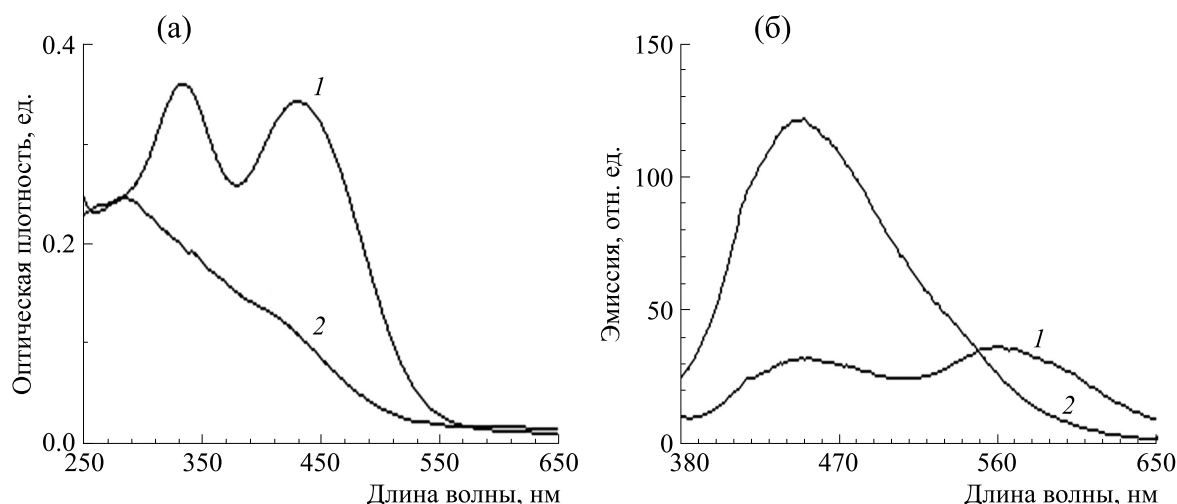


Рис. 2. Облучение А2Е приводит к появлению продуктов, вызывающих модификацию альбумина. (а) – Сравнение спектров поглощения А2Е до (кривая 1) и после (кривая 2) облучения синим светом. (б) – Спектр флуоресценции смеси альбумина и А2Е после инкубирования при 37°C в течение 48 ч: кривая 1 – А2Е в растворе метанола был предварительно инкубирован в течение часа в темноте, после чего добавлен к раствору альбумина в фосфатном буфере (2 мг/мл); кривая 2 – А2Е в метаноле (60 мкМ) был предварительно облучен синим светом в течение часа, после чего добавлен к раствору, содержащему 2 мг/мл альбумина. Оба образца инкубировали при 37°C в течение 48 ч, после чего регистрировали спектр флуоресценции.

при температуре 37°C и постоянном перемешивании в течение 24–96 ч. В наших экспериментах мы использовали альбумин в концентрации до 4 мг/мл, приготовленный в 0.1 М К-фосфатном буфере с pH 7.4. По окончании реакции смесь диализировали, используя целлюлозно-эфирные мембраны для диализа фирмы Spectrum Labs (США), пропускающие молекулы с молекулярной массой менее 3.5 кДа. Диализ проводили против 100-кратного избытка К-фосфатного буферного раствора в течение суток при температуре 6°C для удаления непрореагировавших низкомолекулярных продуктов. Спектры флуоресценции альбумина регистрировали при длине волны возбуждающего света 365 нм. Скорость модификации альбумина рассчитывали по величине его эмиссии при 450 нм за определенный период инкубации. Ингибирующее действие оксибиола оценивали в процентах, сопоставляя скорости модификации альбумина в отсутствии и в присутствии ингибитора за 48 ч инкубации. Спектры флуоресценции образцов измеряли на спектрофлуориметре RF-5301 (Shimadzu, Япония). Спектры поглощения измеряли на спектрофотометре UV-1601PC (Shimadzu, Япония).

Определение острой токсичности оксибиола.

Острая токсичность оксибиола была определена на мышах колонии SHK. Для экспериментов были использованы 50 мышей колонии SHK (самцов с массой тела 20 г) разведения питомника РАМН «Столбовая». Исходный рабочий раствор

оксибиола для инъекций готовили в концентрации 20 мг/мл. Установлено, что предельная растворимость оксибиола в воде без нагревания в течение 10–15 мин составляет 30 г/л или $9 \cdot 10^{-2}$ М. Для определения острой токсичности препарат вводили животным однократно, внутривенно, в диапазоне доз 50–500 мг/кг живого веса животного в направлении возрастания дозы. В диапазоне доз 400–450 мг/кг токсичность оксибиола была исследована более детально с введением препарата в дозах 400, 410, 420, 430, 440, 450 мг/кг каждой отдельной группе животных, состоявшей из шести мышей. Регистрировали гибель и выживаемость мышей после введения препарата. Продолжительность наблюдения за животными составляла один месяц. Определялись следующие параметры острой токсичности оксибиола – доза, летальная для 50% животных (LD_{50}) и доза, вызывающая минимальный эффект гибели животных (LD_{10}). Уровень токсических доз рассчитывали по методу Кербера [21].

Статистическая обработка. Данные представлены как среднее арифметическое из четырех различных измерений $\pm$ стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние оксибиола на модификацию альбумина водорастворимой фракцией фотоокисленных А2Е-липосом. В первой серии экспериментов было по-

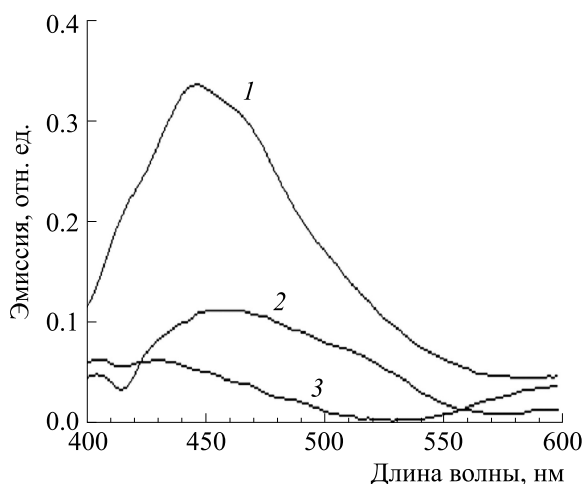


Рис. 3. Ингибирующее действие оксибиола на процесс увеличения флуоресценции альбумина при его инкубации с водорастворимыми продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-липосом. Реакционная среда содержала 2.0 мг/мл сывороточный альбумин человека и 100 мкл водорастворимых продуктов фотоокислительного распада А2Е-липосом. Длина волны возбуждающего света — 365 нм. Кривая 1 — альбумин после инкубации в течение 24 ч при 37°C в присутствии водорастворимых продуктов фотодеградации А2Е-липосом; кривая 2 — контроль (альбумин без добавок); кривая 3 — как кривая 1, но с добавлением 3 мМ оксибиола.

казано, что облучение синим светом раствора А2Е в метаноле приводит к исчезновению его максимумов поглощения как в видимой, так и в ближней УФ-области спектра (рис. 2а, кривые 1 и 2). Продукты, образующиеся в результате фотолиза А2Е, в отличие от исходного необлученного А2Е, вызывают модификацию сывороточного альбумина с образованием флуоресцирующих оснований Шиффа (рис. 2б). Этот процесс, по-видимому, связан с тем, что при фотоокислении А2Е образуются карбонильные продукты, взаимодействующие с аминогруппами белка [11, 22].

Аналогичный эффект образования флуоресцирующих продуктов при модификации альбумина имеют и водорастворимые продукты, образующиеся при фотолизе А2Е-содержащих кардиолипидных липосом (рис. 3, кривая 1).

Однако в присутствии оксибиола процесс модификации белка значительно тормозится. Оксибиол в концентрации 3 мМ практически полностью ингибирует реакцию модификации сывороточного альбумина продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-содержащих липосом (рис. 3, кривая 3). Как видно из рис. 3, инкубация сывороточного альбумина при 37°C в присутствии водорастворимой фракции, полученной из облученных видимым светом А2Е-ли-

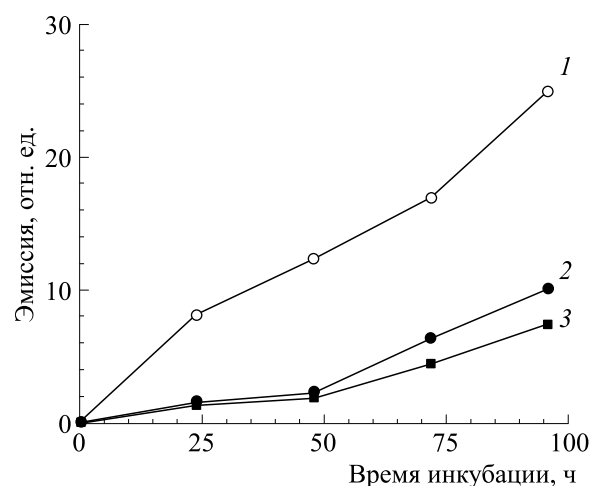


Рис. 4. Влияние оксибиола и аминогуанидина на процесс увеличения флуоресценции альбумина при его инкубации с водорастворимыми продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-липосом. Кривая 1 — контроль в отсутствии ингибиторов, кривая 2 — добавлен 1 мМ оксибиола, кривая 3 — добавлен 1 мМ аминогуанидина. Реакционная среда содержала 2.0 мг/мл альбумина и 50 мкл водорастворимых продуктов деструкции А2Е-липосом. Инкубацию проводили при 37°C при постоянном перемешивании.

посом, в отличие от водорастворимой фракции, полученной из необлученных А2Е-липосом, уже через сутки приводила к значительной модификации белка (рис. 3, кривые 1 и 2). Однако в присутствии 3 мМ оксибиола (рис. 3, кривая 3) процесс модификации полностью тормозился.

Ингибирующее действие оксибиола было сопоставимо с ингибирующей активностью известного антигликирующего агента аминогуанидина [23]. На рис. 4 приведена сравнительная кинетика нарастания флуоресценции альбумина при его инкубации с продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-липосом (кривая 1) в присутствии оксибиола (кривая 2) или аминогуанидина (кривая 3) в равных концентрациях.

Оксибиол в концентрации 1 мМ практически с той же эффективностью, что и аминогуанидин, ингибировал процесс модификации альбумина, причем в наибольшей степени это было выражено в начальные периоды инкубации. В концентрации свыше 4 мМ оксибиол практически полностью препятствовал взаимодействию альбумина с продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-кардиолипидных липосом (рис. 5).

Изучение острой токсичности оксибиола. Важно, что оксибиол в рабочих концентрациях не проявлял сильной токсичности. Острая токсичность оксибиола (LD_{50}) при внутрибрюшинном однократном введении мышам составила

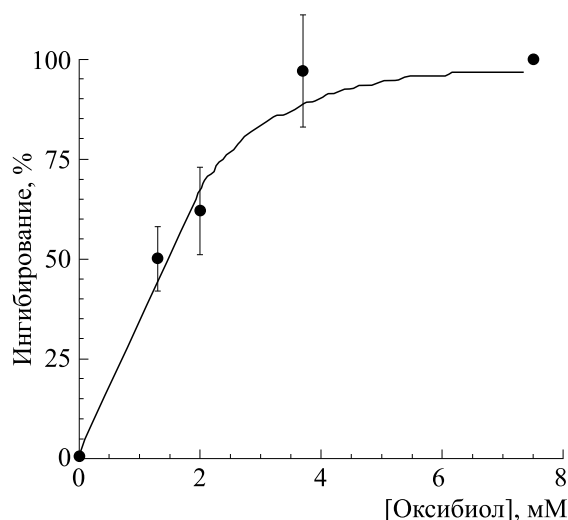


Рис. 5. Зависимость ингибирования процесса накопления флуоресцирующих продуктов в альбумине при его инкубации с водорастворимыми продуктами фотоокислительной деструкции А2Е-липосом от концентрации оксибиола. Время инкубации — 48 ч.

440 мг/кг. Это показывает, что токсичность оксибиола сопоставима с токсичностью широко используемых в практике лекарственных препаратов мексидола (LD_{50} составляет 475 мг/кг [24]) и аспирина (LD_{50} составляет 495 мг/кг [25]). Доза оксибиола, оказывающая минимальный эффект гибели мышей при внутрибрюшинном однократном введении (LD_{10}), составила 410 мг/кг.

Таким образом, по величине острой токсичности оксибиол может быть отнесен к малотоксичным веществам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментов показали достаточно высокую антигликирующую активность оксибиола в отношении модификации сывороточного альбумина водорастворимыми продуктами деструкции А2Е — одного из основных флуорофоров липофусциновых гранул, накапливающихся в клетках ретиального пигментного эпителия глаза с возрастом и при различных патологиях. В условиях наших экспериментов А2Е мог участвовать в фотоиндуцированном окислении кардиолипина с образованием различных продуктов пероксидации таких, например, как малоновый диальдегид. Кроме того, под действием облучения, как мы показали ранее [10, 21], А2Е подвергается деструкции с образованием водорастворимых веществ альдегидной природы. Эти продукты могут формироваться и в клетках ретиального пигментного эпителия под действием света, приводя к развитию различных

патологий. Таким образом, оксибиол, имеющий относительно низкую токсичность, может рассматриваться как исходная субстанция для создания фармакологических средств при лечении целого ряда патологий, в первую очередь офтальмологических, с более широким спектром действия и большей эффективностью, по сравнению с широко применяемым мексидолом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры с животными проводили в соответствии с требованиями Институтской комиссии по этике и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Communities Council Directive (86/609/EEC)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Островский М. А. Молекулярная физиология зрительного пигмента родопсина: актуальные направления. *Рос. физиол. журн. имени И. М. Сеченова*, **106** (4), 401–420 (2020). DOI: 10.31857/S0869813920040056
2. Vistoli G., De Maddis D., Cipak A., Zarkovic N., Carini M., and Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an over-

- view of their mechanisms of formation. *Free Radic. Res.*, **47** (Suppl. 1), 3–27 (2013). DOI: 10.3109/10715762.2013.815348
3. DeGroot J. The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr. Opin. Pharmacol.* **4** (3), 301–305 (2004). DOI: 10.1016/j.coph.2004.01.007
 4. Höhn A., König J., and Grune T. Protein Oxidation in Aging and the Removal of Oxidized Proteins. *J. Proteomics*, **92**, 132–159 (2013). DOI: 10.1016/j.jprot.2013.01.004
 5. Sibbersen C. and Johannsen M. Dicarbonyl derived post-translational modifications: chemistry bridging biology and aging-related disease. *Essays Biochem.* **64** (1), 97–110 (2020). DOI: 10.1042/EBC20190057
 6. Yamagishi S., Nakamura K., Matsui T., Noda Y., and Imaizumi T. Receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel therapeutic target for diabetic vascular complication. *Curr. Pharm. Des.*, **14** (5), 487–495 (2008). DOI: 10.2174/138161208783597416
 7. Kang Q. and Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.*, **37**, 101799 (2020). DOI: 10.1016/j.redox.2020.101799
 8. Sparrow J. R., Gregory-Roberts E., Yamamoto K., Blonska A., Ghosh S. K., Ueda K., and Zhou J. The bisretinoids of retinal pigment epithelium. *Prog. Retin. Eye Res.*, **31** (2), 121–135 (2012). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.12.001
 9. Zhou J., Ueda K., Zhao J., and Sparrow J. R. Correlations between Photodegradation of Bisretinoid Constituents of Retina and Dicarbonyl Adduct Deposition. *J. Biol. Chem.*, **290** (45), 27215–27227 (2015). DOI: 10.1074/jbc.M115.680363
 10. Feldman T. B., Dontsov A. E., Yakovleva M. A., and Ostrovsky M. A. Photobiology of lipofuscin granules in the retinal pigment epithelium cells of the eye: norm, pathology, age. *Biophys. Rev.*, **14** (4), 1051–1065 (2022). DOI: 10.1007/s12551-022-00989-9
 11. Dontsov A., Yakovleva M., Trofimova N., Sakina N., Gulin A., Aybush A., Gostev F., Vasin A., Feldman T., and Ostrovsky M. Water-soluble products of photooxidative destruction of the bisretinoid A2E cause proteins modification in the dark. *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (3), 1534 (2022). DOI: 10.3390/ijms23031534
 12. Parmar V. M., Parmar T., Arai E., Perusek L., and Mada A. A2E-associated cell death and inflammation in retinal pigmented epithelial cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res.*, **27**, 95–104 (2018). doi: 10.1016/j.scr.2018.01.014
 13. Zhang D., Mihai D. M., and Washington I. Vitamin A cycle byproducts explain retinal damage and molecular changes thought to initiate retinal degeneration. *Biol. Open.*, **10** (11), bio058600 (2021). DOI: 10.1242/bio.058600
 14. Смирнов Л. Д. *Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты* (Химия, М., 2005).
 15. Сакина Н. Л., Голубков А. М., Смирнов Л. Д., Островский М. А. и Донцов А. Е. Исследование фото-защитных свойств нового класса гетероароматических антиоксидантов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **147** (2), 152–154 (2009).
 16. Smirnov L. D., Kuznetsov Y. V., Proskuryakov S. Y., Skvortsov V. G., Nosko T. N., and Dontsov A. E. Antiradical and NO-Inhibiting activities of β -hydroxy(ethoxy) derivatives of nitrous heterocycles. *Biophysics*, **56**, 276–280 (2011). DOI: 10.1134/S000635091102028X
 17. Dontsov A. E., Koromyslova A. D., Kuznetsov Yu. V., Sakina N. L., and Ostrovsky M. A. Antiradical and photoprotective activity of oxibiol – a novel water-soluble heteroaromatic antioxidant, *Russ. Chem. Bull.*, **63**, 1159–1163 (2014). DOI: 10.1007/s11172-014-0565-z
 18. Dontsov A. E., Sakina N. L., Kuznetsov Y. V., and Ostrovsky M. A. Antioxidant and antiglycation properties of 6-hydroxy-2-aminobenzothiazole N-acetylcysteinate. *Russ. J. Phys. Chem. B*, **13**, 947–950 (2019). DOI: 10.1134/S1990793119060174
 19. Донцов А. Е., Сакина Н. Л., Коромыслова А. Д., Кузнецов Ю. В. и Островский М. А. *Средство, обладающее антиоксидантным, фотопротекторным и геропротекторным действием, и способ его получения*. Патент РФ № 2458714 (2012).
 20. Parish C. A., Hashimoto M., Nakanishi K., Dillon J., and Sparrow J. Isolation and one-step preparation of A2E and iso-A2E, fluorophores from human retinal pigment epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Dec 8; **95** (25), 14609–14613 (1998). DOI: 10.1073/pnas.95.25.14609
 21. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств, утвержденные МинЗдравом РФ 29.12.1997г. *Ведомости Фармакоп. Комитета*, **1**, 27–32 (1998).
 22. Яковлева М. А., Васин А. А., Донцов А. Е., Гулин А. А., Айбуш А. В., Фельдман Т. Б. и Островский М. А. Физико-химический анализ продуктов фотодеструкции бисретиноида А2Е // Науч.-техн. ведомости СПбГПУ. Физ.-мат. науки. **15** (3.2), 285–290 (2022). DOI: 10.18721
 23. Thornalley P. J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation end-products. *Arch. Biochem. Biophys.*, **419** (1), 31–40 (2003). DOI: 10.1016/j.abb.2003.08.013
 24. Воронина Т. А.. Интернет-ресурс: mexidol.ru/extra/file/voronina.pdf
 25. Колла В. Э. и Сыропятов Б. Я. *Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных* (Медицина, М., 1998).

Inhibitory Effect of Oxibiol on the Process of Protein Modification by Water-Soluble Products of Photo-Oxidative Destruction of Bisretinoid A2E

A.E. Dontsov*, N.L. Aronshtam*, and M.A. Ostrovsky*, **

**N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia*

***M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

It has previously been shown that heteroaromatic antioxidant oxibiol (N-acetylcysteinate 6-hydroxy-2-aminobenzothiazole) inhibits the process of fructosylation of serum albumin. The aim of this study is to elucidate the inhibitory effect of oxibiol on modification of proteins by photodegradation products of bisretinoid A2E, the main fluorophore of lipofuscin granules in retinal pigment epithelial cells of the human eye. It was shown that unlike a water-soluble fraction from non-irradiated A2E-liposomes, a water-soluble fraction formed after irradiation of A2E-liposomes with visible light significantly modified albumin in a day after incubation at 37°C. Oxibiol in millimolar concentrations effectively inhibited this process. The inhibitory effect of oxibiol could be attributed to its antioxidant activity and the ability to compete with reactive aldehydes formed during the photooxidative degradation of A2E-cardiolipin liposomes. The acute toxicity of oxibiol in mice after intraperitoneal injection was studied, the values of LD_{10} and LD_{50} were determined. The results obtained demonstrate that oxibiol can be used in pharmacology for preventing and curing diseases associated with the development of oxidative stress in various fields of medicine, primarily in ophthalmology.

Keywords: heteroaromatic antioxidants, modification of proteins, carbonyl stress, A2E, oxibiol