

Влияние нативного и наномодифицированных препаратов ДГЭА на чувствительность трансформированных клеток человека к цитостатику мелфалану

Шмарин Василий Викторович

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: stary.kaschka@gmail.com

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его метаболит ДГЭА-сульфат - основные стероидные гормоны крови, продуцируемые в сетчатой зоне коры надпочечников, гонадах и головном мозге. ДГЭА является предшественником половых гормонов, улучшает когнитивные функции головного мозга, является мощным иммуномодулятором, а также имеет множество других биологических функций. Экспериментальные данные позволяют предположить наличие защитных эффектов ДГЭА при ожирении, диабете, онкологических заболеваниях, и других патологических состояниях. Однако до настоящего времени препараты ДГЭА почти не представлены на фармакологическом рынке. Одной из возможных причин неудовлетворительных результатов клинических испытаний препаратов ДГЭА является их низкая биодоступность. ДГЭА плохо растворим в воде, а использование масляных растворов требует применения очень высоких доз, значительно снижая рентабельность препаратов и вызывая серьезные осложнения. В организме биодоступность ДГЭА обеспечивается системой транспортных белков, искусственное моделирование которой не представляется возможным. Наноструктурирование стероидных объектов методом криомодификации позволяет рассчитывать на получение образцов, растворимость которых будет достаточной для создания лекарственной формы. Характеристика препаратов ДГЭА представлена в таблице 1.

Цель исследования: сравнить биологическую активность нативной и нано-модифицированной форм ДГЭА в отношении трансформированных клеток человека.

Материалы и методы: Исследование проводилось на клеточных линиях U-87 (глиобластома) и MCF-7 (аденокарцинома молочной железы). Было исследовано влияние препаратов ДГЭА на чувствительность опухолевых клеток к цитостатику мелфалану. Препараты ДГЭА вносили в клеточную культуру одновременно с цитостатиком; инкубация длилась 24 часа. Количество жизнеспособных клеток оценивалось с помощью МТТ-теста.

Результаты: Интактные клетки линии U-87 были более резистентны к цитотоксическому эффекту мелфалана, чем клетки линии MCF-7 (IC₅₀ 350,2 vs 287,4 мкг/мл; Рис 1.). Культивирование клеток MCF-7 в присутствии препаратов ДГЭА повышало их резистентность к цитотоксическому эффекту мелфалана (IC₅₀ 307,1 и 786,9 мкг/мл, соответственно). Нативный и наномодифицированные препараты ДГЭА не влияли на чувствительность клеток U-87 к мелфалану (IC₅₀ 326 и 387,6 мкг/мл, соответственно). Протективный эффект нано-ДГЭА в отношении клеток MCF-7 может быть обусловлен активацией эстрогеновых рецепторов, способных повышать пролиферативный ответ клеток и обеспечивающих более высокую выживаемость клеточной культуры. Поскольку клетки линии U-87 являются менее изученными, чем MCF-7, и задачей данного исследования не являлось исследование механизмов действия препаратов ДГЭА, аргументированное обоснование причин различий биологических эффектов препаратов ДГЭА не представляется возможным.

Работа поддержана грантом фонда содействия инновациям (Договор №4249ГС1/70455 от 29.10.2021)

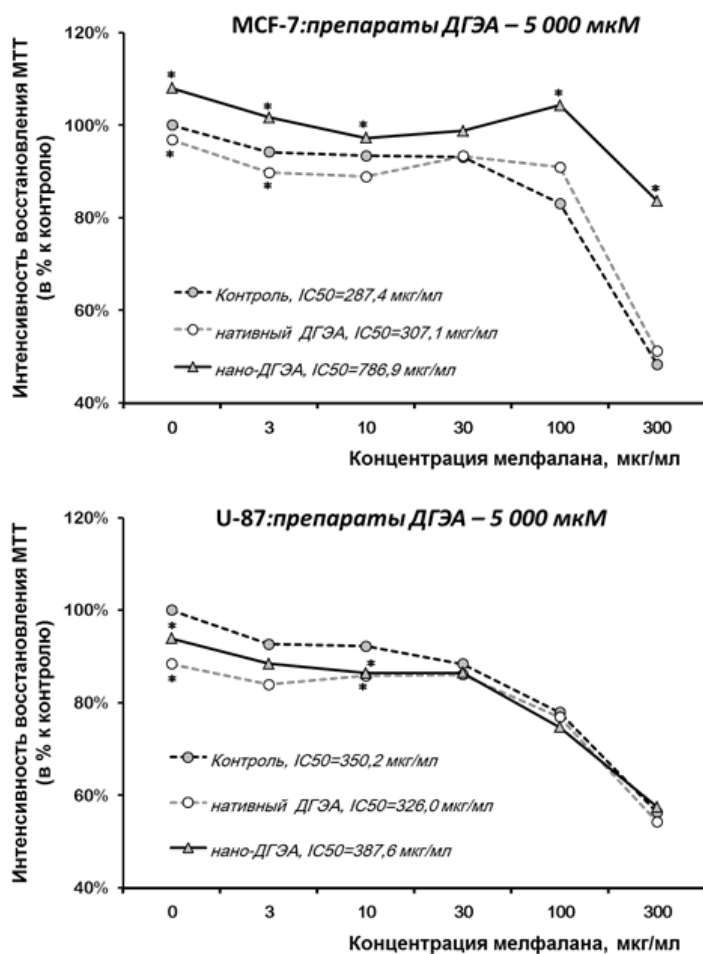
Работа выполнена в ФГБНУ «МГНЦ», Москва

Источники и литература

- 1) Prough RA et al. J Mol Endocrinol. 2016; 56(3):R139-55. doi: 10.1530/JME-16-0013.
- 2) Schwartz AG. Aging Dis. 2022; 13(2):423-432. doi: 10.14336/AD.2021.0913.

Иллюстрации

Рисунок 1. Влияние препаратов ДГЭА на чувствительность клеток линий MCF-7 и U-87 к цитотоксическому эффекту мелфалана



Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой интактного контроля (критерий U Манна-Уитни). Результаты представлены в виде медиан.

Рис. : Рисунок 1. Влияние препаратов ДГЭА на чувствительность клеток линий MCF-7 и U-87 к цитотоксическому эффекту мелфалана

Таблица 1. Характеристика препаратов ДГЭА

	Фазовый состав	Средний размер частиц, нм
Нативный ДГЭА	F I – 100%	~ 10-40 мкм
Нано-ДГЭА	F VII – 80,6%; F VIII –16,9%; F III-2,4%	~ 110 нм

Рис. : Характеристика препаратов ДГЭА