Список литературы

1. Huang E, Maldonado AQ, Kjellman C, Jordan SC. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. Am J Transplant. 2022 Mar;22(3):691-697. doi: 10.1111/ajt.16828. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34467625; PMCID: PMC9293130. Perrelli L, Calisti A, Pintus C, D'Errico G. Management of pelvi-ureteric junction obstruction in the first six months of life. Z Kinderchir. 1985 Jun;40(3):158-62. doi: 10.1055/s-2008-1059736. PMID: 3898644.
2. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, Eriksson BM, Winstedt L, Järnum S, Stenberg Y, Robertson AK, Mosén K, Björck L, Bäckman L, Larsson E, Wood K, Tufveson G, Kjellman C. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. Am J Transplant. 2018 Nov;18(11):2752-2762. doi: 10.1111/ajt.14733. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29561066; PMCID: PMC6221156.Миноварходжаева Алина Алиджановна (2024). Этиология и патогенез гидронефроза: клинические аспекты и современные решения. Биология и интегративная медицина, (6 (71)), 184-194. doi: 10.24412/cl-34438-2024-671-184-194.
3. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, Gelb BE, Benstein JA, Dagher NN, Wu M, Montgomery RA. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. Ann Surg. 2018 Sep;268(3):488-496. doi: 10.1097/SLA.0000000000002924. PMID: 30004918.
4. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med. 2017 Oct 26;377(17):1693-4. doi: 10.1056/NEJMc1711335. PMID: 29083132.
5. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, Vo AA, Runström A, Laxmyr L, Sjöholm K, Schiött Å, Sonesson E, Wood K, Winstedt L, Kjellman C, Montgomery RA. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). Transplantation. 2021 Aug 1;105(8):1808-1817. doi: 10.1097/TP.0000000000003496. PMID: 33093408; PMCID: PMC8294837.
6. Huang E, Maldonado AQ, Kjellman C, Jordan SC. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. Am J Transplant. 2022 Mar;22(3):691-697. doi: 10.1111/ajt.16828. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34467625; PMCID: PMC9293130.
7. Lonze BE. A review of imlifidase in solid organ transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2021 Feb;21(2):135-143. doi: 10.1080/14712598.2021.1850685. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33180664.

Изучение антипролиферативных эффектов глицирризиновой и глицирретовой кислот в культуре опухолевых клеток

Данилова И.М.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова

Научный руководитель – д.м.н., профессор Павлова С.И.

В 2023 году наиболее распространенным злокачественным новообразованием в России среди женщин был рак молочной железы (22,5%), а у мужчин – рак предстательной железы (19,1%). В связи с тем, что существующие на данный момент химиотерапевтические методы лечения злокачественных новообразований обладают рядом недостатков, представляет собой большую актуальность поиск и разработка новых лекарственных веществ, обладающих противоопухолевой активностью. В научной литературе имеются сведения о противоопухолевых свойствах тритерпеноидов корня солодки – глицирризиновой кислоты и ее метаболита глицирретовой кислоты. Целью настоящей статьи явилось исследование антипролиферативных свойств глицирризиновой и глицирретовой кислот в культуре человеческих опухолевых клеток HeLa, PC-3, MCF-7. Противоопухолевая активность оценивалась с помощью МТТ-теста с экспозицией клеток с данными веществами в течение 72 ч. В результате исследования глицирретовая кислота показала дозозависимую ростингибирующую активность в отношении клеток рака предстательной железы и рака молочной железы в диапазонах концентраций 1-100 мкг/мл и 0,1-100 мкг/мл соответственно, а также антипролиферативный эффект в отношении линии клеток аденокарциномы шейки матки только в концентрации 100 мкг/мл.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота; глицирретовая кислота; тритерпеноиды; антипролиферативная активность; онкология; противоопухолевые препараты; опухолевые клетки; HeLa; PC-3; MCF-7

Заболеваемость злокачественными новообразованиями и связанная с ними смертность – актуальная проблема для здравоохранения во всем мире. Онкологические заболевания являются второй ведущей причиной смертности, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы. Ежегодно заболеваемость злокачественными новообразованиями растет, например, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость онкологией за последние 10 лет выросла на 33% [1]. В России в 2023 году наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин был рак молочной железы (22,5%), а у мужчин – рак предстательной железы (19,1%) [2]. В связи с тем, что существующие на данный момент химиотерапевтические методы лечения злокачественных новообразований обладают рядом недостатков, начиная от тяжелых побочных эффектов неселективных цитостатиков и заканчивая высокой стоимостью таргетных препаратов, представляет собой большую актуальность поиск и разработка новых лекарственных веществ, обладающих противоопухолевой активностью.

Глицирризиновая кислота (ГК) – тритерпеновый сапонин корня солодки, метаболитами которой являются глицирретовая кислота (ГТ) и глюкуроновая кислота. В клинической практике ГК используется в качестве лекарственного препарата для лечения вирусных и токсических заболеваний печени, а ее метаболит, ГТ, в качестве противовоспалительного средства. При этом в научной литературе имеются сведения о противоопухолевых свойствах ГК [3] и ее способности снижать токсичность некоторых цитостатиков [4]. Также есть сведения о противоопухолевой активности и ГТ [5]. Поэтому представляет собой интерес исследование прямых антипролиферативных свойств ГК и ГТ в культуре опухолевых клеток.

Цель работы – исследование антипролиферативных свойств ГК и ГТ в культуре человеческих опухолевых клеток in vitro.

Материалы и методы исследования. Антипролиферативные эффекты ГК исследовали в концентрациях 0,2-200 мкг/мл, ГТ – 0,1-100 мкг/мл. Эксперименты проводились на человеческих опухолевых линиях эпителиального происхождения: HeLa (аденокарцинома шейки матки), PC-3 (рак предстательной железы), MCF-7 (рак молочной железы).

Опухолевые клетки культивировали в питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10% телячьей сыворотки, глутамина и антибактериальных препаратов (пенициллина и стрептомицина по 100 Ед/мл). Пассировали клетки с помощью раствора трипсина (0,25%)-ЭДТА.

Оценка противоопухолевой активности ГК и ГТ проводилась с помощью МТТ-теста. Для этого опухолевые клетки высевали в концентрации 104 клеток в 200 мкл суспензии на лунку, через 24 ч вносили ГК и ГТ в различных концентрациях и культивировали клетки в присутствии ГК и ГТ в течение 72 ч. За 4 ч до окончания инкубации добавляли 20 мкл раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида) в концентрации 5 мг/мл. Оценивали жизнеспособность клеток после замены среды в лунках на 100 мкл ДМСО с помощью измерения оптической плотности на планшетном фотометре при длине волны 492 нм.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета анализа данных программного обеспечения Microsoft Excel. Данные подчинялись нормальному распределению. Подсчитывали среднюю арифметическую (М) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Для сравнительной оценки групп использовали t-критерий Стьюдента, разницу считали достоверно значимой при $p<0,05$.

Результаты исследования. Антипролиферативная активность ГК и ГТ определялась in vitro в отношении опухолевых линий HeLa, PC-3 и MCF-7. Жизнеспособность клеток после 72 ч экспозиции опухолевых линий с различными концентрациями ГК и ГТ подсчитывалась в процентах к контрольным значениям. При этом жизнеспособность контрольных клеток, не обработанных ГК и ГТ, принималась за 100%.

ГК в дозах 0,2-200 мкг/мл не показала достоверного подавления пролиферации опухолевых линий HeLa, PC-3 и MCF-7 (рис. 1-3).

Антипролиферативный ростингибирующий эффект ГТ проявлялся в разной степени в зависимости от вида опухолевых линий и концентрации препарата. При концентрации 100 мкг/мл отмечался выраженный противоопухолевый эффект в отношении опухолевых линии HeLa (рис. 1), который проявлялся в снижении доли жизнеспособных клеток на 45,5% по сравнению с контролем. При этом антипролиферативный эффект ГТ в отношении данной линии опухолевых клеток не наблюдался в диапазоне концентраций 0,1-10 мкг/мл.

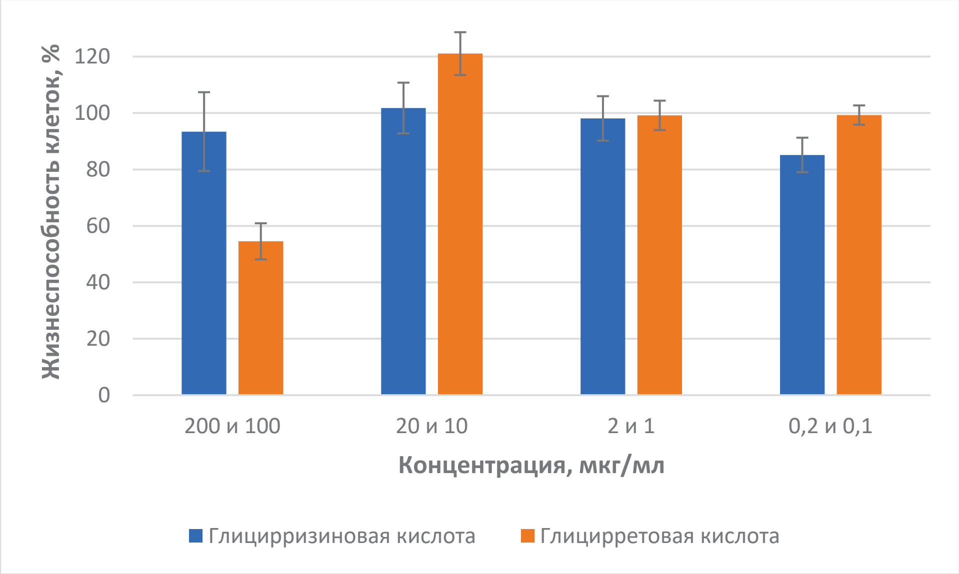

Рис. 1. Влияние глицирризиновой и глицирретовой кислот на жизнеспособность клеток опухолевой линии HeLa

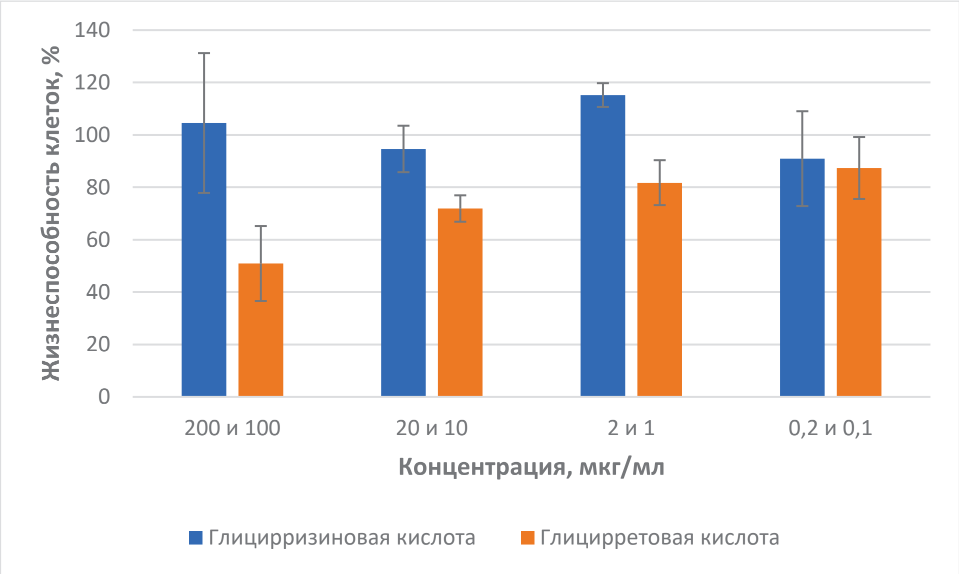

Рис. 2. Влияние глицирризиновой и глицирретовой кислот на жизнеспособность клеток опухолевой линии PC-3

Исследование противоопухолевой активности ГТ в отношении опухолевой линии PC-3 (рис. 2) показало дозозависимое подавление пролиферации клеток в концентрациях 1-100 мкг/мл на 18%, 28% и 49% соответственно.

Результаты исследований в отношении опухолевой линии MCF-7 продемонстрировали дозозависимую антипролиферативную активность ГТ в диапазоне концентраций 0,1-100 мкг/мл. ГТ снижала долю жизнеспособных клеток на 9% при концентрации 0,1 мкг/мл, на 16% - при концентрациях 1 и 10 мкг/мл, на 43% - при 100 мкг/мл по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные данные о способности ГТ проявлять антипролиферативную активность могут свидетельствовать о потенциальной возможности использования ГТ в клинической практике в терапии онкологических заболеваний, однако это требует дальнейших исследований.

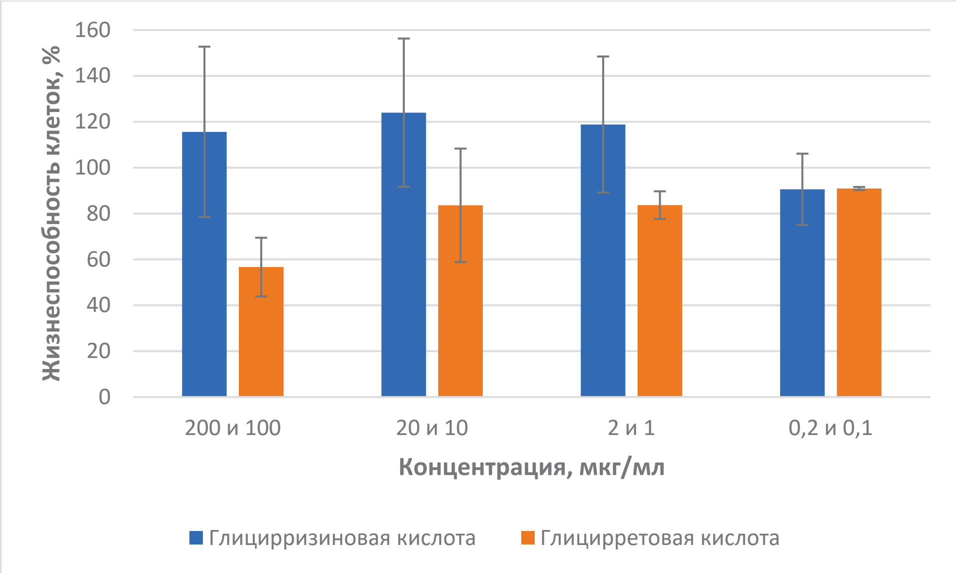

Рис. 3. Влияние глицирризиновой и глицирретовой кислот на жизнеспособность клеток опухолевой линии MCF-7

Заключение. 1. В отношении линии клеток аденокарциномы шейки матки глицирретовая кислота оказывала антипролиферативный эффект только в концентрации 100 мкг/мл.

2. Глицирретовая кислота обладала дозозависимой ростингибирующей активностью в отношении клеток рака предстательной железы и рака молочной железы в диапазонах концентраций 1-100 мкг/мл и 0,1-100 мкг/мл соответственно.

3. Глицирризиновая кислота in vitro не обладала антипролиферативными эффектами в отношении клеточных линий HeLa, PC-3, MCF-7.

Список литературы

1. Вахидова, К. Р. Онкология - основная проблема всего человечества. Изучение и исследование уже существующих методов лечения злокачественных опухолей / К. Р. Вахидова // Мировая и российская наука: области развития и инноваций : Сборник научных статей. Том Ч. V. – Москва : Издательство "Перо", 2021. – С. 15-19. – EDN WTHATP.

2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.

3. Juin SK, Ghosh S, Majumdar S. Glycyrrhizic acid facilitates anti-tumor immunity by attenuating Tregs and MDSCs: An immunotherapeutic approach. Int Immunopharmacol. 2020 Nov;88:106932. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106932. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32890791.

4. Klein I, Isensee J, Wiesen MHJ, Imhof T, Wassermann MK, Müller C, Hucho T, Koch M, Lehmann HC. Glycyrrhizic Acid Prevents Paclitaxel-Induced Neuropathy via Inhibition of OATP-Mediated Neuronal Uptake. Cells. 2023 Apr 25;12(9):1249. doi: 10.3390/cells12091249. PMID: 37174648; PMCID: PMC10177491.

5. Cheng Y, Zhong X, Nie X, Gu H, Wu X, Li R, Wu Y, Lv K, Leung GP, Fu C, Lee SM, Zhang J, Li J. Glycyrrhetinic acid suppresses breast cancer metastasis by inhibiting M2-like macrophage polarization via activating JNK1/2 signaling. Phytomedicine. 2023 Jun;114:154757. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154757. Epub 2023 Mar 12. PMID: 37011418.