

На графиках можно наблюдать высокое значение коэффициента аппроксимации при применении ОМК на основе наночастиц селена, что свидетельствует о наличии статистически значимого влияния данного вещества на жизнеспособность исследуемых организмов, однако, если на рост культур *E. coli* и *S. aureus* ОМК оказал ингибирующий эффект, то на дикорастущие штаммы было оказано индуцирующее влияние. В случае соли селена статистически значимого эффекта выявлено не было.

Выводы. В ходе данного исследования были оценены антибактериальные свойства ОМК на основе наночастиц селена и выполнена сравнительная характеристика их действия и действия селена в виде соли. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в ингибировании размножения и жизнедеятельности микроорганизмов *S. aureus* и *E. coli*, однако, был неэффективен против диких культур грамположительных и грамотрицательных бактерий. Селенит натрия не продемонстрировал значимого эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bisht N., Phaswal P., Khanna P. K. Selenium nanoparticles: a review on synthesis and biomedical applications // Mater. Adv. – 2022. – Vol. 3. – P. 1415-1431.
2. Investigation of Antifungal and Antibacterial Effects of Fabric Padded with Highly Stable Selenium Nanoparticles / J. Yip [et al.] // Applied Polymer science. – 2014. – Vol. 131.

ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ ПРОИЗВОДНОГО НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

*Терпинская Т.И.¹, Янченко Т.Л.¹, Рубинская М.А.¹,
Полукошко Е.Ф.¹, Пивень Ю.А.²*

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси;

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

Актуальность. Бетулиновая кислота – вещество природного происхождения, обладающее плеiotропным биологическим действием. Противоопухолевые свойства бетулиновой кислоты, а также ее синтетических аналогов и структурно-сходных природных соединений являются предметом изучения [1]. Среди задач исследователей – выявление соединений, применение которых в комплексе с бетулиновой кислотой обеспечит усиление противоопухолевого эффекта.

Одним из таких соединений может выступать метформин – хорошо известное сахароснижающее средство, проявляющее также противоопухолевую активность [5]. Оба вещества – бетулиновая кислота и метформин – оказывают свое действие прежде всего посредством влияния на физиологические функции

клетки, не проявляя высокой токсичности и выраженных побочных эффектов, свойственных подавляющему большинству химиопрепаратов. Это обусловило наш интерес к изучению противоопухолевого эффекта при отдельном и совместном применении этих соединений.

Цель работы – исследовать влияние отдельного и совместного применения метформина и бетулиновой кислоты или ее производного на рост опухолевых клеток *in vitro*.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на клетках глиомы С6 (глиома, крыса), Hela (рак шейки матки человека), A549 (рак легкого человека).

Клетки высевали в среде DMEM (Sigma) с 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиками (пенициллин, стрептомицин, амфотерицин) в лунки 96-луночных культуральных планшетов, помещали в CO₂-инкубатор при 37 °С. Спустя 24 ч вносили метформин (BLD Pharmatech GmbH), бетулиновую кислоту (Glentham Life Sciences), производное бетулиновой кислоты (бетулиновая кислота, модифицированная 3,6-диоксаоктандиамином-1,8, синтез произведен в Институте биоорганической химии НАН Беларуси). Через 48 ч оценивали ингибирующий эффект препаратов на клетки с помощью МТТ-теста с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида (MTT, Glentham Life Sciences). Достоверность различий между сериями определяли согласно тесту Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Эксперименты показали, что бетулиновая кислота в концентрации 60 мкМ ингибировала клеточный рост в 1,5 раза, производное бетулиновой кислоты в концентрации 4 мкМ – в 1,2 раза. Метформин в концентрации 2,5 – 20 мМ дозозависимо подавлял рост клеток глиомы С6 в 1,1 – 2,1 раза и усиливал действие бетулиновой кислоты в 1,1 - 1,4 раза, а ее производного – в 1,5 – 4,2 раза. При всех концентрациях метформина наблюдали усиление его ингибирующего действия в присутствии бетулиновой кислоты или ее производного. На рисунке 1 представлены результаты эксперимента на клетках глиомы С6 с использованием метформина и производного бетулиновой кислоты.

При увеличении концентрации производного бетулиновой кислоты до 8 мкМ наблюдали усиление его ингибирующего действия (подавление клеточного роста в 2,7 раза), метформин в концентрации 10 и 20 мМ усиливал эффект производного бетулиновой кислоты более чем в 10 раз. При уменьшении концентрации производного бетулиновой кислоты до 2 мкМ подавления клеточного роста и усиливающего действия метформина не выявлено.

В опытах с клетками A549 и Hela также выявлено дозозависимое подавление клеточного роста в присутствии 2,5 – 20 мМ метформина в 1,2 – 2,4 раза. Производное бетулиновой кислоты в концентрации 4 и 8 мкМ вызвало ингибирование роста клеток A549 в 1,4 раза и 2,6 раза, клеток Hela – в 1,7 и 2,8 раза. Метформин усилил эффект производного бетулиновой кислоты в 1,2 – 37,4 раза, выраженность эффекта зависела от дозы препаратов и типа клеток.

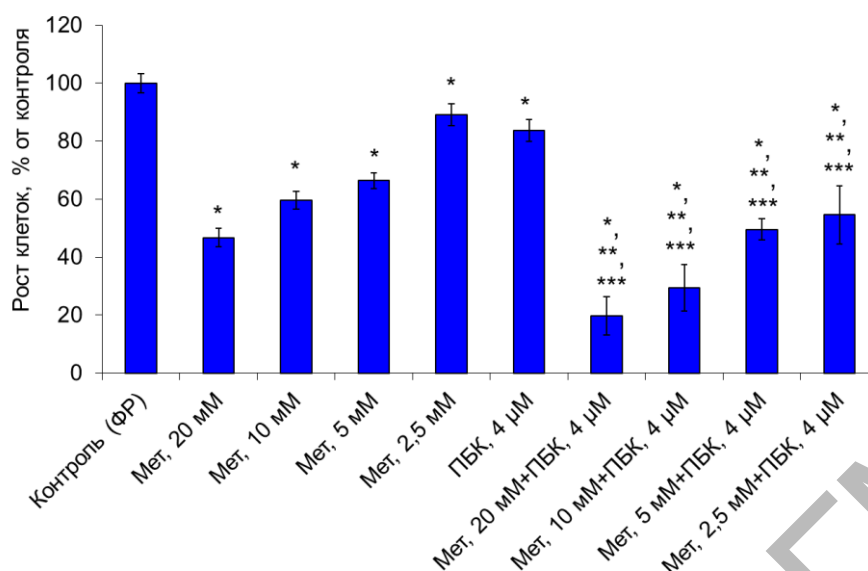


Рисунок 1 – Эффект метформина (Мет) и производного бетулиновой кислоты (ПБК, 4 мМ) на рост клеток глиомы С6; МТТ-тест, n = 8. * $P < 0,05$ при сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ при сравнении с метформином; * $p < 0,05$ при сравнении с производным бетулиновой кислоты**

Таким образом, метформин, бетулиновая кислота, а в еще большей степени – ее производное дозозависимо подавляли рост опухолевых клеток. При сочетанном применении метформина и бетулиновой кислоты или ее производного наблюдалось усиление эффекта по сравнению с эффектом их отдельного применения.

Согласно данным литературы, противоопухолевая активность бетулиновой кислоты и ее производных может быть связана главным образом с индукцией апоптоза через подавление экспрессии киназы АКТ1 [4], с супрессией ядерного фактора кВ [1], с ингибированием гликолиза и опосредованной жирными кислотами продукции пирувата и лактата [3], с активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и ингибированием мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [2], хотя последнее выявляется не всегда [4].

Прямое ингибирующее действие метформина на опухолевые клетки, как полагают, реализуется через активацию АМФК, ингибирование mTOR и комплекса I митохондриальной дыхательной цепи, снижение энергетического статуса клетки, модуляцию рецептора аденозина A1 (ADORA), снижение уровня инсулина/инсулиновых факторов роста [5].

Исходя из этого, можно предположить, что по крайней мере некоторые пути реализации противоопухолевого действия бетулиновой кислоты и метформина имеют общие элементы, что может обуславливать аддитивный эффект при комбинировании этих соединений. Вместе с тем, эти вещества также имеют отличия в спектре своих молекулярных мишеней, что может обеспечить усиление синергизма при их совместном применении.

Выводы. Метформин, бетулиновая кислота и ее производное подавляют рост опухолевых клеток. При комбинированном применении метформина с

бетулиновой кислотой или ее производным наблюдается усиление противоопухолевого действия – ингибирующий эффект при совместном применении препаратов выше, чем при их использовании по отдельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betulinic Acid for Glioblastoma Treatment: Reality, Challenges and Perspectives / Fernandes S. [et al] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 4. – P. 2108.
2. Betulinic acid induces autophagy-dependent apoptosis via Bmi-1/ROS/AMPK-mTOR-ULK1 axis in human bladder cancer cells / Zhang Y. [et al] // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 3, № 17. – P. 21251–21267.
3. Effects and mechanisms of fatty acid metabolism-mediated glycolysis regulated by betulinic acid-loaded nanoliposomes in colorectal cancer / Wang G. [et al] // Oncol Rep. – 2020. – Vol. 44, № 6. – P. 2595–2609.
4. Effects of betulinic acid on AKT/mTOR pathway in renal cell carcinoma / Ataş M. N. [et al] // Turk J Urol. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 58–63.
5. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy / Ugwueze C. V. [et al] // Anal Cell Pathol (Amst). – 2020. – Vol. 2020:7180923. Mode of access: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7201450/>. – Date of access: 16.03.2025.

ВЛИЯНИЕ СОЛЮБИЛИЗАТОРОВ НА РАСТВОРИМОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛАМИДОВ ПАЛЬМИТИНОВОЙ И СТЕАРИНОВОЙ КИСЛОТ

Терпинская Т.И.¹, Михальчук А.Л.²

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси;

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

Актуальность. При исследовании *in vitro* противоопухолевой активности этаноламидов жирных кислот (ЭАЖК) ранее нами было показано, что соединения, включающие остатки длинноцепочечных жирных кислот, обладают выраженным противоопухолевым действием [1, 3]. Вместе с тем, для этих ЭАЖК характерна слабая растворимость в воде, что затрудняет их применение в качестве противоопухолевых препаратов.

Одним из способов усиления биологической эффективности малорастворимых ЭАЖК может стать их солюбилизация. Для этого могут быть использованы соединения, являющиеся аналогами естественных метаболитов ЭАЖК в организме – этаноламмонийные соли жирных кислот. Последние, по существу, являются ионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВами). Введение этаноламмонийных солей жирных кислот в препараты ЭАЖК может стать эффективным и биологически безопасным способом усиления их противоопухолевого действия.

Целью данной работы явилось исследование влияния этаноламмонийных солей жирных кислот на растворимость/солюбилизруемость и ингибирующий