

с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения академика Ю.М. Островского, 26 июня 2025 г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.), С. В. Лелевич, А. Г. Веницкая. – Гродно: ГрГМУ, 2025. – С. 294–297.

РОЛЬ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Терпинская Т.И.

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Этаноламиды жирных кислот – широко распространенные в живых организмах вещества, обладающие плеiotропными биологическими эффектами, в том числе противоопухолевой активностью [1]. В то же время механизмы действия этих соединений на рост опухолевых клеток мало изучены.

Известно, что биологическое действие, в первую очередь, противовоспалительное, наиболее изученного представителя ряда этаноламидов жирных кислот – пальмитоилэтаноламида (ПЭА), может быть опосредовано рецепторами, которые участвуют в реализации эффектов каннабиноидов. Это каннабиноидные рецепторы (Cannabinoid receptors – CBs) CB1 и CB2, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – PPARs) α и γ , а также G-белок связанные рецепторы (G protein-coupled receptors – GPRs) GPR18 и GPR55 [1].

Исходя из этого, данные рецепторы можно рассматривать в качестве структур, которые, возможно, опосредуют противоопухолевые эффекты этаноламидов жирных кислот.

Цель данной работы – исследовать роль рецепторов CB1, CB2, PPAR α , PPAR γ , GPR18 и GPR55 в противоопухолевом эффекте этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислоты.

Для этого изучали влияние ингибиторов указанных рецепторов на противоопухолевое действие этаноламидов жирных кислот.

Материалы и методы. Реактивы: AM 251 (MedChemExpress), AM 630 (Cayman), GW 6471 (MedChemExpress), GW9662 (MedChemExpress), PSB CB5 (MedChemExpress), C39-219 (BLDPharm), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (MTT, Glentham Life Sciences). ПЭА и стеароилэтаноламид (СЭА), синтезированные по методу, описанному в [1], предоставлены Институтом биоорганической химии в рамках проекта БРФФИ M24-038.

Клетки: глиома C6 (крыса), Hela (цервикальная карцинома, человек) из коллекции Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Беларусь.

Проведение экспериментов: клетки высевали в лунки 96-луночных планшетов в среде ДМЕМ с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков, культивировали 24 ч. Затем вносили АМ 251 (20 нМ), АМ 630 (100 нМ), GW 6471 (1 μ М), GW9662 (10 нМ), PSB CB5 (1 μ М), C39-219 (50 μ М), через 30 мин – ПЭА (500 μ М в опытах с клетками глиомы С6, 250 μ М в опытах с клетками Hela) или СЭА (125 μ М). Помещали планшеты в термостат, через 48 ч оценивали клеточный рост с помощью МТТ-теста.

Результаты. Опыты на клетках глиомы С6 показали, что ингибиторы рецепторов CB1 и CB2, PPAR α и γ , GPR18 и GPR55 (соответственно АМ 251 и АМ 630, GW 6471 и GW9662, PSB CB5 и C39-219) подавляли клеточный рост в 1,2 – 1,5 раза. ПЭА и СЭА подавляли рост клеток в 1,5 и 1,8 раза соответственно. При совместном действии указанных этаноламидов жирных кислот и ингибиторов CB1, CB2, PPAR α и PPAR γ , GPR18 или GPR55 рецепторов подавление клеточного роста усиливалось еще больше – в 1,2 – 1,3 раза относительно ПЭА, в 1,1 – 1,2 раза относительно СЭА. Эффект комбинаций ПЭА и СЭА с ингибиторами рецепторов во всех случаях превышал эффект ингибиторов рецепторов, рис. 1, а.

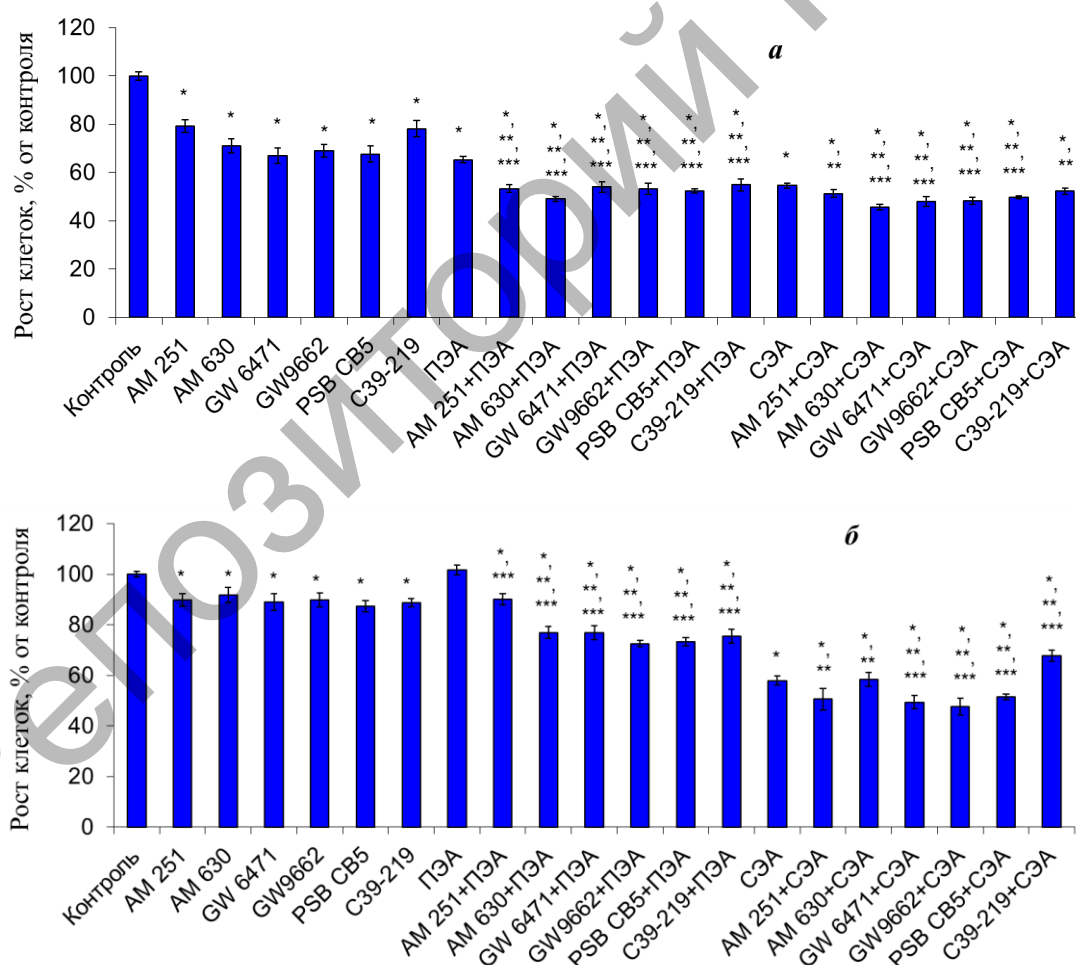


Рисунок 1 – Влияние АМ 251, АМ 630, GW 6471, GW9662, PSB CB5, C39-219, ПЭА, СЭА на рост клеток глиомы С6 (а) и Hela (б) (n = 8); *p < 0,05 при сравнении с контролем; **p < 0,05 при сравнении с ингибиторами рецепторов; ***p < 0,05 при сравнении с ПЭА или СЭА (тест Манна-Уитни)

В опытах на клетках Hela все указанные выше ингибиторы рецепторов подавляли клеточный рост в 1,1 раза. ПЭА не влиял на рост клеток, СЭА – подавлял в 1,7 раза. В присутствии ингибиторов рецепторов эффект ПЭА усилился в 1,2 – 1,4 раза (при этом эффект сочетания ПЭА с АМ 251 не превысил эффект последнего). Эффект СЭА усилился в 1,1 – 1,2 раза в присутствии ингибиторов PPAR α , PPAR γ и GPR18, не изменился в присутствии ингибиторов CB1 и CB2, снизился при ингибировании только GPR55, рис. 1, б.

Представленные результаты показывают, что ингибиторы рецепторов CB1, CB2, PPAR α , PPAR γ , GPR18 и GPR55 подавляют клеточный рост. Это позволяет предполагать, что активность данных рецепторов способствует росту/выживанию опухолевых клеток, по крайней мере, глиомы С6 и Hela.

Эффект сочетанного применения ПЭА с указанными ингибиторами рецепторов CB1, CB2, PPAR α и γ , GPR18 и GPR55 во всех случаях был более выраженным, чем эффект препаратов, примененных по отдельности (за исключением сочетания ПЭА и ингибитора CB1 (АМ251) в опыте с клетками Hela, где эффект был равен эффекту АМ251).

Усиление противоопухолевого эффекта при совместном действии ПЭА с ингибиторами рецепторов CB1, CB2, PPAR α и γ , GPR18 и GPR55 может указывать на то, что активность данных рецепторов не требуется для противоопухолевого действия ПЭА, и, кроме того, на возможное наличие другой, помимо указанных рецепторов, молекулярной мишени, играющей роль в противоопухолевом действии ПЭА.

Эффекты СЭА при сочетании с ингибиторами исследуемых рецепторов в значительной мере сходны с эффектами ПЭА. Основные отличия – отсутствие усиления эффекта при сочетании с ингибиторами CB1, CB2 (только в клетках Hela) и GPR55. В последнем случае эффект СЭА на клетки Hela даже несколько снизился, хотя не был отменен полностью. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что для эффекта СЭА не требуется активность рецепторов CB1, CB2, PPAR α и γ , GPR18, а активность рецептора GPR55 частично отвечает за противоопухолевый эффект СЭА в отношении клеток Hela.

Выводы. Противоопухолевые эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислоты в отношении клеток глиомы С6 и Hela реализуются независимо от активности рецепторов CB1, CB2, PPAR α , PPAR γ и GPR18.

Рецептор GPR55 частично отвечает за эффект подавления стеароилэтаноламидом роста клеток Hela, но не участвует в эффекте стеароилэтаноламида на рост клеток глиомы С6, а также в эффекте пальмитоилэтаноламида на рост клеток глиомы С6 и Hela.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М24-038).

ЛИТЕРАТУРА

1. Терпинская, Т. И. Противоопухолевая активность этаноламидов жирных кислот (обзор литературы) / Т. И. Терпинская // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 99-114.

2. Jakubke, H. D. Aminosäuren, Peptide, Proteine / H. D. Jakubke, H. Jeschkeit. – Weinheim : Verlag Chemie, 1982. – 505 p. – URL: <https://doi.org/10.1002/ciuz.19830170209> (date of access: 02.09.2025).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА: ПОИСК НОВЫХ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ

Требух М.Д., Садыкова Э.О.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Введение. Значительный научный интерес в рамках иммунологических исследований пищевой продукции нового вида представляет поиск и валидация новых высокочувствительных биомаркеров, позволяющих повысить прогностическую значимость анализа. В качестве перспективных показателей в настоящее время рассматриваются цитокины, как неспецифические пептидные медиаторы иммунной системы, участвующие в процессах ее активации и межклеточных взаимодействиях клеток, а также в функционировании эффекторных механизмов иммунной реактивности. [1-3].

Цель данного исследования заключалась в поиске новых высокочувствительных биомаркеров в рамках иммунологических исследований пищевой продукции нового вида.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на двух группах крыс: контрольная получала полусинтетический казеиновый рацион, в состав рациона опытной включали исследуемый альтернативный источник пищевого белка. Для анализа цитокинов (GM-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α) сыворотки крови животных использовали панель Bio-Plex Rat Cytokine 12-Plex (платформа xMAP).

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что высокоприоритетными маркерами в контексте аллергической сенсибилизации к альтернативным пищевым белкам являются Th2-цитокины (IL-4, IL-5, IL-13), уровень которых был повышен в опытной группе. Вместе с тем оптимальный набор изучаемых показателей для комплексной оценки потенциальной иммуногенности и аллергенности альтернативных источников пищевого белка, должен включать про- и противовоспалительные цитокины, регуляторы клеточного (Th1) и гуморального (Th2) иммунного ответа.

Выводы. Обоснована целесообразность применения цитокинового профиля в целях оптимизации протокола иммунологических исследований пищевой продукции нового вида.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0005).