

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-300

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (SEGRA) НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ\*****EFFECT OF SELECTIVE GLUCOCORTICOID RECEPTOR AGONISTS ON THE CELL COMPOSITION AND EXTRACELLULAR MATRIX IN MOUSE BRAIN TISSUE**

С. Д. Аладьев, Д. К. Соколов, М. О. Политко, Э. В. Григорьева

*НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ, Новосибирск*

S. D. Aladev, D. K. Sokolov, M. O. Politko, E. V. Grigorieva

*Research Institute of Molecular Biology and Biophysics FRC FTM, Novosibirsk*

✉ s.aladev@alumni.nsu.ru

**Аннотация**

Длительное применение глюкокортикоидов (ГК) вызывает побочные эффекты. SEGRA могут являться менее токсичной заменой стероидным ГК. Было изучено противоотечное влияние SEGRA (CpdA, CpdA-03) и их влияние на астроциты и компоненты внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга методами вестерн-блот, ОТ-ПЦР, окраски альциановым синим, дот-блот. Было показано, что CpdA-03 является наиболее перспективным препаратом для дальнейшего изучения.

**Abstract**

Long-term use of glucocorticoids (GC) causes side effects. SEGRA may be a less toxic replacement for steroid GCs. The anti-edematous effect of SEGRA (CpdA, CpdA-03) and their effect on astrocytes and extracellular matrix components of normal brain tissue were studied using Western-blot, RT-PCR, Alcian blue staining, and dot-blot. CpdA-03 was shown to be the most promising drug for further study.

Стероидные глюкокортикоиды (ГК) применяется при лечении различных заболеваний, таких как глиобластома, рассеянный склероз и др. ГК обладают хорошим противовоспалительным и противоопухолевым действием, но имеют ряд побочных эффектов. Действие ГК основано на механизме трансрепрессии глюкокортикоидного рецептора (GR), который обеспечивает противовоспалительное действие, и механизме трансактивации GR, связанном с побочными эффектами. Нестероидные селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора SEGRA, такие как CpdA и CpdA-03, могут обладать лучшим противовоспалительным действием при меньших побочных эффектах за счет активации механизма трансрепрессии GR. Соединение А (Compound A, CpdA) впервые было выделено из кустарника *Sutherlandia frutescens*, которое используется африканскими племенами как противозачаточное и противовоспалительное средство [1]. Недавно были изучены модификации CpdA (CpdA-01–08), обладающие большей химической стабильностью. Было показано, что соединение CpdA-03 в дозировке 7,5 мг/кг обладало хорошей противоопухолевой активностью, ингибируя рост лимфомы Р388 на 78 % у мышей линии DBA/2, по сравнению с CpdA и дексаметазоном (Dex) [2]. Исходя из этих результатов для нашей работы были выбраны CpdA-03, CpdA, а также Dex в качестве контроля.

Влияние SEGRA на клеточный состав ткани головного мозга, в частности астроциты, на данный момент остается неизвестным. Работ о влиянии SEGRA на компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) ткани головного мозга в литературе также мало.

ВКМ головного мозга является уникальной структурой, поскольку преимущественно состоит из сложных молекул протеогликанов (ПГ) [3]. ПГ состоят из корового белка и углеводных цепей гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ классифицируют на общие, сульфатированные и несulfатированные. К высокосulfатированным ГАГ относят хондроитинсульфат (ХС) и гепарансульфат (ГС) [4]. Известно, что обработка препаратом SEGRA AL-438 клеточных культур хондроцитов в концентрации  $10^{-6}$  М снижала уровень мРНК ПГ агрекана в 2,5 раза после 96 ч инкубации [5].

Целью этого исследования было изучение противоотечного действия соединений класса SEGRA (CpdA, CpdA-03) и их влияния на астроциты и экспрессию коровых белков ПГ (15 генов), ферментов биосинтеза ГС (13 генов), уровень содержания углеводных цепей ГАГ в нормальной ткани головного мозга мышей.

Мышам линии C57Bl/6 вводили 1 % каррагинан (50 мкл) в заднюю лапку в течение 1 ч, индуцируя отек. Затем мышам внутрибрюшинно вводили CpdA (7,5 мг/кг), CpdA-03 (7,5 мг/кг) и Dex (1 мг/кг). Срок выведения

\* Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования ФИЦ ФТМ (проект № 125031203556-7).

© С. Д. Аладьев, Д. К. Соколов, М. О. Политко, Э. В. Григорьева, 2025

животных из эксперимента составлял 7,5 ч после индуцирования отека. Уровень содержания белка GFAP оценивали методом вестерн-блоттинг, уровень экспрессии коровых белков ПГ и ферментов биосинтеза ГС — ОТ-ПЦР в реальном времени, уровень содержания общих и высокосульфатированных молекул ГАГ — окраской альциановым синим с различным pH (pH = 1,0 для высокосульфатированных и pH = 2,5 для общих ГАГ соответственно), уровень содержания молекул ХС и ГС — дот-блот.

Все препараты обладали противоотечным действием. CpдA индуцировал появление минорной изоформы GFAP (44 kDa), которая ассоциирована с нейродегенеративными нарушениями. Этот результат подтверждает наше недавнее исследование [6] и работы других ученых [7, 8].

CpдA увеличивал уровень мРНК генов ПГ *Syndecan-3* (+2,5 раза), *Neurocan* (+2,75 раза), *Aggrecan* (+3 раза), *Biglycan* (+3,5 раза).

Общая транскрипционная активность генов системы биосинтеза ГС имела тенденцию к повышению при воздействии CpдA.

Введение CpдA снижало уровень содержания общих (–2,5 раза) и высокосульфатированных (–2 раза), CpдA-03 — высокосульфатированных (–3 раза), Dex — общих и высокосульфатированных (–2,8 раза) ГАГ. Тем не менее все препараты не вызывали статистически значимых изменений в содержании молекул ХС и ГС в нормальной ткани головного мозга мышей.

Таким образом, CpдA-03 обладал наименьшим воздействием на изучаемые параметры. Дальнейшее изучение противоотечных и противовоспалительных свойств CpдA-03 является перспективным, поскольку полученные результаты позволяют рассматривать его как вероятную замену стероидным ГК-препаратам.

### Литература

1. Sergeant C. A., Africander D., Swart P. et al. *Sutherlandia frutescens* modulates adrenal hormone biosynthesis, acts as selective glucocorticoid receptor agonist (SEGRA) and displays anti mineralcorticoid properties // *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 202. P. 290–301.
2. Zhidkova E. V., Tilova L. R., Fetisov T. I. et al. Synthesis and anti cancer activity of the novel selective glucocorticoid receptor agonists of the phenylethanolamine series // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. P. 8904.
3. Poole J. J. A., Mostaço Guidolin L. B. Optical microscopy and the extracellular matrix structure: a review // *Cells*. 2021. Vol. 10. P. 1760.
4. Karamanos N. K., Theocharis A. D., Piperigkou Z. et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // *FEBS Journal*. 2021. Vol. 288. P. 6850–6912.
5. Owen H. C., Miner J. N., Ahmed S. F. et al. The growth plate sparing effects of selective glucocorticoid receptor modulator, AL 438 // *Molecular and Cell Endocrinology*. 2007. Vol. 264. P. 164–170.
6. Aladev S. D., Sokolov D. K., Politko M. O. et al. Dexamethasone effects on cell composition and myelin content in the mouse brain // *Biocell*. 2025. Vol. 49. P. 1057–1069.
7. Fujita K., Yamauchi M., Matsui T. et al. Increase of glial fibrillary acidic protein fragments in the spinal cord of motor neuron degeneration mutant mouse // *Brain Research*. 1998. Vol. 785. P. 31–40.
8. Fujita K., Kato T., Yamauchi M. et al. Increases in fragmented glial fibrillary acidic protein levels in the spinal cords of patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Neurochemical Research*. 1998. Vol. 23. P. 169–174.