

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<sup>\*</sup>**

**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, RT-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 A (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 P388 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 несульфатированные. К высокосульфатированным ГАГ относят хондроитинсульфат (ХС) и гепарансульфат (ГС) [4]. Известно, что обработка препаратом SEGRA AL-438 клеточных культур хондроцитов в концентрации 10<sup>-6</sup> М снижала уровень мРНК ПГ агрегана 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

<sup>\*</sup> 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. CpDA 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].

CpDA 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 CpDA.

Введение CpDA снижало уровень содержания общих (-2,5 раза) и высокосульфатированных (-2 раза), CpDA-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, CpDA-03 обладал наименьшим воздействием на изучаемые параметры. Дальнейшее изучение противоотечных и противовоспалительных свойств CpDA-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., Pipergkou 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.