

ВЛИЯНИЕ ДИЭТАНОЛАММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СОЛЮБИЛИЗИРУЕМОСТЬ И ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ПАЛЬМИТОИЛ- И СТЕАРОИЛДИЭТАНОЛАМИДОВ

Т.И. Терпинская¹, А.Л. Михальчук²

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

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



**ИНСТИТУТ
БИОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАН БЕЛАРУСИ**

Этаноламиды жирных кислот – большая группа природных соединений с функциями эндогенных липидных медиаторов гомеостаза. Диэтанолламиды по сравнению с моноэтанолламидами жирных кислот гораздо менее распространены и хуже изучены, но обладают схожими структурными и, можно полагать, биологическими характеристиками.

Ранее нами было показано, что диэтанолламиды жирных кислот – пальмитоил- и стеароилдиэтанолламиды – ингибируют рост опухолевых клеток. Это позволяет рассматривать указанные липиды в качестве перспективных противоопухолевых средств. Вместе с тем, диэтанолламиды длинноцепочечных жирных кислот характеризуются очень низкой растворимостью в водных средах, что ограничивает их биодоступность. Одним из подходов к решению данной проблемы является применение солюбилизаторов, которые способствовали бы повышению растворимости и, как следствие, усилению биологического действия пальмитоил- и стеароилдиэтанолламидов.

Таковыми солюбилизаторами могут быть диэтанолламмонийные соли жирных кислот (ДЭАС ЖК), проявляющие свойства ионогенных поверхностно-активных веществ и являющиеся аналогами метаболитов этаноламидов жирных кислот в организме.

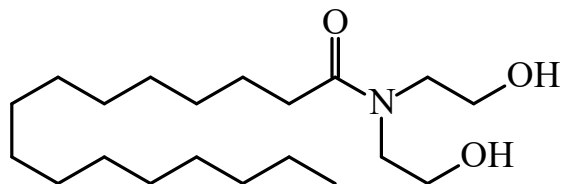
Цель данной работы – изучить влияние диэтанолламмонийных солей жирных кислот на солюбилизруемость и противоопухолевую активность пальмитоил- и стеароилэтанолламидов в опытах in vitro

Исследуемые препараты:

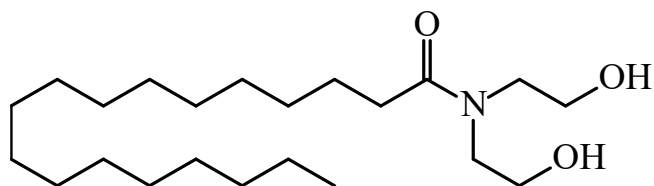
Термолитический аминолитиз
метиловых эфиров пальмитиновой
и стеариновой кислот

Нейтрализация кислот
диэтанололамином в этаноле

Диэтаноламиды жирных кислот

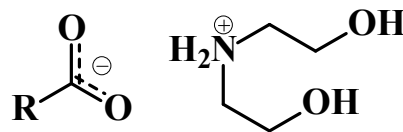


Пальмитоилдиэтаноламид



Стеароилдиэтаноламид

Диэтаноламмонийные соли жирных кислот



Диэтаноламмонийная соль каприновой кислоты

Диэтаноламмонийная соль каприловой кислоты

Диэтаноламмонийная соль лауриновой кислоты

Диэтаноламмонийная соль пальмитиновой кислоты

Диэтаноламмонийная соль стеариновой кислоты

Подготовка солюбилизатов

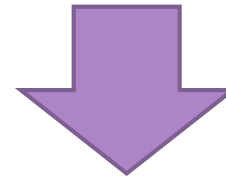
*Пальмитоилэтаноламид (ПДЭА)
или
стеароилдиэтаноламид (СДЭА)*

*Диэтаноламмонийные
соли жирных кислот*



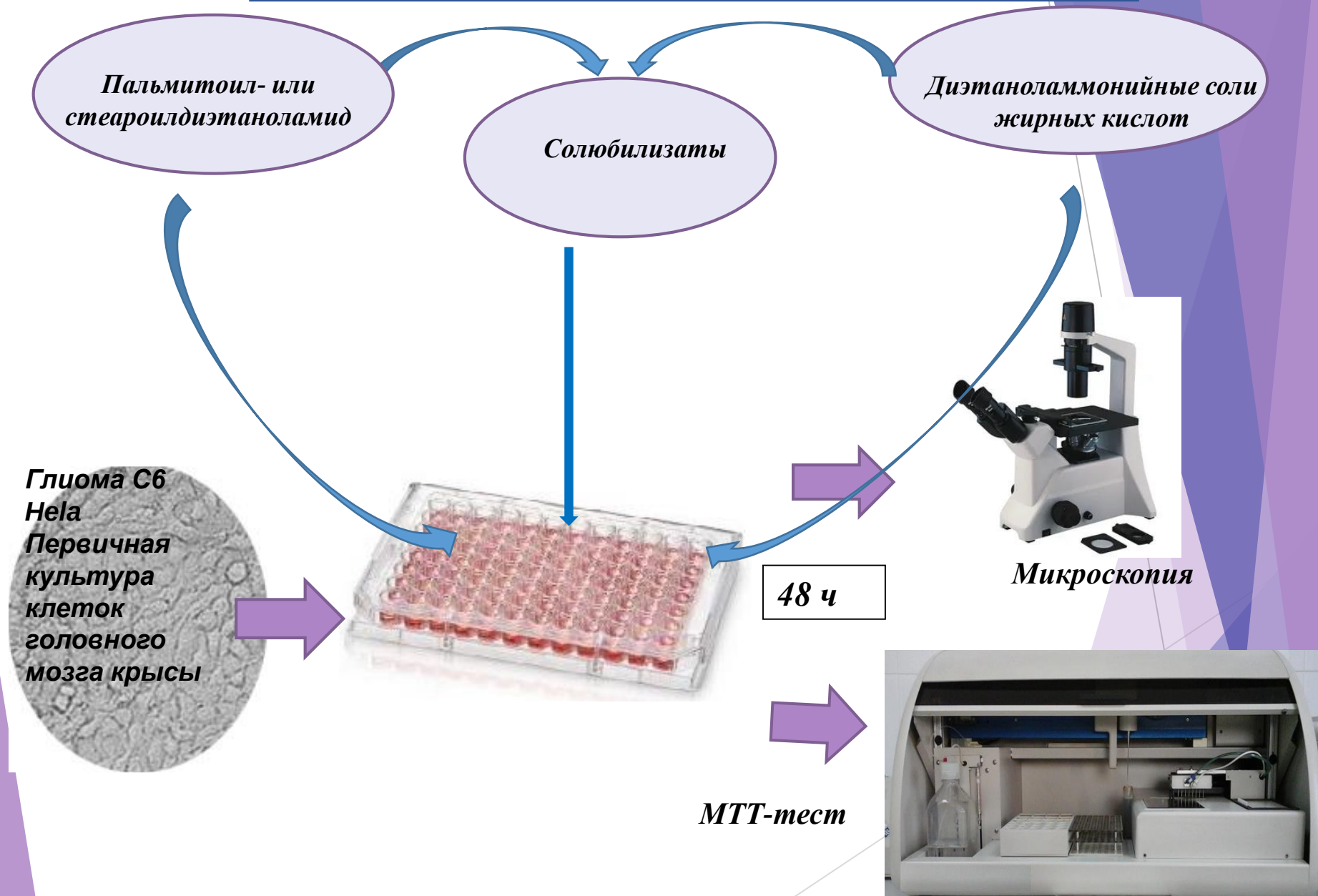
**Нагревание до 70-90°C до образования
прозрачных опалесцирующих «растворов» с
последующим естественным охлаждением до
комнатной температуры**

Концентрация, мг/мл	Время разрушения водных эмульсий (ч)	
	ПДЭА	СДЭА
4	~0,4	~0,5-0,75
2	~0,5	~1,0-1,15
1	~0,5 - 1,0	~1,5-3,0
0,5	~1,0-2,0	~2,5-5,5



Использование диэтаноламмонийных солей C10 – C18 жирных кислот даёт сравнимые результаты по временам разрушения эмульсий (3 - 7 ч при $c \approx 3,5 - 4,7$ мг/мл). Это, вероятно, обусловлено примерно равноценными весовыми вкладами липофильных фрагментов карбоксилат анионов, в то время как гидрофильные фрагменты указанных солей мало влияют на солюбилизацию. Из этого следует, что солюбилизующая способность диэтаноламмонийных солей жирных кислот практически полностью определяется вкладом их анионов (RCOO^-)

Проведение биологических экспериментов



Влияние диэтаноламмонийных солей жирных кислот на противоопухолевую активность пальмитоилдиэтанотида

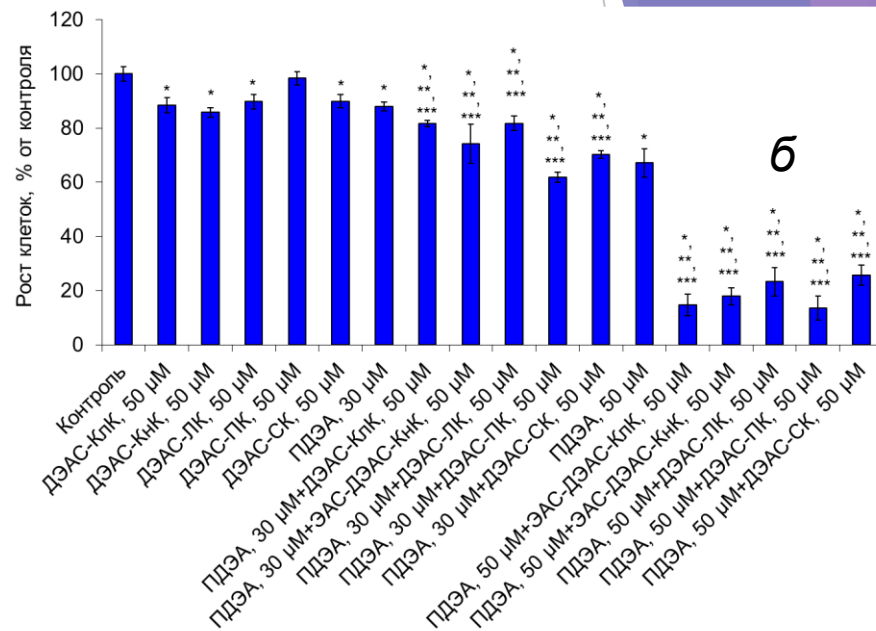
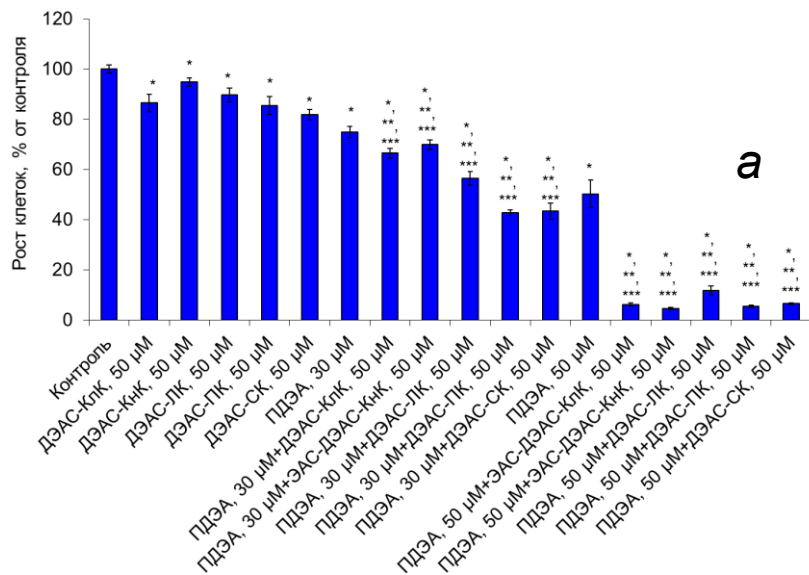


Рис. 1. Влияние пальмитоилдиэтанотида (ПДЭА), диэтаноламмонийных солей каприловой, каприновой, лауриновой, пальмитиновой и стеариновой кислоты (соответственно ДЭАС-КЛК, ДЭАС-КнК, ДЭАС-ЛК, ДЭАС-ПК, ДЭАС-СК) и комплексных препаратов, включающих ПДЭА и диэтаноламмонийные соли жирных кислот, на рост клеток глиомы С6 (а, n = 8) и Hela (б, n = 8); *p < 0,05 при сравнении с контролем, **p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с диэтаноламмонийной солью жирной кислоты, *p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с ПДЭА (критерий Манна-Уитни)**

Влияние диэтаноламмонийных солей жирных кислот на противоопухолевую активность стеарилолдиэтаноламида

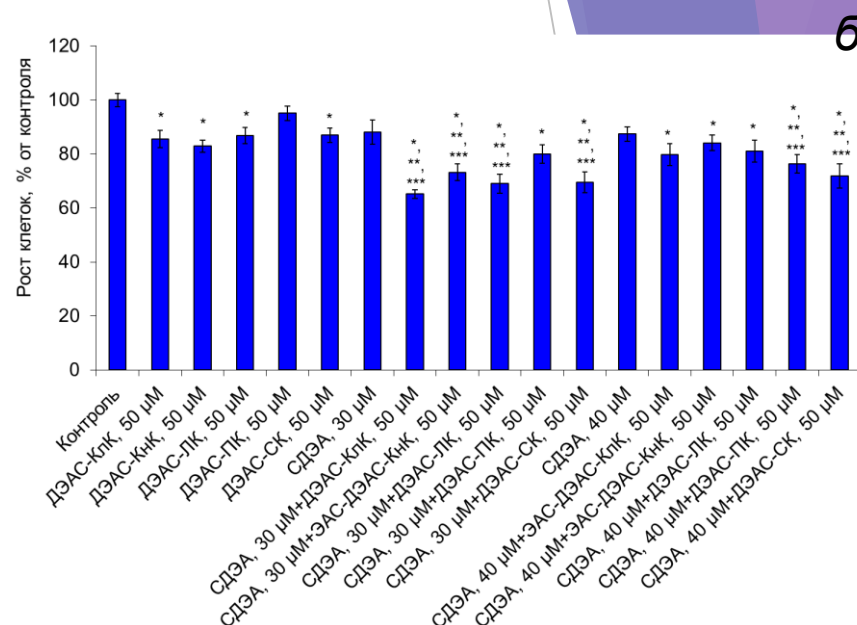
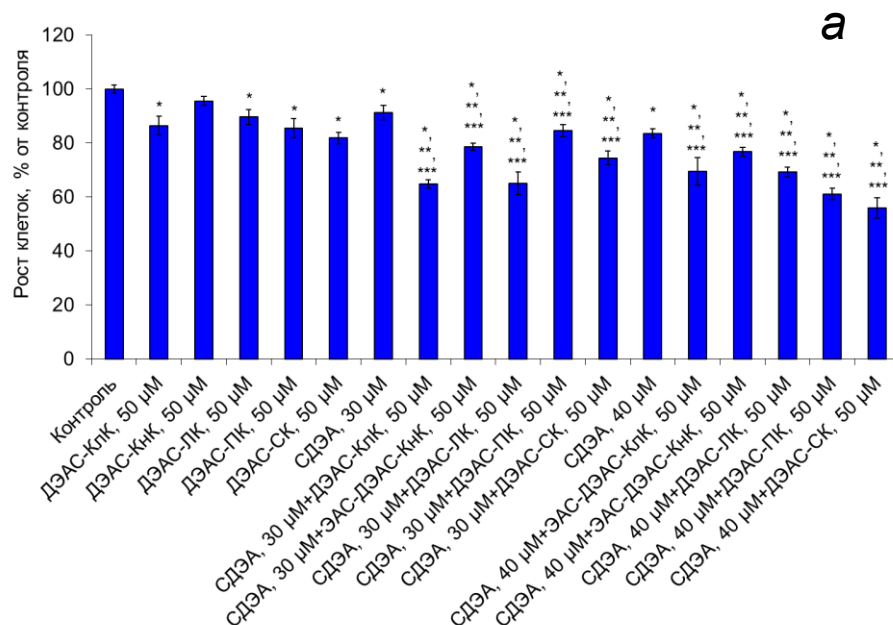


Рис. 2. Влияние стеарилолдиэтаноламида (СДЭА, 30 и 40 μM), диэтаноламмонийных солей каприловой, каприновой, лауриновой, пальмитиновой и стеариновой кислоты (соответственно ДЭАС-КлК, ДЭАС-КнК, ДЭАС-ЛК, ДЭАС-ПК, ДЭАС-СК, 50 μM) и комплексных препаратов, включающих СДЭА и диэтаноламмонийные соли жирных кислот, на рост клеток глиомы С6 (а, n = 8) и Hela (б, n = 8 – 16); *p < 0,05 при сравнении с контролем, **p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с диэтаноламмонийной солью жирной кислоты, ***p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с СДЭА (критерий Манна-Уитни)

а

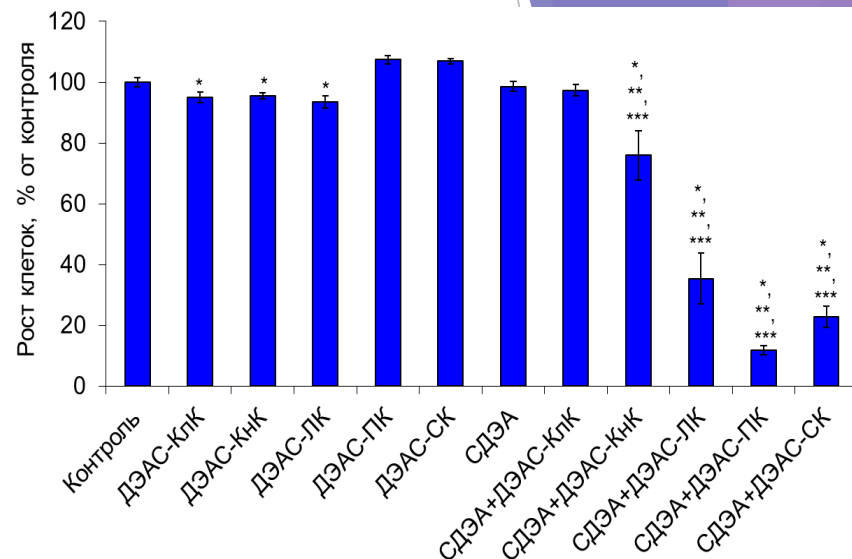
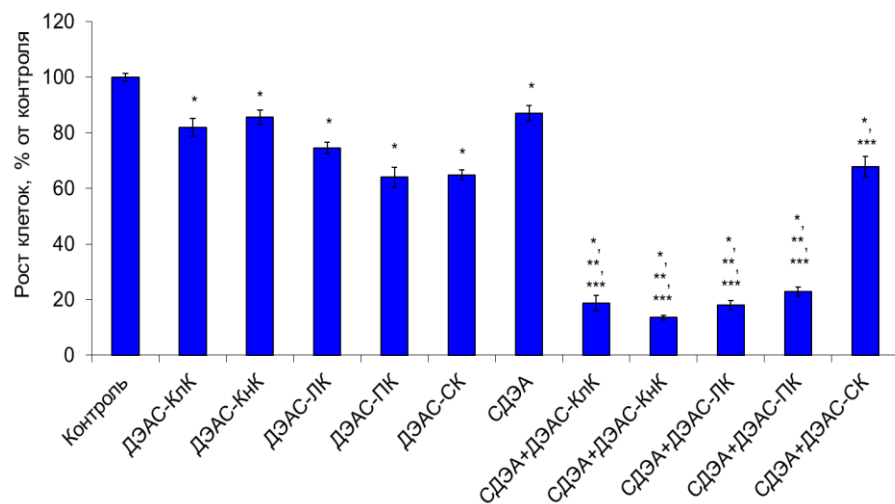
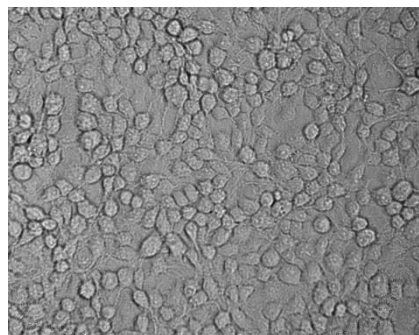
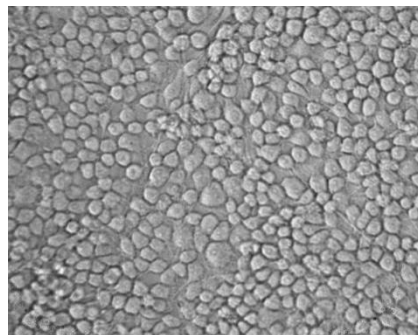


Рис. 3. Влияние стеароилдиэтаноламида (СДЭА, 50 μ M), диэтаноламмонийных солей каприловой, каприновой, лауриновой, пальмитиновой и стеариновой кислоты (соответственно ДЭАС-КлК, ДЭАС-КнК, ДЭАС-ЛК, ДЭАС-ПК, ДЭАС-СК, 50 μ M) и комплексных препаратов, включающих ПДЭА и диэтаноламмонийные соли жирных кислот, на рост клеток глиомы С6 (а, n = 8) и Hela (б, n = 8 – 16); *p < 0,05 при сравнении с контролем, **p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с диэтаноламмонийной солью жирной кислоты, *p < 0,05 при сравнении комплексного препарата с СДЭА (критерий Манна-Уитни)**

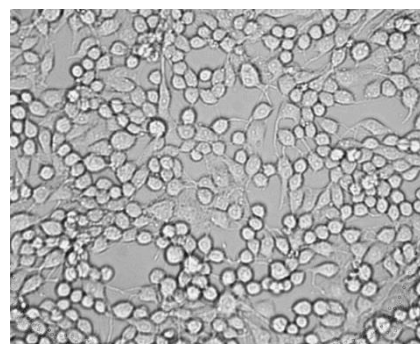
Влияние диэтаноламмонийных солей жирных кислот на противоопухолевую активность стеароил- и пальмитоилдиэтаноламидов, микроскопия



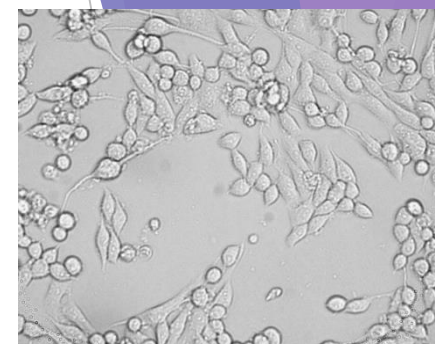
Контроль



ДЭАС ПК

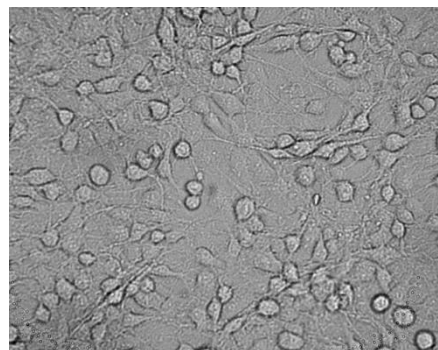


ПДЭА

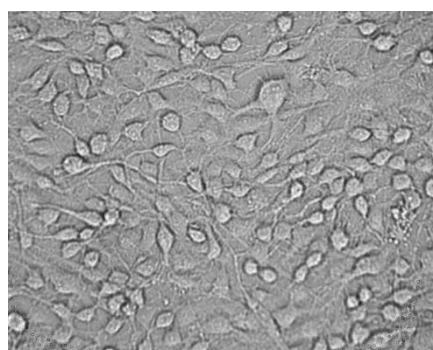


ЭАС ПК + ПДЭА

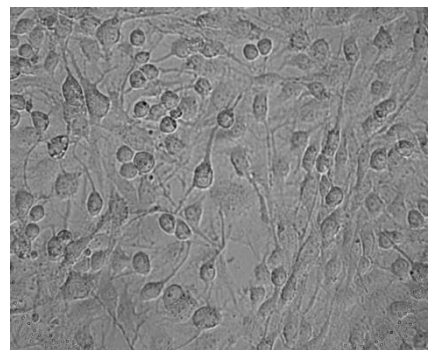
Рис. 4. Влияние диэтаноаммонийной соли пальмитиновой кислоты (ДЭАС ПК, 50 μ M), пальмитоилдиэтаноламида (ПДЭА, 50 μ M) и комплексного препарата, включающего ДЭАС ПК и ПДЭА, на рост клеток глиомы С6; микроскопия, 20X



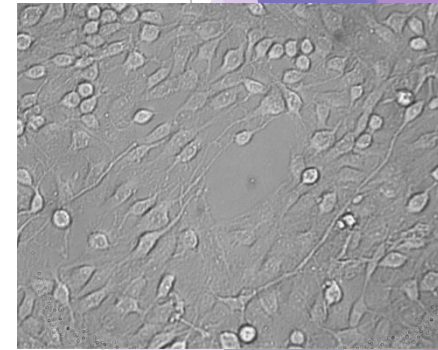
Контроль



ДЭАС ПК



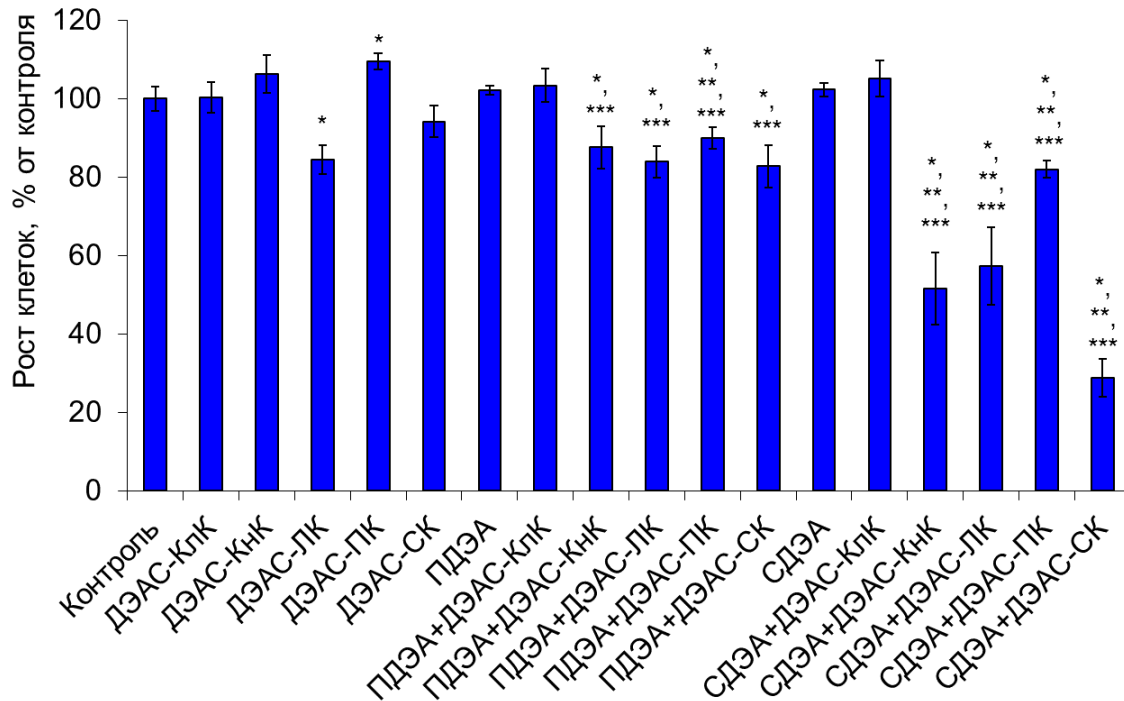
СДЭА



ЭАС ПК + СДЭА

Рис. 5. Влияние диэтаноаммонийной соли пальмитиновой кислоты (ДЭАС ПК, 50 μ M), стеароилдиэтаноламида (СДЭА, 50 μ M) и комплексного препарата, включающего ДЭАС ПК и СДЭА, на рост клеток глиомы С6; микроскопия, 20X

Влияние диэтаноламидов жирных кислот и диэтаноламмонийных солей жирных кислот на рост первичной культуры клеток головного мозга крысы



Ингибирующее действие ПДЭА, СДЭА и их комплексов с солибилизаторами в отношении нормальных клеток глии крысы проявлялось в меньшей степени по сравнению с эффектами в отношении опухолевых клеток глиомы С6 крысы. Особенно значительная разница наблюдалась в эффектах комплексных препаратов, включающих ПДЭА и ДЭАС ЖК

Рис. 6. Влияние пальмитоилдиэтаноламида (ПДЭА, 50 μ M), стеароилдиэтаноламида (СДЭА, 50 μ M), диэтаноламмонийных солей пальмитиновой кислоты (ДЭАС-ПК), стеариновой кислоты (ЭАС-СК), смеси пальмитиновой и стеариновой кислот 1:1 (ЭАС-ПСК), лауриновой кислоты (ДЭАС-ЛК) (50 μ M), и комплексных препаратов, включающих указанные этаноламиды жирных кислот и этаноламмонийные соли жирных кислот, на рост первичной культуры клеток головного мозга; * $p < 0,05$ при сравнении с контролем, ** $p < 0,05$ при сравнении комплексного препарата с диэтаноламмонийной солью жирной кислоты, *** $p < 0,05$ при сравнении комплексного препарата с ПДЭА или СДЭА (критерий Манна –Уитни)

Заключение:

В опытах in vitro показана противоопухолевая активность диэтаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и способность диэтаноламмонийных солей жирных кислот повышать солюбилизацию и усиливать противоопухолевое действие диэтаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот

Избранные тематические публикации:

1. Терпинская Т.И., Янченко Т.Л., Михальчук А.Л. Цитотоксическая и антипролиферативная активность пальмитоилэтанотида и его производных в отношении клеток глиомы C6. Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные науки - медицине», 8 октября 2021 г., Минск, Беларусь. С.109-110.
2. Terpinskaya T.I., Yanchanka T.L., Palukoshka A.F., Lisovskaya M.V., Mikhal'chuk A. L. Antitumor activity of fatty acid ethanolamides in vitro // VII international conference on Chemistry, structure and Function of biomolecules. Minsk, November 23-25, 2021. Book of Abstracts. 2021. P. 62.
3. Терпинская Т.И. Противоопухолевая активность этаноламитов жирных кислот (обзор литературы) // Новости медико-биологических наук. - 2022. – Т.22, №4. - С. 99 - 114.
4. Терпинская Т.И., Янченко Т.Л., Лисовская М.В., Полукошко Е.Ф., Михальчук А.Л. Противоопухолевая активность этаноламитов и диэтанотидаминов пальмитиновой и рицинолевой кислоты in vitro // Биохимия и молекулярная биология. - 2023. - Т. 2. - С. 53 – 59.
5. Terpinskaya T.I., Yanchenko T.L., Polukoshko E.F., Lisovskaya M.V., Mikhal'chuk A. L. Antitumor effects of mono- and diethanolamines of fatty acids on Hela and glioma C6 cell line models // The 8th International Conference on Chemistry, Structure and Function of Biomolecules, Minsk, 1-5 October, 2024, Book of Abstract; Minsk, Belarus. / Editorial Board: V. Bokuts [et al.], Institute of Bioorganic Chemistry NASB, Minsk. – P. 99.

Контакты для организации потенциальных совместных фундаментальных и прикладных исследований, в том числе для выполнения работ по хозяйственным договорам:

*Терпинская Татьяна Ильинична Terpinskaya T. I. (terpinskayat@mail.ru),
Михальчук Александр Леонидович Mihal'chuk A. L. (lipmal@iboch.by)*