

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПОЛЯРНЫХ И НЕПОЛЯРНЫХ  
КАРДЕНОЛИДОВ НА КЛЕТКАХ ЛИНИИ А549**

Кручинин Е.Г., Тюнин М.А., Дубровина И.А., Быкова К.А., Юдина Н.С., Сорокоумов П.Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»*

*Министерства обороны Российской Федерации*

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,

телефон/факс: 8(812)775-02-41,

e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Резюме.** На клетках линии А549 выполнено сравнительное исследование цитотоксичности различных по структуре и полярности сердечных гликозидов (строфантин-К, дигитоксин, дигоксин). Установлено, что среди исследованных гликозидов строфантин-К характеризуется наибольшей цитотоксичностью ( $IC_{50}=2,4\pm 0,09$  мкг/мл). Цитотоксичность дигоксина и дигитоксина по отношению к строфантину-К была ниже в 4,1 ( $IC_{50}=9,8\pm 0,29$  мкг/мл) и 1,5 ( $3,6\pm 0,12$  мкг/мл) раза, соответственно.

**Ключевые слова:** сердечные гликозиды, цитотоксичность, строфантин-К, дигитоксин, дигоксин.

**RESEARCH OF CYTOTOXICITY OF POLAR AND NONPOLAR CARDENOLOIDS  
ON A549 LINE CELLS**

Kruchinin E.G., Tyunin M.A., Dubrovina I.A., Bykova K.A., Yudina N.S., Sorokoumov P.N.

*State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of  
Russian Federation*

195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4,

phone/fax: 8(812)775-02-41,

e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Abstract.** A comparison of cytotoxicity of cardiac glycosides of various structures and polarities (strophanthin-K, digitoxin, digoxin) was performed on A549 cells. It was established that among the studied glycosides, strophanthin-K is characterized by the highest cytotoxicity ( $IC_{50} = 2.4 \pm 0.09$   $\mu\text{g} / \text{ml}$ ). The cytotoxicity of digoxin and digitoxin with respect to strophanthin-K was 4.1 times lower ( $IC_{50} = 9.8 \pm 0.29$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) and 1.5 times lower ( $3.6 \pm 0.12$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), respectively.

**Key words:** cardiac glycoside, cytotoxicity, strophanthin-K, digitoxin, digoxin.

**Введение.** В течение длительного времени сердечные гликозиды используются в качестве средств инотропной поддержки при лечении сердечной недостаточности и антиаритмической терапии тахисистолической формы фибрилляции предсердий [1]. В последние годы ведется активная исследовательская работа по изучению их противоопухолевых свойств [2, 3, 4]. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что сердечные гликозиды способны снижать риск развития рака, а данные исследования их цитотоксичности *in vitro* указывают на то, что они избирательно активны по отношению к опухолевым клеткам и в перспективе могут найти применение в качестве противоопухолевых средств [2]. С учетом большого разнообразия веществ гликозидной структуры исследования их цитотоксичности актуальны для поиска перспективных соединений, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

**Цель исследования.** Исследовать цитотоксическую активность сердечных гликозидов (дигоксина, дигитоксина, строфантина-К) на клетках линии карциномы легкого человека A549.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на культуре клеток A549 – карцинома легкого человека (ООО «Биолот», Россия). В исследовании использовали субстанции сердечных гликозидов: дигоксин, дигитоксин и строфантин-К (Sigma-Aldrich, США). Цитотоксичность сердечных гликозидов определяли в микротетразолиевом тесте (МТТ). Количество клеток, выживших под действием различных концентраций исследуемых веществ, определяли относительно количества клеток в контроле через 24 ч и 72 ч. Оптическая плотность в лунках, содержащих клетки контроля принимали за 100%. Расчёт концентрации полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) проводили при помощи программы GraphPad Prism 7.

**Результаты.** Для исследования цитотоксичности были отобраны различные по полярности сердечные гликозиды. Так, группа неполярных гликозидов была представлена дигитоксином, относительно полярных – дигоксином, полярных – строфантин-К.

В ходе исследования было выявлено, что показатель IC<sub>50</sub> у дигитоксина через 24 ч и 72 ч составил 3,6±0,12 и 0,28±0,054 мкг/мл, соответственно. У строфантин-К показатель цитотоксичности через 24 ч достигал 2,4±0,09 мкг/мл, а через 72 ч - 0,006±0,0011 мкг/мл. Дигоксин как представитель класса относительно полярных гликозидов через 24 ч после воздействия приводил к гибели 50 % клеток при

концентрации  $9,8 \pm 0,29$  мкг/кг, а через 72 ч – при концентрации  $0,54 \pm 0,065$  мкг/мл (таблица 1).

Таблица 1

Показатели цитотоксичности сердечных гликозидов на клетках линии А549 в  
микротетразолиевом тесте

Наименование соединения	Показатель $IC_{50}$ , мкг/мл	
	Через 24 ч	Через 72 ч
Дигитоксин	$3,6 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,054^*$
Дигоксин	$9,8 \pm 0,29$	$0,54 \pm 0,065^*$
Строфантин-К	$2,4 \pm 0,09$	$0,006 \pm 0,0011^*$
Примечание: *- различия (тест Мана-Уитни) значимы по сравнению со значениями, полученными через 24 ч после воздействия ( $p \leq 0,05$ )		

**Выводы.** Среди исследованных гликозидов наиболее высокой цитотоксичностью обладает полярный гликозид строфантин-К ( $IC_{50}$   $3,6 \pm 0,12$  мкг/мл). Цитотоксичность дигитоксина и дигоксина согласно данным при тестировании через 24 ч уступала строфантину-К в 1,5 и 4,1 раза, соответственно. Если рассматривать цитотоксичность строфантин-К в сравнении с широко известными цитостатиками, то его активность в 450 раз была выше по отношению к доксорубину и в 4000 раз выше по отношению к 5-фторурацилу [5]. Таким образом, полярные моногликозиды следует рассматривать как перспективные соединения для разработки противоопухолевых препаратов и рекомендовать их для дальнейшего изучения в качестве основы для создания новых более безопасных цитостатиков.

**Литература.**

1. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
2. Куликов А.В. Сердечные гликозиды в противоопухолевой терапии / А.В. Куликов [и др.] // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – 2016. – Т. 27, № 2. – С. 47-55.
3. Grundmann M., Kacířová I. Personalized pharmacotherapy of digoxin // Vnitr. Lek. – 2015. – Vol. 61, № 5. – P. 406–409.
4. Hosseini M., Taherkhani M., Nohooji M.G. Introduction of Adonis aestivalis as a new source of effective cytotoxic cardiac glycoside // Nat. Prod. Res. – 2017. – Vol. 13. – P. 1-6.
5. Senwar K.R. Spirooxindole-derived morpholine-fused-1,2,3-triazoles: Design, synthesis, cytotoxicity and apoptosis inducing studies / K.R. Senwar [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 18, № 102. – P. 413–424.