

**Ю.В. Яніш<sup>1</sup>**<https://orcid.org/0009-0006-8485-1233>**О.К. Вороніна<sup>2</sup>**<https://orcid.org/0000-0002-7065-374X>**І.О. Сумнікова<sup>1</sup>**<https://orcid.org/0009-0004-1382-0507>**О.О. Кленов<sup>1</sup>**<https://orcid.org/0009-0003-6630-1607>**С.П. Залєток<sup>1</sup>**<https://orcid.org/0000-0002-1910-1341>**В.О. Сташенко<sup>1</sup>**<https://orcid.org/0009-0007-5163-2410><sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,<sup>2</sup> ННЦ “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, УкраїнаDOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.02.112>

## КОМПЛЕКСНИЙ ВПЛИВ ІНГІБІТОРА АЛЬДЕГІДДЕГІДРОГЕНАЗИ DEAB І СПЕРМІНУ НА АНДРОГЕНРЕЗИСТЕНТНІ КЛІТИНИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Визначені зміни ряду показників андрогенрезистентних клітин раку передміхурової залози людини (РПЗ), що відбуваються під впливом 4-(діетиламіно)бензальдегіду (DEAB) та його комбінації зі сперміном (Spn) *in vitro*. DEAB є зворотним інгібітором альдегіддегідрогенази (ALDH) і використовується в біології і медицині. Дана робота продовжує дослідження, які доводять підсилення цитотоксичної і проапоптотичної дії Spn за умови паралельного пригнічення активності ALDH у пухлинних клітинах. **Мета:** вивчення в культурі андрогенрезистентних клітин РПЗ змін життєздатності,  $\zeta$ -потенціалу, знаку і величини сумарного поверхневого заряду (СПЗ), цитоморфологічних характеристик, а також — модифікацій профілю основних та ацетильованих поліамінів (ПА), викликаних впливом DEAB або його комбінації зі Spn. **Об’єкт і методи:** об’єктами досліджень були культури низькодиференційованих андрогенрезистентних клітин РПЗ лінії DU-145. Визначеність клітин визначали з застосуванням трипанового синього, рівень проліферації — кристалічного фіолетового.  $\zeta$ -потенціал та щільність сумарного поверхневого заряду (СПЗ) при pH 7,4 обчислювали на основі лінійної швидкості руху клітин в електричному полі, знак — за його напрямом. Цитоморфологічні зміни досліджували на фіксованих препаратах клітин, вирощених на покривних скельцях і забарвлених гематоксиліном та еозинном. Профіль основних ПА — путресцину (Put), спермідину (Spd), сперміну та їх ацетильованих форм — визначали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). **Результати:** показано, що у випадку застосування сполук у монорежимі  $IC_{50}$  DEAB = 4,0 мМ,  $IC_{50}$  Spn = 5,0 мМ; в разі комбінованого впливу  $IC_{50}$  DEAB = 1,0 мМ,  $IC_{50}$  Spn = 2,5 мМ. DEAB і Spn, застосовані як окремо, так і в комбінації, викликали інверсію знаку СПЗ з негативного на позитивний. Чистий DEAB знижував  $\zeta$ -потенціал клітин лінії DU-145 на 68,5%, водночас як чистий Spn — тільки на 21,2%, тому що позитивний СПЗ клітин під дією Spn набував в середньому у 2,5 рази більшої величини, ніж позитивний заряд клітин, які зазнали впливу DEAB. Комбінація DEAB зі Spn в інгібуючих концентраціях повертала величину  $\zeta$ -потенціалу до контрольних значень. Показано переважну роль Spn у цій комбінації, як це різною мірою притаманне поєднаній дії Spn з іншими інгібіторами ALDH. DEAB справляв цитотоксичну і проапоптотичну дію на клітини лінії DU-145. Одночасне додавання Spn і DEAB мало менш виражений цитотоксичний ефект, але викликало появу більшої кількості клітин з апоптотичними змінами. DEAB у концентрації 4,0 мМ практично не впливав на вміст Put, рівні Spd і Spn зростали на 14,5% і 40,9% відповідно. Також відмічалось зменшення вмісту  $N^1$ -AcSpd та  $N^1$ -AcSpn на 18–19%. Суміш DEAB та Spn викликала значне зниження рівнів всіх ПА в 1,2–4,0 рази. **Висновки:** чистий DEAB інвертував знак СПЗ з від’ємного на позитив-

Цитування: Яніш Ю.В., Вороніна О.К., Сумнікова І.О., Кленов О.О., Залєток С.П., Сташенко В.О. Комплексний вплив інгібітора альдегіддегідрогенази DEAB і сперміну на андрогенрезистентні клітини раку передміхурової залози. Онкологія. 2026. 28, № 2. С. 112–117. <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.02.112>

© РН “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

ний, як і його суміш зі Spn. При комбінованій дії даних сполук кількісно більш значущу роль відігравав Spn, конкуруючи з DEAB за ділянки зв'язування з клітинною поверхнею. Чистий DEAB справляв цитотоксичну і проапоптотичну дію на андрогенрезистентні клітини РПЗ. Комбінована дія Spn і DEAB спричиняла менш виражений цитотоксичний і більш виражений проапоптотичний ефекти. Відмічено зростання вмісту Spd і, більшою мірою, Spn на тлі стабільно невисокого рівня Put. Зниження рівнів всіх ПА при комбінованому впливі Spn і DEAB свідчило про пригнічення їх синтезу, що негативно відбивалося на проліферації і виживаності пухлинних клітин. Інгібітори ALDH, зокрема DEAB, можуть бути використані в якості препаратів супроводу при хіміотерапії РПЗ.

**Ключові слова:** альдегіддегідрогеназа, 4-(діетиламіно)бензальдегід (DEAB), спермін, клітинна лінія DU-145,  $\zeta$ -потенціал, цитотоксичність, апоптоз, профіль поліамінів.

Відправним пунктом даного дослідження, як і серії попередніх, слугували три факти. Було показано, що вміст сперміну (spermine, Spn) в клітинах раку передміхурової залози (РПЗ) значно менший за його вміст у клітинах доброякісних пухлин передміхурової залози [1, 2], що екзогенний Spn справляє цитотоксичний і проапоптотичний ефект на клітини РПЗ *in vitro* [3], і що паралельне з його дією пригнічення активності альдегіддегідрогенази (aldehyde dehydrogenase, ALDH), наприклад паргіліном, підсилює вказані ефекти [4]. Тому ідея використання інгібіторів ALDH, бажано фармакопейних, в якості препаратів супроводу при хіміотерапії видавалася цілком слушною. Серед досліджених нами інгібіторів ALDH були також госсипол, дисульфірам і силібінін. Зважаючи на високу токсичність синтетичних препаратів і побічні ефекти госсиполу перевага надавалася сполуці натурального походження силібініну. Проте, в даній роботі зроблена спроба розширити спектр цих інгібіторів ще й за рахунок 4-(діетиламіно)бензальдегіду (DEAB) як сполуки, що знайшла своє застосування в біології і медицині [5].

**Метою** нашого дослідження стало вивчення *in vitro* змін життєздатності, електрокінетичних характеристик і морфології андрогенрезистентних клітин РПЗ, а також — модифікацій профілю основних та ацетильованих ПА, викликаних впливом DEAB або його комбінації зі Spn. Вибір об'єкта експериментів обумовлений тим, що клітинній лінії DU-145 притаманні більш агресивна динаміка росту і стійкість до впливу зовнішніх чинників.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджували вплив DEAB (Apollo Scientific, Велика Британія) і Spn (AppliChem, Німеччина) на клітини РПЗ *in vitro*. В якості тест-об'єкта використовували культуру низькодиференційованих андрогенрезистентних клітин лінії DU-145. Клітини, отримані з Банку клітинних ліній з тканин людини та тварин ІЄПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вирощували, як описано у [4]. При застосуванні окремо DEAB використовували в концентрації 4,0 мМ. При комбінованому застосуванні

DEAB і Spn вносили в концентраціях 1,0 та 2,5 мМ відповідно. Такі дозування відповідали значенням  $IC_{50}$ , обчисленим для чистого DEAB і для його суміші зі Spn.  $IC_{50}$  чистого Spn, встановлена у наших попередніх дослідженнях, дорівнювала 5,0 мМ [4].

Кількість живих клітин (%) в експерименті відносно інтактного контролю визначали колориметричним методом з застосуванням кристалічного фіолетового, а їх виживаність — за тестом з трипановим синім [4, 6]. Обчислення індексу цитотоксичності  $IC_{50}$  проводили з використанням програми Quest Graph™  $IC_{50}$  (AAT Bioquest, США).

Електрокінетичний потенціал ( $\zeta$ ) і щільність СПЗ ( $q$ ) при рН 7,4 обчислювали за рівняннями Смолуховського і Квінке-Гельмгольца, знак СПЗ визначали за напрямом руху клітин в електричному полі [3].

Морфофункціональні зміни під дією DEAB, Spn та їх комбінації вивчали на фіксованих препаратах клітин, спеціально вирощених на покривних скельцях у 6-лункових планшетах і забарвлених гематоксиліном та еозином [4, 6].

Профіль основних ПА — путресцину (putrescine, Put), спермідину (spermidine, Spd), сперміну (Spn) та їх ацетильованих форм ( $N^1$ -AcSpd і  $N^1$ -AcSpn) — визначали методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [7].

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програм STATISTICA 6, Microsoft Excel. Достовірними вважалися розбіжності, більші за 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Зміни життєздатності андрогенрезистентних клітин РПЗ лінії DU-145, викликані дією DEAB, Spn та їх комбінації.** Інгібуючі концентрації DEAB у монорежимі та в комбінації зі Spn визначали, як описано у [4]. Для клітин лінії DU-145  $IC_{50}$  Spn = 5,0 мМ. Визначені в даному дослідженні  $IC_{50}$  DEAB = 4,0 мМ; в разі комбінованого впливу зі Spn —  $IC_{50}$  DEAB = 1,0;  $IC_{50}$  Spn = 2,5—мМ.

**Зміни електрокінетичних параметрів андрогенрезистентних клітин РПЗ лінії DU-145, викликані**

Вплив DEAB, Spn та їх комбінації на проліферацію, виживаність і електрокінетичні характеристики клітин РПЗ лінії DU-145

| Тест-варіант                 | Кількість живих клітин, % | Виживаність досліджених клітин, % | $\zeta$ , мВ | $q$ , $10^{-2}$ Кл**/м <sup>2</sup> |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| Контроль                     | 96,0 ± 2,0                | 96,0 ± 2,0                        | 11,66 ± 2,50 | -8,36 ± 1,79                        |
| DEAB (4,0 мМ)                | 55,0 ± 4,0*               | 95,0 ± 3,0                        | 3,67 ± 0,16* | +2,63 ± 0,11*                       |
| Spn (5,0 мМ)                 | 51,0 ± 2,0*               | 73,0 ± 2,0*                       | 9,19 ± 0,46* | +6,59 ± 0,33*                       |
| DEAB (1,0 мМ) + Spn (2,5 мМ) | 49,0 ± 3,0*               | 68,0 ± 2,0*                       | 10,33 ± 1,20 | +7,41 ± 0,80*                       |

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  відносно контролю; \*\* Кулон.

дією DEAB, Spn та їх комбінації. Електрокінетичні параметри пухлинних клітин під впливом DEAB і Spn у вказаних концентраціях змінювалися таким чином: DEAB і Spn, застосовані як в монорежимі,

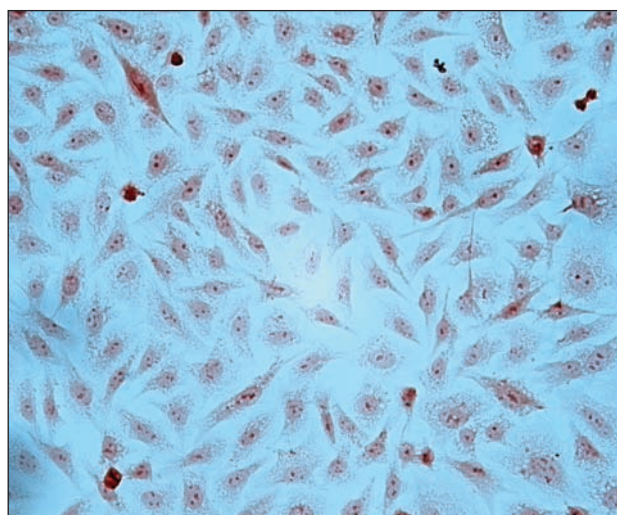


Рис. 1. Морфологія клітин РПЗ лінії DU-145 в інтактному контролі. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб.  $\times 400$

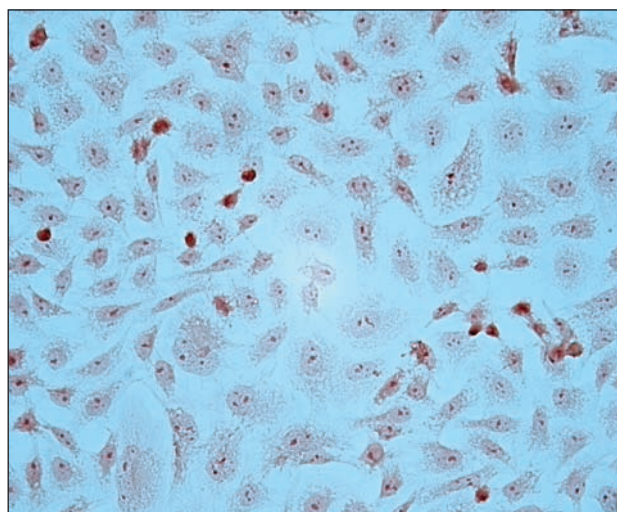


Рис. 2. Зміни морфології клітин РПЗ лінії DU-145, культивованих в присутності DEAB (4,0 мМ). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб.  $\times 400$

так і в комбінації, викликали інверсію знаку СПЗ з негативного у контролі на позитивний. Чистий DEAB знижував  $\zeta$ -потенціал клітин на 68,5%, водночас чистий Spn — тільки на 21,2%. Це відбувалося тому, що інвертований до позитивних значень СПЗ клітин лінії DU-145 під дією Spn набував в середньому у 2,5 раза більшої величини, ніж позитивний заряд клітин, які зазнали впливу DEAB (табл. 1).

$\zeta$ -потенціал прямо залежить від величини СПЗ, безвідносно до його знаку. Саме тому більший за абсолютним значенням СПЗ і обумовлював виникнення більшого за величиною  $\zeta$ -потенціалу, ближчого до контрольного. Комбінація сполук DEAB + Spn в інгібуючих концентраціях практично повністю повертала величину  $\zeta$ -потенціалу до контрольних значень. Більш інформативними видавалися зміни саме інвертованого СПЗ: його величина достовірно не відрізнялася від набутої під впливом чистого Spn, проте значно перевищувала викликану чистим DEAB. Це могло свідчити про переважну роль Spn у використаній комбінації, додатково підтверджуючи факт конкуренції даних сполук за ділянки зв'язування на клітинній поверхні (див. табл. 1). Таке явище різною мірою притаманне поєднаній дії Spn з іншими інгібіторами ALDH.

**Морфологічні зміни андрогенрезистентних клітин РПЗ лінії DU-145, викликані культивуванням в присутності DEAB та його комбінації з Spn.** На цитологічних препаратах контрольних клітин лінії DU-145 спостерігали типову картину для агресивної лінії РПЗ: клітини мали переважно полігональну або дещо видовжену форму, добре візуалізувались великі ядра, що характерно для клітин з високою метаболічною та проліферативною активністю. Клітини щільно прилягали одна до одної (рис. 1).

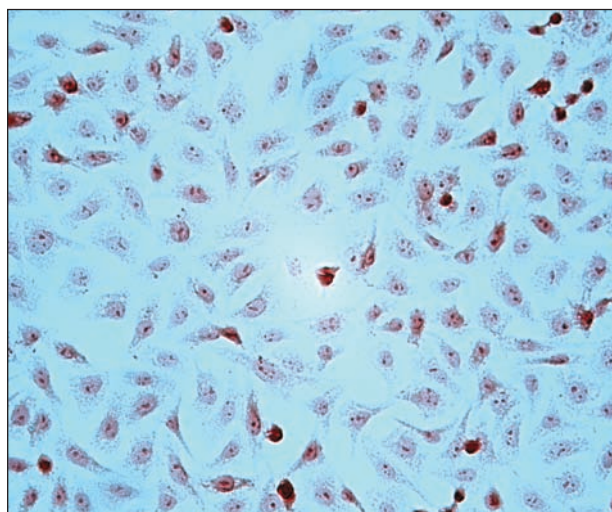
При використанні окремо DEAB (4,0 мМ) щільність клітинного моношару суттєво знижувалась в порівнянні з контролем, замість суцільного шару спостерігали розрізнені групи клітин (рис. 1, 2). Клітини втрачали свої відростки та характерну полігональну форму, ставали округлими, що могло бути ознакою втрати адгезії та цитотоксичної дії препарату. Спостерігались темні пікнотичні клі-

тини та поява клітинного детриту, що вказувало на запуск процесів апоптозу або некрозу під дією інгібітора ALDH (див. *рис. 2*).

**Вплив DEAB (1,0 мМ) в комбінації з Spn (2,5 мМ).** Щільність моношару клітин в даній групі була менша, ніж у контролі і за умови впливу чистого DEAB в концентрації, яка дорівнювала його  $IC_{50}$ . Притому  $IC_{50}$  DEAB, визначена для його комбінації зі Spn, була значно меншою, ніж  $IC_{50}$  DEAB, застосованого окремо (*рис. 2, 3*). Клітини мали неоднорідний вигляд: частина їх зберігала видовжену форму, проте з'являлись ознаки вакуолізації та зернистості цитоплазми, зростала частка темних пікнотичних клітин, в яких починався апоптоз (див. *рис. 3*). Відмінності загального стану культури від контролю клітин (див. *рис. 1, 3*) могли бути пов'язані з накопиченням токсичних метаболітів і порушенням антиоксидантного захисту.

Таким чином, інгібітор ALDH DEAB справляв цитотоксичну і проапоптотичну дію на клітини лінії DU-145, що морфологічно виявлялося, зокрема, за наявності округлених темних клітин на забарвлених препаратах (див. *рис. 2*). Одночасне додавання Spn і DEAB мало менш виражений цитотоксичний ефект (клітини частково зберігали свою форму і наявність відростків), але викликало появу більшої кількості клітин, в яких спостерігались характерні апоптотичні зміни (див. *рис. 3*). Імовірно, комбінований вплив Spn і DEAB, разом з цитотоксичним і проапоптотичним ефектами, пригнічував антиоксидантний захист андрогенрезистентних клітин.

**Зміни профілю основних ПА та їх ацетильованих форм в андрогенрезистентних клітинах РПЗ лінії DU-145, викликані культивуванням в присутності DEAB, Spn та їх комбінації.** Культивування андрогенрезистентних клітин лінії DU-145 із DEAB у концентрації 4,0 мМ викликало наступні зміни поліамінного профілю: рівень путресцину (Put) практично дорівнював контрольним показникам, рівні спермідину (Spd) і Spn зростали на 14,5% і 40,9% відповідно. За рахунок останнього спостерігалось певне зниження молярного співвідно-



**Рис. 3.** Зміни морфології клітин РПЗ лінії DU-145, культивованих в присутності суміші DEAB (1,0 мМ) і Spn (2,5 мМ). Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.  $\times 400$

шення Spd/Spn, від 2,79 в контролі до 2,30 в дослідній групі, яке корелювало зі зниженням виживаності клітин. Також відмічали зменшення вмісту  $N^1$ -AcSpd та  $N^1$ -AcSpn на 18–19%.

Вплив Spn (5,0 мМ) практично не позначався на рівні Put і викликав достовірне зниження вмісту Spd на 12,7%. Рівень Spn підвищувався у 1,8 раза, імовірно, за рахунок екзогенної сполуки, а  $N^1$ -AcSpd знижувався на 19,9% — як і під впливом DEAB. Вміст  $N^1$ -AcSpn достовірно не змінювався, зниження індекса Spd/Spn також корелювало з виживаністю (*табл. 2*).

Зростання під впливом DEAB вмісту Spd і, більшою мірою, Spn на тлі стабільно невисокого рівня Put, а також зменшення вмісту  $N^1$ -AcSpd та  $N^1$ -AcSpn можна пояснити активацією поліаміноксидози (polyamine oxidase, PAOX) при одночасному пригніченні сперміноксидози (spermine oxidase, SMOX). За рахунок першого ефекту відбувалося компенсаторне зростання вмісту Spd, який є субстратом для подальшого синтезу Spn, за рахунок зменшення пулу  $N^1$ -AcSpn, наслідком

Таблиця 2

**Вплив DEAB та його комбінації зі Spn на вміст поліамінів (ПА) в клітинах РПЗ лінії DU-145 (нМ/мг білка)**

| ПА              | Контроль            | DEAB (4,0 мМ)       | Spn (5,0 мМ)         | DEAB (1,0 мМ) + Spn (2,5 мМ) |
|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
| Put             | 505,6 $\pm$ 61,5    | 504,4 $\pm$ 56,2    | 440,0 $\pm$ 48,4     | 239,3 $\pm$ 37,4*            |
| Spd             | 3875,4 $\pm$ 120,4  | 4437,9 $\pm$ 170,4* | 3383,2 $\pm$ 186,2*  | 915,7 $\pm$ 70,2*            |
| Spn             | 1392,3 $\pm$ 75,2   | 1962,7 $\pm$ 80,4*  | 2506,1 $\pm$ 104,6*  | 1167,9 $\pm$ 74,3            |
| $N^1$ -AcSpd    | 17949,8 $\pm$ 998,1 | 14457,2 $\pm$ 889,6 | 14359,8 $\pm$ 763,6* | 16623,2 $\pm$ 904,2          |
| $N^1$ -AcSpn    | 571,1 $\pm$ 47,5    | 469,1 $\pm$ 40,2*   | 604,2 $\pm$ 84,2     | 183,9 $\pm$ 24,1*            |
| Spd/Spn         | 2,79 $\pm$ 0,11     | 2,30 $\pm$ 0,09*    | 1,35                 | 0,78 $\pm$ 0,04*             |
| Виживаність (%) | 97,0 $\pm$ 1,0      | 80,0 $\pm$ 2,0*     | 76,0 $\pm$ 2,0*      | 72,0 $\pm$ 3,0*              |

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  відносно контролю.

другого ефекту було підсилене накопичення власне Spn, як наявного, так і синтезованого *de novo*; N<sup>1</sup>-AcSpd витрачався на підтримку стабільного рівня Put.

При культивуванні клітин DU-145 із сумішшю DEAB та Spn (застосованих в IC<sub>50</sub> 1,0 та 2,5 мМ відповідно) спостерігали значне зниження рівнів всіх ПА. Рівень Put знижувався вдвічі, рівень Spd — в чотири рази відносно контрольних значень. Рівень Spn знижувався в 1,2 раза; такий порівняно невеликий ефект можна було пояснити наявністю екзогенного Spn. В результаті індекс молярного співвідношення Spd/Spn зменшувався у 3,5 раза, від 2,79 в контролі до 0,78 в дослідних зразках. Вживаність клітин при культивуванні їх в присутності DEAB та Spn одночасно залишалася досить високою і дорівнювала 72,0% (див. табл. 2). Це могло свідчити, що комбінація DEAB і Spn, імовірно, у першу чергу пригнічувала активність орнітиндекарбоксилази (ornithine decarboxylase, ODC), основного ферменту синтезу ПА.

## ВИСНОВКИ

1. DEAB як у монорежимі, так і при комбінації з Spn інвертував знак СПЗ з від'ємного на позитивний.

2. При комбінованій дії Spn і DEAB кількісно більш значущу роль відігравав Spn, конкуруючи з DEAB за ділянки зв'язування з клітинною поверхнею.

3. DEAB у монорежимі справляв цитотоксичну і проапоптотичну дію на андрогенрезистентні клітини РПЗ. Комбінована дія Spn і DEAB спричиняла менш виражений цитотоксичний і більш виражений проапоптотичний ефекти. Імовірно, комбінація Spn і DEAB паралельно пригнічувала антиоксидантний захист пухлинних клітин.

4. Зростання вмісту Spd і, більшою мірою, Spn на тлі стабільно невисокого рівня Put, а також зменшення вмісту їх ацетильованих форм можна пояснити активацією поліаміноксидази при одночасному пригніченні сперміноксидази під впливом DEAB.

5. Зниження рівнів всіх ПА при комбінованому впливі Spn і DEAB, імовірно, було результатом

інгібування орнітиндекарбоксилази (ODC), ключового ферменту синтезу ПА.

6. Інгібітори альдегіддегідрогенази (ALDH), зокрема DEAB, можуть бути використані в якості препаратів супроводу при хіміотерапії раку передміхурової залози.

Подяка за практичну допомогу висловлюється співробітникам ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України к.б.н., с.н.с. Н.П. Юрченко і аспіранту К.О. Сауленку.

Дослідження виконані в межах НДР за темою № 2.2.5.444 “Комбінована дія сперміну і модуляторів його катаболізму як перспективна модель лікування раку передміхурової залози” (2022–2026).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zaletok SP, Klenov OO, Gogol SV, *et al.* Polyamines of blood as a new diagnostical markers in prostate cancer. *Oncology* 2019; **21** (3): 219–24. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7755> (in Ukrainian).
2. Zaletok SP, Klenov OO, Bentrad VV, *et al.* Polyamines in prostate cancer: the relationship with the aggressiveness of tumors and the risk of disease progression. *Oncology* 2023; **25** (2): 128–38. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.128> (in Ukrainian).
3. Yanish YuV, Prylutskyi MP, Zaletok SP. The influence of spermine on the survival and electrokinetic characteristics of human prostate cancer LNCaP cell line. *Oncology* 2022; **24** (3): 163–8. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10728>. (in Ukrainian).
4. Yanish YuV, Zaletok SP, Voronina OK, *et al.* The effect of pargiline, spermine and their combinations on androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer cells *in vitro*. *Oncology* 2024; **26** (3): 186–96. <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.186>. (in Ukrainian).
5. Magrassi L, Pinton G, Luzzi S, *et al.* A new vista of aldehyde dehydrogenase 1A3 (ALDH1A3): New specific inhibitors and activity-based probes targeting ALDH1A3 dependent pathways in glioblastoma, mesothelioma and other cancers. *Cancers* 2024; **16**: 2397. <https://doi.org/10.3390/cancers16132397>.
6. Rutland CS. Histological and histochemical methods: Theory and practice. 4<sup>th</sup> ed. Bloxham. UK: Scion, 2008. 571 p. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00957.x>.
7. Klenov OO, Yanish YuV, Sumnikova IO. The effect of aldehyde dehydrogenase inhibitors and their combination with spermine on the profile of polyamines in human prostate cancer cell lines. *Oncology* 2025; **27** (1): 44–50. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.01.044> (in Ukrainian).

## COMPLEX EFFECT OF THE ALDEHYDE DEHYDROGENASE INHIBITOR DEAB AND SPERMINE ON ANDROGEN-RESISTANT PROSTATE CANCER CELLS

Y.V. Yanish<sup>1</sup>, O.K. Voronina<sup>2</sup>, I.O. Sumnikova<sup>1</sup>, O.O. Klenov<sup>1</sup>, S.P. Zaletok<sup>1</sup>, V.O. Stashenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,

<sup>2</sup> NSC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Changes in a number of parameters of androgen-resistant human prostate cancer (PCa) cells under the influence of 4-(Diethylamino)benzaldehyde (DEAB) and its combination with spermine (Spn) *in vitro* have been determined. DEAB is a reversible inhibitor of aldehyde dehydrogenase (ALDH) and is used in biology

and medicine. This work continues studies that prove the enhancement of the cytotoxic and proapoptotic effects of Spn under the condition of parallel inhibition of ALDH activity in tumor cells. **Aim:** study of changes in viability,  $\xi$ -potential, sign and magnitude of total surface charge (TSC), cytomorphological characteristics, as well as modifications of the profile of basic and acetylated polyamines (PA) caused by the influence of DEAB or its combination with Spn in androgen-resistant prostate cancer cells. **Object and methods:** the objects of the research were cultures of poorly differentiated androgen-resistant prostate cancer cells of the DU-145 line. Cell survival was determined using trypan blue, the level of proliferation — crystal violet.  $\xi$ -potential and total surface charge (TSC) density at pH 7.4 were calculated based on the linear velocity of cell movement in the electric field, the sign — according to its direction. Cytomorphological changes were studied on fixed preparations of cells grown on coverslips and stained with hematoxylin and eosin. The profile of the main PAs — putrescine, spermidine, spermine and their acetylated forms — was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** It was shown that in the case of use in mono-mode  $IC_{50}$  DEAB = 4.0 mM,  $IC_{50}$  Spn = 5.0 mM; in the case of combined exposure  $IC_{50}$  DEAB = 1.0 mM,  $IC_{50}$  Spn = 2.5 mM. DEAB and Spn, applied both separately and in combination, caused an inversion of the sign of the TSC from negative to positive. Pure DEAB reduced the  $\xi$ -potential of DU-145 cell line by 68.5%, while pure Spn — only by 21.2%, because the positive TSC of cells under the action of Spn acquired on average 2.5 times greater value than the positive charge of cells exposed to DEAB. The combination of DEAB with Spn in inhibitory concentrations returned the value of the  $\xi$ -potential to control values. The predominant role of Spn in this combination was shown, as is to varying degrees inherent in the combined action of Spn with other ALDH inhibitors. DEAB exerted a cytotoxic and proapoptotic effect on DU-145 cell line. Simultaneous addition of Spn and

DEAB had a less pronounced cytotoxic effect, but caused the appearance of a larger number of cells with apoptotic changes. DEAB at a concentration of 4.0 mM had practically no effect on the content of Put, the levels of Spd and Spn increased by 14.5% and 40.9%, respectively. A decrease in the content of  $N^1$ -AcSpd and  $N^1$ -AcSpn by 18–19% was also noted. The mixture of DEAB and Spn caused a significant decrease in the levels of all PAs by 1.2–4.0 times. **Conclusions:** pure DEAB inverted the sign of TSC from negative to positive, as did its mixture with Spn. With the combined action of these compounds, Spn played a quantitatively more significant role, competing with DEAB for binding sites with the cell surface. Pure DEAB exerted cytotoxic and proapoptotic effects on androgen-resistant PCa cells. The combined action of Spn and DEAB caused less pronounced cytotoxic and more pronounced proapoptotic effects. The increase in the content of Spd and, to a greater extent, Spn against the background of a stably low level of Put, as well as the decrease in the content of their acetylated forms, was shown. The decrease in the levels of all PAs under the combined influence of Spn and DEAB indicated the inhibition of their synthesis, which negatively affected the proliferation and survival of tumor cells. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) inhibitors, particularly DEAB, can be used as adjunctive drugs in chemotherapy for PCa.

**Keywords:** aldehyde dehydrogenase, 4-(Diethylamino) benzaldehyde (DEAB), spermine, DU-145 cell line,  $\xi$ -potential, cytotoxicity, apoptosis, polyamine profile.

#### Адреса для листування:

Яніш Ю.В.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: yanish.yuriy@gmail.com

Одержано: 17.04.2026

Рекомендовано до друку: 13.05.2026

Підписано до друку: 20.05.2026