

ние уровня печеночных ферментов), в связи с чем терапия НЛ отменена.

**Заключение.** Наше исследование показало высокую эффективность ИТК 2-й линии (НЛ) в суточной дозе 800 мг в лечении резистентных ХМЛ. После 18 мес терапии уровень ПЦО составляет от 90 до 100 %, большого (полного) МО — от 75 до 100 %.

*Р.Г. Геворгиз<sup>1</sup>, С.Н. Железнова<sup>1</sup>, М.В. Нехорошев<sup>1</sup>,*

*Н.И. Бобко<sup>1</sup>, Ю.В. Зозуля<sup>2</sup>, И.П. Уваров<sup>2</sup>*

#### **ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФУКОКСАНТИНА — МОРСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО КАРОТНОИДА**

<sup>1</sup>ФГБУН ИМБИ им. А.О. Ковалевского, Севастополь, Россия;

<sup>2</sup>ООО «МикроБиоТехнологии», Новосибирск, Россия

**Введение.** Фукоксантин (Фк) — один из наиболее распространенных каротиноидов морского происхождения — привлекает внимание своей противоопухолевой активностью, способностью подавлять рост клеток лейкоза человека, подавлять рак простаты и молочной железы. Кроме того, Фк *in vivo* обладает высокой активностью при лечении меланомы, рака печени и рака прямой кишки. Среди многих видов морских водорослей для получения Фк в промышленных масштабах особый интерес представляет морская диатомея *Cylindrotheca closterium*, поскольку содержание Фк в ее биомассе достигает 2 % и более.

**Цель исследования** — разработать промышленную технологию получения Фк из биомассы, культивируемой *C. closterium*.

**Материалы и методы.** Фк экстрагировали из биомассы *C. closterium* спиртом. Затем добавляли дистиллированную воду в соотношении 1:2 и отделяли осадок центрифугированием. Процедуру повторяли до полного освобождения от хлорофиллов и других каротиноидов. На последней стадии полученную оранжево-красную фракцию Фк перекристаллизовали из диэтилового эфира — гексана или из хлористого метилена — гексана. Выделившиеся кристаллы Фк промывали гексаном и высушивали в потоке аргона.

**Результаты.** Кристаллический Фк охарактеризовали методами МС и ЯМР. Соотношение транс- и цисизомеров Фк, полученное после перекристаллизации из диэтилового эфира, составляло 95:4. В то же время после перекристаллизации Фк из хлористого метилена соотношение изомеров составляло 99:0,5. Основные пики масс-спектра —  $m/z$  681.4078  $[M+Na]^+$   $m/z$  659.4272  $[M+H]^+$   $m/z$  641.4172  $[M+H]^+$  — идентичны для Фк. Спектры в ультрафиолетовой и видимой областях (UV–VIS) в метаноле соответствуют all trans Фк и совпадают с литературными данными.

**Заключение.** Разработана промышленная технология получения кристаллического Фк из биомассы диатомовой водоросли *C. closterium*. Получен 1 г кристаллического Фк, который может быть использован для разработки противоопухолевых препаратов.

*А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Н.П. Акентьева*

#### **ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ**

*ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия*

**Введение.** Фермент гистондеацетилаза (HDAC) — это молекулярная мишень последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, в развитии опухолей. Ингибиторы HDAC обладают большим потенциалом для лечения онкологических заболеваний. Поэтому разработка ингибиторов HDAC является весьма актуальной в настоящее время.

**Цель исследования** — синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она).

**Материалы и методы.** Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации  $\alpha$ -аминогидроксамовых кислот с замещенными  $\gamma$ -пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование HDAC под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином (сРт) и циклофосфаном (ЦФ) на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210.

**Результаты.** Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических ЦГК 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8 триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована *in vitro* молекулярная мишень ЦГК 1–10. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA-MB-231) вызывает ингибирование от 55 до 92 % активности HDAC. Уровень ингибирования является высоким даже в сравнении с трихостатином, который признан известным ингибитором HDAC. Проведенные *in vivo* исследования ЦГК 1–10 в комбинированной терапии с сРт и ЦФ на опухолях лейкемии Р-388 и лейкемии L-1210 показали, что ЦГК обладают выраженной хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, увеличивают продолжительность жизни животных в 1,5–2 раза. ЦГК 1–10 также проявляли антиметастатический эффект при полихимиотерапии меланомы В-16.

**Заключение.** ЦГК являются потенциальными препаратами для лечения онкологических заболеваний.

*А.Р. Гизатуллин, И.В. Выстороп, Н.С. Горячев, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.И. Шкондина, Т.Р. Приходченко, Н.П. Акентьева*

#### **СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ**

*ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия*

**Введение.** Фермент гистондеацетилаза (HDAC, К. Ф. 3.5.1) катализирует удаление ацетильной группы  $\epsilon$ -N-

ацетил-лизина из гистонов H3, H4, H2A, H2B и играет важную роль в регуляции экспрессии онкогенов и делении раковых клеток. Ингибиторы HDAC обладают большим потенциалом для лечения клеточных пролиферативных, онкологических заболеваний. Основная задача состоит в создании специфичных ингибиторов HDAC, подавляющих ферментативную и клеточную активности, водорастворимых и обладающих повышенной биодоступностью и эффективностью *in vitro* и *in vivo*.

**Цель исследования** — синтезировать рацемические спироциклические гидроксамовые кислоты (ЦГК, производные 1-гидрокси-1,4,8 триазапиридо [4.5] декан-2-она) и идентифицировать молекулярную мишень их действия.

**Материалы и методы.** Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации  $\alpha$ -аминогидроксамовых кислот с замещенными  $\gamma$ -пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Для анализа действия соединения на активность гистондеацетилазы применен флуоресцентный метод определения HDAC активности (Amplite Fluorometric HDAC Activity assay Kit, AAT Bioquest, Inc., USA). Тестирование эффекта ЦГК проводили на клеточных лизатах карциномы молочной железы человека (MDA-MB-231).

**Результаты.** Впервые синтезированы водорастворимые рацемические ЦГК (12–22, производные 1-гидрокси-1,4,8 триазапиридо [4.5] декан-2-она). Проведен скрининг 12 ЦГК в качестве потенциальных ингибиторов фермента HDAC. Впервые идентифицирована *in vitro* молекулярная мишень ЦГК. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК к MDA-MB-231 вызывает ингибирование от 86 до 99 % активности HDAC. Для сравнения уровень ингибирования HDAC трихостатином, который является известным ингибитором HDAC, составляет 82 %. Следует отметить, что вновь синтезированные ЦГК — водорастворимые, высокоспецифичные и эффективные ингибиторы HDAC.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод, что вновь синтезированные, водорастворимые ЦГК являются потенциальными кандидатами для лечения онкологических заболеваний.

*И.С. Голубева, Н.П. Яворская, Л.В. Эктова, В.А. Еремина, Н.И. Тихонова, Т.Д. Миникер, М.В. Дмитриева*

#### СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА С УГЛЕВОДНЫМИ ОСТАТКАМИ ГАЛАКТОЗОЙ, АРАБИНОЗОЙ И ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПО ИМИДНОМУ АТОМУ АЗОТА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — поиск среди производных индолакарбазола высокоэффективных противоопухолевых (п/о) соединений с широким спектром действия.

**Материалы и методы.** Сравнение специфической активности производных индолакарбазола с сахарами — 6 с арабинозой (I), 6 с галактозой (II) (и заместителями по имидному атому азота: — атом водорода, — аминогруппа, — оксиэтиламино группа, — цианоэтиламино груп-

па, — амиды пиколиновой и муравьиной кислот) на перививаемых мышинных моделях. Асцитные опухоли: Эрлиха, лимфолейкоз Р-388; солидные — эпидермоидная карцинома легкого Льюис (LLC), рак шейки матки (РШМ-5), рак толстого кишечника АКАТОЛ и аденокарцинома молочной железы Са-755. В опытах использованы мыши-гибриды В6D2F1 весом 18–22 г. Критерием эффективности служили торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) опытных мышей по сравнению с нелеченным контролем. Соединения вводили внутривентриально 5 дней с интервалом 24 ч в терапевтических дозах от 10 до 60 мг/кг для соединений I и от 60 до 100 мг/кг для соединений II.

**Результаты.** Анализ групп соединений I и II показал, что п/о активность соединений на опухоли Эрлиха варьировалась от 96 до 540 % УПЖ и на лимфолейкозе Р-388 — от 51 до 203 % УПЖ животных независимо от углеводного остатка и заместителей по имидному атому азота, входящих в состав изучаемых соединений. Исследования показали, что в группе 2 все соединения выявили п/о активность на РШМ-5, в отличие от группы 1, где два соединения (с -окси и -цианоэтиламино остатками по имидному атому азота) из шести были без эффекта. Два соединения из групп 1 и 2 с -амидом пиколиновой кислоты в обоих показали на РШМ-5 по 67–90 % ТРО, сохраняемое в процессе наблюдения на уровне 50–59 % до 26-го дня после окончания лечения с 20–28 % УПЖ животных соответственно. На LLC соединения обеих групп не проявили эффекта. На РШМ-5 соединение из группы 1 с заместителем -атомом водорода проявило непосредственный эффект 65 % ТРО, сохраняемый в процессе наблюдения на уровне 58 % до 12-го дня после окончания лечения. Соединение II с тем же заместителем показало 70–50 % ТРО до 8-го дня наблюдения. На Са-755 те же соединения показали следующий эффект: из группы I — 99–61 % ТРО до 16-го дня наблюдения с 28 % УПЖ, а из группы 2—94–58 % ТРО до 8-го дня с 22 % УПЖ. На АКАТОЛе соединения I и II с непосредственным эффектом — 60–57 % ТРО до 8-го дня и 66–50 % ТРО до 4-го дня наблюдения соответственно. С -оксиэтильным заместителем в группе 1 на РШМ-5 и LLC не оказали эффекта, из группы 2—58–53 % ТРО до 16-го дня с 24 % УПЖ на РШМ-5 и на LLC 58 % ТРО до 4-го дня.

**Заключение.** На солидных моделях опухолей противоопухолевая эффективность производных индолакарбазола зависит и от сахаров, и от заместителей.

*И.А. Голубкин<sup>1,2</sup>, Е.И. Игнатьева<sup>3</sup>, Н.Ю. Шматко<sup>2</sup>, Т.С. Ступина<sup>2</sup>, Н.А. Санина<sup>1,2</sup>, А.А. Терентьев<sup>1,2</sup>*

#### ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДРАСТВОРИМЫХ СЕРАНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА

<sup>1</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

**Введение.** Оксид азота NO является многофункциональной молекулой, влияющей на многие биологические