

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 триазапиро [4.5] декан-2-она) и идентифицировать молекулярную мишень их действия.

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α -аминогидроксамовых кислот с замещенными γ -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 триазапиро [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. Еремينا, 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 внутривентально 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^{1,2}, Е.И. Игнатьева³, Н.Ю. Шматко², Т.С. Ступина², Н.А. Санина^{1,2}, А.А. Терентьев^{1,2}

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДРАСТВОРИМЫХ СЕРАНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

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