

ЦИКЛИЧЕСКИЕ И СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Ю. Р. Александрова (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, Россия)

Д.В. Мищенко (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики Российской академии наук, Черноголовка, Россия)

Работа выполнена под руководством канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биомолекулярного скрининга ИФАВ РАН М. Е. Негановой (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, Россия)

Онкологические заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине и биологии. Согласно статистике они занимают второе место среди причин смертности после сердечно-сосудистых патологий [1].

Известно, что соединения класса гидроксамовых кислот способны ингибировать работу гистоновых деацетилаз (HDACs) и, возможно, других металлозависимых ферментов, участвующих в канцерогенезе, и блокировать таким образом клеточный цикл опухолевых клеток, уменьшая их пролиферацию и вызывая апоптоз [2]. Так, в настоящее время уже одобрено использование ряда синтезированных производных гидроксамовых кислот [3] в качестве противоопухолевых препаратов, что наглядно подтверждает потенциал данных соединений в лечении онкологических заболеваний.

Целью настоящего исследования является изучение противоопухолевого потенциала соединений на основе гидроксамовых кислот, содержащих в своей структуре тетраметилзамещенный, N-метилзамещенный, спиропиперидиновый и хиназолин-4(3H)-оновый фрагменты.

Для реализации поставленной цели использовался комплексный подход исследования активности производных гидроксамовых кислот *in vitro* и *in vivo*: определение Fe(II)-хелатирующей активности, анализ влияния на Fe(II)-инициируемое перекисное окисление липидов (ПОЛ) и активность ферментов гистоновых деацетилаз, установление параметров острой токсичности (максимальная переносимая доза МПД, среднесмертельная доза ЛД₅₀, непереносимая доза ЛД₁₀₀), а также исследование хемосенсибилизирующей активности тестируемых соединений в комбинации с известными цитостатиками Циклофосфаном (ЦФ) и Цисплатином (ЦП) на мышцах-самцах линии BDF1 с лимфолейкозом P-388.

Показано, что все исследуемые соединения обладают железохелатирующей способностью, при этом наиболее активными хелаторами являются спироциклические гидроксамовые кислоты **1а-д**: процент связывания данных соединений в концентрации 100 мкМ с ионами Fe(II) варьирует от 74% до 92%. При изучении антиоксидантных свойств в тесте ПОЛ большинство гидроксамовых кислот не проявляют прямого антиоксидантного эффекта. Однако, соединения **1г** и **1д** снижают содержание малонового диальдегида в системе на 20% и 30% соответственно, тем самым ингибируя Fe(II)-индуцированное ПОЛ. При оценке влияния гидроксамовых кислот на активность фермента HDAC1 были выявлены соединения-лидеры **1в-д**, обладающие наибольшей HDAC1 ингибирующей способностью. В экспериментах *in vivo* для этих веществ был определен класс токсичности – умеренно

токсичные, – и исследована их хемосенсибилизирующая активность. В комплексной химиотерапии лимфолейкоза Р388 с известными цитостатиками спироциклическая гидроксамовая кислота с валиновым заместителем **1в** в сочетании как с ЦФ, так и с ЦП, показывает наиболее выраженные хемосенсибилизирующие свойства, что обеспечивает по завершении эксперимента 37,5% выживаемость животных в экспериментальных группах, а увеличение средней продолжительности жизни мышей составляет для группы **1в** + ЦФ 280,6% и 187,4% для группы **1в** + ЦП.

Таким образом, из исследуемых гидроксамовых кислот можно выделить соединение-лидер **1в**, которое проявляет комплексный тип активности: обладает выраженными хелатирующими свойствами по отношению к ионам Fe(II), ингибирует активность HDAC1 и является эффективным хемосенсибилизатором, применение которого в комбинированной химиотерапии с ЦФ и ЦП приводит к появлению значительного эффекта усиления противоопухолевого действия цитостатиков. Полученные данные позволяют рассматривать данное соединение в качестве основы для создания потенциальных терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01185 мол_а).

1. Джемал А., Винеис П., Брей Ф. и др. Атлас современной онкологии. Издание второе. – Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество. – 2014. – 136 с.
2. Pontiki E. et al., Med. Res. Rev. – 2012. – V. 32. – P. 1-165.
3. Thurn K.T., Thomas S., Moore A., Munster P. Future Oncol. – 2011. – V. 7(2). – P. 263-283.