Н-АЛКИЛИРОВАНИЕ ДАУНОРУБИЦИНА СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ ВЕДЕТ К АКТИВНЫМ АНТИНЕОПЛАСТАМ И СНИЖЕНИЮ УГНЕТАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ

**А.В. Семаков, С.А. Пухов, Л.В. Аникина, Ю.А. Александрова,
Е.Ю. Яндулова, М.Е. Неганова, С.Г. Клочков**

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-105

E-mail: L_vok@list.ru

Антрациклины с момента введения в клиническую практику в 70-х годах и до сих пор остаются широко используемым классом противоопухолевых препаратов. В основном их использование ограничивает два фактора: изначальная малая чувствительна к ним некоторых опухолей, а также развитие множественной лекарственной устойчивости; развитие острой и отложенной кардиотоксичности. В то время как стабильные N-ацильные производные антрациклинов теряют цитотоксические свойства, N-алкильные производные – сохраняют, или превосходят активность исходных антрациклинов. В случае использования для N-алкилирования сесквитерпеновых лактонов (СЛ) такие аналоги антрациклинов показывают некоторое защитное действие от повреждения активными формами кислорода (АФК), ключевого фактора в развитии антрациклиновой кардиомиопатии.

По реакции присоединения Михаэля была синтезирована серия конъюгатов природных и полусинтетических СЛ с даунорубицином. В качестве исходных субстратов использовали СЛ, выделенные в препаративных количествах из девясила высокого, костуса, пижмы девичьей, василька крупноголовчатого. Полученные конъюгаты показывают высокую цитотоксичность и приводят к аресту клеточного цикла в G2/M фазе и далее, к апоптозу. В отличие от даунорубицина, для конъюгатов с СЛ менее выражена способность приводить к деполаризации и набуханию митохондрий, угнетению компонентов электронно-транспортной цепи, также к перекисному окислению липидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-73-00343.