НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ В КАЧЕСТВЕ САР-ГРУППЫ ПРИРОДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

**М.Е. Неганова¹, Ю.Р. Александрова¹, Е.В. Суслов², Е.С. Можайцев²,
А.А. Мункуев², К.П. Волчо², С.Г. Клочков¹**

¹ИФАВ РАН, 142432, Россия, Черноголовка, Северный пр., д. 1.

²НИОХ СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-65

E-mail: neganova83@mail.ru

Гидроксамовые кислоты являются одним из наиболее перспективных и активно изучаемых классов химических соединений в качестве потенциальных терапевтических агентов [1, 2], в частности, для борьбы с нейропатологиями [3, 4]. В качестве нового подхода к лечению болезни Альцгеймера в данной работе в качестве Сар-группы были использованы фрагменты адамантана и природных терпеновых соединений камфана и фенхана в сочетании с линкерами различной природы с амидной группой. 11 целевых соединений были разработаны, синтезированы и исследованы в комплексе анализов *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.

В результате *in vitro* испытаний в качестве наиболее перспективных веществ были выбраны гидроксамовые кислоты **15** и **25**, которые эффективно ингибируют HDAC6 и проявляют антиагрегационные свойства в отношении Aβ, а также обладают антиоксидантной активностью и не оказывают токсического действия на здоровую культуру клеток НЕК 293. При изучении *in vivo* нейропротекторного потенциала для гидроксамовой кислоты **15** была обнаружена способность восстанавливать нарушения в обучении и формировании долговременной эпизодической и пространственной памяти трансгенных мышей 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера. Кроме того, количественная оценка накоплений Aβ в срезах мозга животных экспериментальных групп выявила значительно более низкое содержание включений Aβ у трансгенных мышей, получавших лечение гидроксамовой кислотой **15**.

Полученные результаты подтверждают перспективность синтетического подхода к созданию эффективных полифункциональных нейропротекторных соединений, а гидроксамовая кислота **15**, содержащая адамантановый фрагмент, связанный амидной связью с углеводородным линкером, является возможным потенциальным мультитаргетным агентом против болезни Альцгеймера.

Литература

- [1] M. Manal et al., Bioorg Chem. 2016, 67, 18-42.
- [2] X. Qiu et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017, 72, 60-72.
- [3] K. Xu et al., Oxid Med Cell Longev. 2011, 2011, 143269.
- [4] M. Neganova et al., Curr Med Chem. 2020.