

# Противоопухолевая эффективность дегидрозингерона и его новых производных в композициях с химиотерапевтическими препаратами

Мохаммад Тараа, Карут Рауда, Бондарь Оксана Викторовна, Павельев Роман Сергеевич, Штырлин Юрий Григорьевич

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Научно-образовательный центр фармацевтики, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18

В сфере разработки противоопухолевых лекарственных средств представляет интерес получение аналогов куркумина и продукта его метаболической деструкции дегидрозингерона (ферулоилметана), которые проявляют выраженные противоопухолевые, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, однако характеризуются низкой биодоступностью и стабильностью.

В настоящей работе мы продолжили исследование противоопухолевых свойств новых пиридоксин-содержащих аналогов дегидрозингерона (DZG) и оценили потенциал их использования в композициях с коммерческими химиотерапевтическими агентами. Ранее нами было показано, что новые производные DZG – соединения 1 и 2 (рисунок 1) эффективно ингибируют пролиферацию опухолевых клеток в тестах *in-vitro*, цитотоксические концентрации  $IC_{50}$  сопоставимы по величине с ДНК-интеркалятором доксорубицином и более чем в 7 раз меньше, чем у DZG и в 2 раза меньше, чем у куркумина. Новые пиридоксин-содержащие производные, в отличие от куркумина и DZG, не являются антиоксидантами и действуют на опухолевые клетки посредством индукции внутриклеточных активных форм кислорода, что сопровождается запуском апоптоза и торможением клеточного цикла в фазе G2/M.

В настоящей работе мы исследовали влияние новых производных DZG – соединений 1 и 2 на цитотоксичность доксорубина, паклитаксела, метотрексата и винбластина в отношении опухолевых клеток аденокарциномы простаты (PC-3). Было показано, что соединения 1, 2 и куркумин в низкотоксичных концентрациях увеличивают цитотоксичность доксорубина и винбластина на 40-60%, однако, DZG значительно не усиливает действие цитостатиков. Для композиций с паклитакселом и метотрексатом синергетического эффекта от применения исследуемых соединений обнаружено не было.

Оценена доставка доксорубина в опухолевые клетки с использованием проточной цитометрии, показано значимое увеличение накопления доксорубина в клетках под действием соединений 1 и 2. Также в тесте с флуоресцентным индикатором DiOC6(3) показано, что исследуемые соединения воздействуют на клеточные мембраны, производят их деполяризацию, что, вероятно, объясняет увеличение внутриклеточной доставки доксорубина. Таким образом, можно заключить, что новые производные DZG являются перспективными противоопухолевыми агентами, активность которых необходимо в дальнейшем тестировать на животных с привитыми опухолями.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70175, а также за счет средств государственного задания, проект №0671-2020-0053.

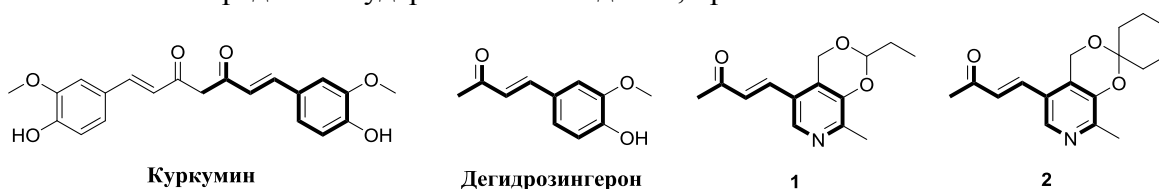


Рисунок 1. Структуры исследуемых соединений