

и органов. В связи с частым обнаружением цитомегаловируса человека (ЦМВ) в опухолях разного происхождения представляло интерес изучить влияние ЦМВ-инфекции на действие ДОКС в клетках лейкемии человека ТНР-1. ДОКС вызывал дозозависимую гибель клеток: в концентрации 5 мкг/мл — $80 \pm 3,9\%$, 2,5 мкг/мл — $69 \pm 1,7\%$ и 1,25 мкг/мл — $46 \pm 8\%$ клеток. После заражения ЦМВ действие ДОКС уже в течение 24 ч было значительно снижено: при тех же концентрациях антибиотика гибель клеток составляла $34 \pm 1,1\%$, $27 \pm 4,3\%$ и $18 \pm 8,2\%$, соответственно. Мы показали, что клетки лейкемии ТНР-1, инфицированные ЦМВ, устойчивы к действию ДОКС как при транскрипции литических генов ЦМВ (24 ч после заражения), так и при повышенной активности латентных генов (7 сут и 14 сут после заражения). Совместное действие ДОКС с ингибитором mTOR — рапамицином (РАПА) в концентрации 9 мкг/мл, привело к преодолению резистентности инфицированных клеток, гибель клеток составила $83,6 \pm 6,2\%$. Важный результат был получен в опытах с сочетанным применением антибиотика и РАПА. Установлено, что сочетанное применение позволяет снизить действующую концентрацию ДОКС в 4 раза с сохранением цитотоксического действия на инфицированные клетки. Таким образом, комбинированная терапия ДОКС в сочетании с РАПА может стать новой стратегией для снижения токсичности ДОКС и преодоления устойчивости опухолей к химиотерапии у пациентов, инфицированных ЦМВ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) грант № 17-04-00812.

**С.В. Шмаков¹, Н.А. Князев^{1,2*}, Д.К. Латыпова¹,
А.В. Степаков³, В.М. Бойцов^{1,4}**

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОСЧЛЕНЕННЫХ ТРИПТАНТРИНОВ И ПИРРОЛОПИРРОЛИЗИНОВ

¹ Санкт-Петербургский академический университет, Санкт-Петербург, Россия

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский научный центр РАН, Санкт-Петербург, Россия

**S.V. Shmakov¹, N.A. Knyazev^{1,2*}, D.K. Latypova¹,
A.V. Stepakov³, V.M. Boitsov^{1,4}**

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF POTENTIAL ANTITUMOR ACTIVITY OF SPIROFUSED TRYPTANTHRINES AND PYRROLOPYRROLIZINES

¹ Saint-Petersburg Academic University, St. Petersburg, Russia

² Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Scientific Center RAS, St. Petersburg, Russia

*nickolayknz@gmail.com

Препараты на основе спиросочлененных триптантринов и пирролопирролизинов являются новым перспективным классом для поиска противоопухолевых препаратов [1]. В работе разработан метод синтеза таких

соединений, предложен эффективный способ разделения образующихся диастереомеров, отличающихся пространственной ориентацией групп относительно спироатома. Потенциальная противоопухолевая активность полученных соединений исследована *in vitro*. Проведено сравнение активности полученных пар диастереомеров. На клеточных линиях HeLa, K-562, MН22-а продемонстрировано отсутствие острой токсичности. Получены значения IC_{50} , составившие (72 ч.) для клеток HeLa: R-изомер $7,0 \pm 0,2$ мкг/мл, S-изомер $16,1 \pm 1,6$ мкг/мл, для клеток K-562: R-изомер $1,9 \pm 0,2$ мкг/мл, S-изомер $7,8 \pm 0,2$ мкг/мл, для клеток MН22-а: R-изомер $7,2 \pm 0,22$ мкг/мл, S-изомер $24 \pm 0,12$ мкг/мл. Таким образом, для пар диастереомеров показана более чем двукратная разница в цитотоксической активности на длительном временном промежутке.

Сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3 играет важную роль в развитии онкологических заболеваний: постоянно активированный STAT3 увеличивает пролиферацию, выживаемость и инвазию опухолевых клеток, одновременно подавляя противоопухолевый иммунитет [2]. Таким образом, STAT3 является многообещающей мишенью для терапии онкологических заболеваний. В работе продемонстрирован различный характер действия полученных соединений на экспрессию STAT3: так, R-изомеры, показывающие большую цитотоксическую активность, уменьшают количество определяемого методом иммуноблоттинга STAT3 по сравнению с контролем на 30%, менее активные S-изомеры увеличивают экспрессию STAT3 на 50%. Полученные результаты позволяют говорить о существенной зависимости эффективности спиросочлененных триптантринов и пирролопирролизинов от пространственной ориентации групп относительно спироатома и потенциальной возможности применения таких соединений в качестве средства для противоопухолевой терапии.

Коллектив авторов благодарит Программу Президиума РАН (Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий) за финансовую поддержку.

Литература:

1. Filatov A.S., Knyazev N.A., Shmakov S.V. et al. Concise Synthesis of Tryptanthrin Spiro Analogues with In Vitro Antitumor Activity Based on One-Pot, Three-Component 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Cyclopropenes. *Synthesis* 2019; 51(03): 713–29.
2. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature reviews cancer* 2009; 9(11): 798.

**О.Ю. Шувалов, А.А. Дакс,
Н.А. Барлев, О.А. Федорова***

БЕЛКИ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С MDM2 И УЧАСТВУЮЩИЕ В РЕПАРАЦИИ ДНК

¹ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

O. Shuvalov, A. Daks, N. Barlev, O. Fedorova*

PROTEINS INTERACTING WITH MDM2 AND PARTICIPATING IN DNA REPAIR

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, Russia

*fedorovaolgand@gmail.com

MDM2 является основным негативным регулятором онкосупрессора p53. На данный момент ингибирование Mdm2 рассматривается как терапевтическая