

УДК 541.69:001.8

**ПОДАВЛЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ НОВЫМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПРЕГНАНОВОГО РЯДА. КОРРЕЛЯЦИЯ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ**А.С. Латышева, В.А. Костин, В.А. Золотцев, Г.Е. Морозевич, А.Ю. Мишарин*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия*

На протяжении многих лет поиск и разработка новых противоопухолевых агентов является одной из важнейших задач биомедицинской химии. Ещё в середине прошлого века была показан актуальный подход терапии для лечения рака предстательной железы (РПЖ) – снижение уровня андрогенов в простате, а современная стратегия лечения основана на применении ингибиторов ключевых ферментов биосинтеза андрогенов, и в первую очередь цитохрома P450 17A1. Стероиды, замещённые азотсодержащим гетероциклом, являются эффективными ингибиторами CYP17A1, а один из ингибиторов – абиратерон – рекомендован к широкому применению в качестве противоракового агента. Исследование абиратерона и опыт применения в клинике показали, что они подавляют активность CYP17A1, подавляют работу андрогенового рецептора, эффективно снижают уровень PSA и снижают рост клеток карциномы простаты. Целью настоящей работы являлась оценка антипролиферативной активности азотсодержащих производных прегнанового ряда, различающихся структурой стероидного фрагмента и азотсодержащего гетероцикла в андрогензависимых и андрогеннезависимых культурах клеток карциномы простаты (LNCaP и PC-3 соответственно). Антипролиферативная активность соединений оценивалась по подавлению роста клеток карциномы простаты методом МТТ при 96 ч инкубации. Оксазолин и бензоксазол, содержащие 3 $\beta$ -гидрокси-5-еновый, 3 $\beta$ -гидрокси-5,16-диеновый фрагменты и 3 $\beta$ -гидрокси-5-ен-17 $\beta$ -оксазолин активно подавляли рост клеток PC-3 и LNCaP. Антипролиферативная активность 3-кето-4-ен-производных и 5-оксо-секо-А-производных была достоверно ниже; 6-метокси-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -производные слабо подавляли рост клеток PC-3 и LNCaP. Сравнение эффектов оксазолиновых и бензоксазоловых производных, содержащих одни и те же стероидные фрагменты, показало, что оксазолиновые производные являются более мощными ингибиторами роста и пролиферации клеток PC-3. Действие бензоксазолных производных на рост клеток PC-3 и LNCaP было одинаковым. Активность этих соединений была сравнима с известными ингибиторами CYP17A1 абиратероном и галетероном, использованных в качестве контрольных соединений. Полученные результаты свидетельствуют о высоком фармакологическом потенциале оксазолиновых производных содержащих 3 $\beta$ -гидрокси-5-еновый, 3 $\beta$ -гидрокси-5,16-диеновый фрагменты и 3 $\beta$ -гидрокси-5-ен бензоксазола.

**Ключевые слова:** Производные [17(20)E]-21-норпрегнена, ингибиторы CYP17A1, клетки карциномы простаты PC-3 и LNCaP.

**Литература**

1. V.A. Kostin, V.A. Zolotsev, A.V. Kuzikov, R.A. Masamrekh, V.V. Shumyantseva, A.V. Veselovsky, S.V. Stulov, R.A. Novikov, V.P. Timofeev, A.Y. Misharin. Oxazolonyl derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene differing in the structure of A and B rings. Facile synthesis and inhibition of CYP17A1 catalytic activity. Steroids, 2016, 115, 114-122.
2. В.А. Костин, А.С. Латышева, В.А. Золотцев, Я.В. Ткачев, В.П. Тимофеев, А.В. Кузиков, В.В. Шумянцова, Г.Е. Морозевич, А.Ю. Мишарин. Оксазолиновые производные [17(20)E]-21-норпрегнена – ингибиторы активности CYP17A1 и пролиферации клеток карциномы простаты. Изв. РАН, сер. хим., 2018, 682-687
3. T.S. Dalidovich, A.L. Hurski, G.E. Morozovich, A.S. Latysheva, T.A. Sushko, N.V. Strushkevich, A.A. Gilep, A.Y. Misharin, V.N. Zhabinskii, V.A. Khrpach. New azole derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene: synthesis and inhibition of prostate carcinoma cell growth, Steroids 2018