

СЕКЦІЯ 8. МЕДИЧНА БІОЛОГІЯ

УДК 547.74/.75:615.31

ПОХІДНІ ПІРОЛУ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ СКЛАДОВІ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

А.В. Бичко¹, О.М. Гурняк²

^{1,2}Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я колоректальний рак (КРР) – рак прямої та товстої кишки займає друге місце серед онкологічних захворювань (1 місце посідає рак легень у чоловіків та рак молочної залози у жінок) і має тенденцію до позитивного приросту кількості хворих. Тому пошук засобів терапії цього захворювання є актуальною всесвітньою проблемою.

Ініціація та розвиток КРР визначається комбінативною дією генетичних та епігенетичних чинників на проліферативну активність та метаболізм епітеліальних клітин інтерстиціальних крипт [2]. На молекулярному рівні ключовою подією, що запускає патогенез цих клітин, є мутація або надмірна експресія генів, відповідальних за структуру протеїназ (тирозинових протеїназ, зокрема). Модифікація молекулярної структури та активності цих ферментів призводить на клітинному рівні до цілої низки негативних ефектів: спотворення системи регуляції процесів проліферації та диференціації клітин, зміни в перебігу клітинного циклу та ін. [1]. Тому природні та синтетичні інгібітори таких протеїназ зміненої структури привертають увагу дослідників як базовий матеріал для пошуку та подальшого впровадження в медичну практику більш ефективних цільових препаратів для терапії та лікування онкологічних захворювань людини.

Як було показано, одним з найбільш перспективних підходів у створенні вискоєфективних цільових інгібіторів протеїназної активності за неопластичної трансформації клітин є використання природніх похідних піролу, (наприклад страуспорин з *Streptomyces showdoensis*, пенколід з *Isaria farinosus*) та синтетичних похідних піролу, фармакофорним ядром яких виступає цикл пірол-2,5-діон (малеїнімід) [5]. Так для похідних 4-(R-1-аміно)-3-хлормалеїніміду доведена здатність до конкурентної взаємодії із аденозинтрифосфат-зв'язувальними сайтами рецепторів із протеїназною активністю (VEGF-R, EGF-R), що надає їм здатність інгібувати активність низки мембранних рецепторних та нерцепторних цитоплазматичних протеїназ (VEGF-R1, EGF-R1, PDK1, Yes, Src (h), Syk (h) та ін.) й пригнічувати ріст злоякісних пухлин. Одночасно, в дослідженнях *in vitro* [7] та *in vivo* [4] також було виявлено відсутність деструктивних ефектів впливу таких сполук на будову плазматичних мембран клітин на фоні вираженої антиоксидантної активності сполук [3].

Багатофакторний аналіз похідних малеїніміду як потенційних препаратів таргетної терапії раку дозволив обрати найбільш перспективні для подальшої

розробки сполуки. Використовуючи методи молекулярного моделювання *in silico* було розроблено і синтезовано 1-(4-хлоробензил)-3-хлоро-4-(3-трифторметил-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1) як аденозинтрифосфат-конкурентний низько-молекулярний інгібітор тирозинкіназ EGF-R, FGF-R1, IGF1-R, INS-R, SRK, TAK, VEGF-R1-3, ZAP70. Показано, що MI-1 проявляє цитостатичний та цитотоксичний вплив на різні типи пухлинних клітин (IC₅₀ в межах 0,8-51,6 мкг/мл). Найбільшу чутливість до MI-1 показали епітеліальні клітини лінії KB3-1 та KBC-1 раку шийки матки та лінії HCT116 карциноми товстої кишки людини. Встановлено, що в основі антинеопластичної дії MI-1 на клітини лінії HCT116 є індукція апоптозу через підвищення концентрації специфічної мітохондріальної нуклеази EndoG, апоптозиного фактора Araf1 у цитозолі та зниження рівня мітохондріального білка Bcl-2. Також високу чутливість до дії MI-1 виявили неопластичні гемопоетичні клітини (U-937, L1210, K-562) та бластні клітини за ідіопатичного мієлофіброзу, що свідчить про здатність MI-1 проявляти відновлювальний вплив на гематологічну відповідь організму на фоні розвитку запальних або неопластичних процесів. Одночасно, MI-1, як і інші представники похідних малеїнімідів, характеризується низьким рівнем токсичності у системах *in vivo* за гострої та хронічної дії в діапазоні загальноприйнятих фармакологічних доз [6, 8].

Наведені дані свідчать, що похідні пірол-2,5-діону є перспективними для подальшої розробки низькотоксичних препаратів таргетної терапії та лікування онкологічних захворювань.

Література

1. Cicens J., Zalyte E., Bairoch A., Gaudet P. Kinases and cancer. *Cancers*. 2018.10. 63.
2. Gallo G., Sena G., Vescio G., Papandrea M., Sacco R., Trompetto M., Sammarco G. The prognostic value of KRAS and BRAF in stage I-III colorectal cancer. A systematic review. *Ann Ital Chir*. 2019. 90. 127-137.
3. Hers I., Tavaré J.M., Denton R.M. The protein kinase C inhibitors bisindolylmaleimide I (GF 109203x) and IX (Ro 31-8220) are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 activity. *FEBS Lett*. 1999. 460(3). 433-436.
4. Lynchak O.V., Prylutsky Yu.I., Rybalchenko V.K., Kyzyma O.A., Soloviov D., Kostjukov V.V., Evstigneev M.P., Ritter U., Scharff P. Comparative Analysis of the Antineoplastic Activity of C₆₀ Fullerene with 5-Fluorouracil and Pyrrole Derivative In Vivo. *Nanoscale Res Lett*. 2017.12(1). 8.
5. Meijera L., Flajoleta M., Greengarda P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. 2004. 25(9). 471-480.
6. Белінська І.В., Линчак О.В., Рибальченко Т.В., Гурняк О.М. Гематологічні ефекти інгібітора протеїнкіназ похідного малеїміду за 1,2-диметилгідразиніндукованого канцерогенезу товстої кишки щурів. *Фізіологічний журнал*. 2014. Вип 60. № 4. С. 40-49.
7. Дубініна Г.Г., Головач С.М., Козловський В.О., Толмачов А.О., Воловенко Ю.М. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-

4-(R²-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діону. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2007. 5 (1). 39-49.

8. Похідні піролу в біології і медицині: синтез, протизапальна і протипухлинна дія: монографія / В.К. Рибальченко, Р.С. Стойка, Г.М. Кузнецова та ін.; за наук. ред. В.К. Рибальченка, Р.С. Стойки. Київ: ВПЦ "Київський університет", 2023. 279 с.