**Синтез и свойства новых нитрозильных комплексов железа с лигандами ряда бензолдиметантиола – доноров оксида азота (NO)**

***Конюхова А.С.***

*Студентка, 5 курс специалитета*

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,*

*факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Москва, Россия*

*E–mail:askonyukhova@gmail.com*

Низкомолекулярные нитрозильные комплексы железа (НКЖ), содержащие функциональные серосодержащие лиганды, представляют собой перспективный класс агентов – доноров оксида азота (NO) – молекулы с высокой реакционной способностью и широким спектром физиологического действия [1-2]. Существует устойчивое мнение, основанное на многочисленных экспериментальных доказательствах, что соединения–доноры NO представляют перспективный класс пролекарств для химиотерапии различных социально-значимых заболеваний [3].

В настоящей работе впервые синтезированы биядерные НКЖ с ароматическими дитиоловыми лигандами: 1,2-бензолдиметантиолом (**1**), 1,3-бензолдиметантиолом (**2**) и 1,4-бензолдиметантиолом (**3**) реакцией нитрозирования соли железа в присутствии соответствующего лиганда с выходами ~ 70%. Изучены строения и свойства в твердой фазе (методами элементного анализа, ЭПР-, ИК-, ЯГР спектроскопии и квантово-химических расчетов) и в растворах (методом амперометрии в аэробных и анаэробных условиях), включая биологическую активность.

По данным амперометрического анализа с помощью сенсорного электрода amiNO-700 системы “inNO Nitric Oxide Measuring System” (Innovative Insruments, Inc., Tampa, FL, USA) установлено, что синтезированные НКЖ в 1% водных растворах ДМСО при pH=7.0 генерируют NO без дополнительной активации: выделение NO при разложении комплексов наблюдается спустя 20-25 секунд после растворения. НКЖ **2** является более эффективным NO-донорным агентом, чем остальные представители этого ряда: в анаэробных и аэробных условиях кинетические зависимости высвобождения NO для НКЖ **2** выходят на “плато” к 200 секунде с максимумами 22,4 нМ и 21,4 нМ, соответственно, что, по-видимому, обусловлено образованием долгоживущих нитрозильных интермедиатов, которые могут отвечать за пролонгированную NO-донорную активность.

Установлено, что НКЖ **1-3** в диапазоне концентраций от 0,1 до 0,001 мМ оказывают ингибирующее действие на активность ФДЭ цГМФ. При этом НКЖ **2** является лидером в данном ряду: комплекс тормозит активность фермента в концентрации 0,1 мМ на 38,8 %. Для сравнения НКЖ **3** (31,0%) и НКЖ **1** (18,0 %). Таким образом, показано, что в зависимости от положения метандитиоловых заместителей в бензольном кольце, НКЖ в разной степени донируют NO и ингибируют активность ФДЭ цГМФ. Установлено, также, что НКЖ **2** является слаботоксичным агентом (для неопухолевых клеток IC50=380,59±10,57 для линии FetMSC и IC50=305,32±7,56 для линии Vero через 72 часа действия), несмотря на его высокую NO-донирующую активность, и поэтому может быть использован как эффективный вазодилататор - нетоксичный кардиопротектор, нового поколения.

**Литература**

1. Huang Z, et al. Nitric Oxide Donor-Based Cancer Therapy: Advances and Prospects // J Med Chem. 2017, vol. 60, № 8, p. 7617-7635.
2. A.F. Vanin, Dinitrosyl Iron Complexes As a “Working Form” of Nitric Oxide in Living Organisms // Cambridge Scholars Publishing: Newcastle, UK, 2019, p. 279.
3. C.М. Алдошин, Н.А. Санина, «Фундаментальные науки – медицине: Биофизические медицинские технологии», Том 1. под ред. А.И. Григорьева и Ю.А. Владимирова. M.:, МАКС Пресс. 2015. c.72-102