

**Влияние синтетических цитокининов на культуры раковых клеток самостоятельно и в комбинации с известными противоопухолевыми препаратами**

**Научный руководитель – Акимов Михаил Геннадьевич**

*Шерстяных Г.Д.<sup>1</sup>, Калистратова А.В.<sup>2</sup>, Горбачева Е.И.<sup>3</sup>*

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: galya24may@bk.ru*; 2 - Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия, *E-mail: greycat99@list.ru*; 3 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: gorevig2000@gmail.com*

Цитокинины являются гормонами растений, участвующими в регуляции обмена веществ. По данным литературы, при воздействии на организм человека, цитокинины обладают противоопухолевыми и цитопротекторными свойствами. В связи с этим они являются перспективными для изучения в качестве противоопухолевых препаратов.

Мы предположили, что введение фрагментов арилмочевин и арилкарбаматов в структуру цитокининподобных соединений - оксаматов и оксамидов - может приводить к возникновению или усилению действия получившихся соединений на пролиферацию клеток. Также данные соединения могут обладать способностью усиливать действие уже известных противоопухолевых препаратов (доксорубицин, темозоломид).

Целью работы являлось изучение действия на культуры раковых клеток производных оксаматов и оксамидов.

Исследование активности веществ проводилось на клеточных линиях глиобластомы (U87 MG), нейробластомы (SH-SY5Y) - условно нормальная, аденокарциномы молочной железы (MDA-MB-231) и злокачественной меланомы (A-375).

На первом этапе оценивалась способность соединений индуцировать клеточную гибель или уменьшать пролиферацию в условиях кратковременной инкубации: добавляли вещества в различных концентрациях и инкубировали 24 часа, а также проверяли эффект стимуляции пролиферации - инкубация в течение 72 часов.

Второй этап – комбинация вещества, имеющего наиболее выраженный антипролиферативный эффект, с доксорубицином и темозоломидом. Инкубация в течение 24 ч.

Оценка выживаемости культуры во всех вышеперечисленных экспериментах производилась посредством ресазуринового теста.

Результаты проведенных экспериментов показали, что 2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этил N-(2-этилфенил)карбамат может оказывать цитотоксическое действие или замедлять пролиферацию у всех рассматриваемых линий раковых клеток. Про-пролиферативная активность другого синтетического аналога цитокининов, 2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этил N-(2,6-диметилфенил)карбамата, была обнаружена на клеточной культуре аденокарциномы молочной железы человека (MDA-MB-231).

В паре с доксорубицином 23.1 усиливал антипролиферативное действие на линии U-87 MG на 20-30%, а на линии MDA-MB-231 несколько повышал цитотоксическое действие препарата. Аналогичное поведение было зафиксировано для пары с темозоломидом.

Молекулярный докинг в основные мишени цитокининов (APRT, CDK2, A2AR) показал, что активные соединения близки по рассчитанным энергиям взаимодействия к природным агонистам для кристаллов белков в неактивной или заингибированной конформации, но не в активированной. Для соединений, проявлявших про-пролиферативное, было зафиксировано отсутствие взаимодействия с CDK2, а для защитного действия - APRT.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что производные оксаматов и оксамидов обладают потенциалом использования в качестве цитопротекторных и противоопухолевых препаратов.

Работа частично поддержана грантом РФФ 22-73-10076.