

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-222

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИОГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА**  
**BIOLOGICAL ACTIVITY OF THIOGLYCOSIDE DERIVATIVES OF 1,4-NAPHTHOQUINONE \***

А. Л. Бурьлова<sup>1</sup>, Ю. Е. Сабуцкий<sup>2</sup>, Е. С. Менчинская<sup>2</sup><sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток<sup>2</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова, ВладивостокA. L. Burylova<sup>1</sup>, Yu. E. Sabutsky<sup>2</sup>, E. S. Menchinskaya<sup>2</sup><sup>1</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok<sup>2</sup>G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok

✉ burylova.al@dvfu.ru

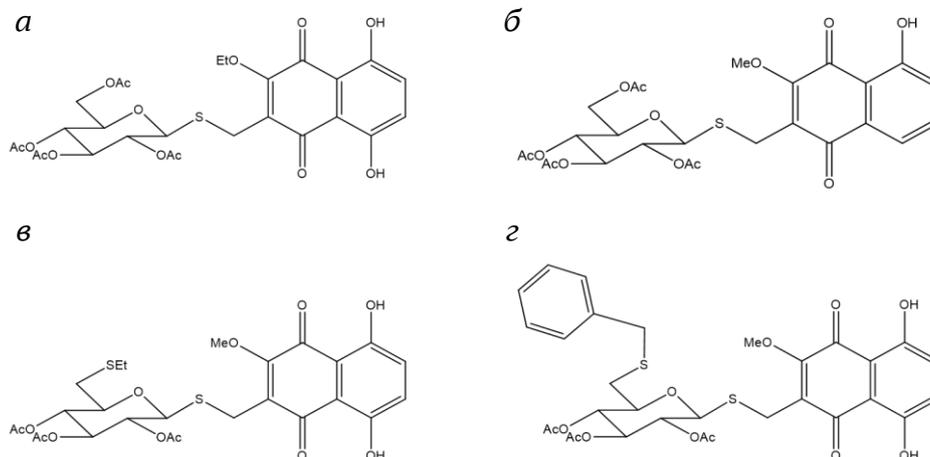
**Аннотация**

Рак охватывает группу патологий с общими характеристиками, высокой частотой и распространенностью во всем мире. Одной из методик, которая может привести к разработке новых противоопухолевых препаратов, является использование 1,4-нафтохинонов в качестве основы в синтетических или природных продуктах с биологической активностью. Целью настоящей работы является изучение противоопухолевой активности тиогликозидных производных 1,4-нафтохинона в отношении клеточной линии рака шейки матки HeLa.

**Abstract**

Cancer encompasses a group of pathologies with common characteristics, high frequency and prevalence worldwide. One technique that could lead to the development of new anticancer drugs is the use of 1,4-naphthoquinones as a base in synthetic or natural products with biological activity. The aim of the study was to study the antitumor activity of thioglycoside derivatives of 1,4-naphthoquinone against the HeLa cell line of cervical cancer.

Было проведено исследование цитотоксической активности 40 новых тиогликозидных производных 1,4-нафтохинона в отношении опухолевых клеток человека: Hela (рак шейки матки), НСТ-116 (колоректальный рак), ТНР-1 (лейкемия) SH-SY5Y (нейробластома). В результате экспериментов были обнаружены соединения (см. рисунок), которые значительно влияли на жизнеспособность опухолевых клеток в микромолярном диапазоне концентраций, с  $EC_{50} \leq 5$  мкМ. Наиболее чувствительной клеточной линией оказалась Hela, которая была отобрана для дальнейшего изучения противоопухолевой активности. Полумаксимальная эффективная концентрация цито-



Химическая структура тиогликозидных производных 1,4-нафтохинона:

а — U-697; б — U-704; в — U-732; з — U-733

\* Исследование выполнено в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН.  
 © А. Л. Бурьлова, Ю. Е. Сабуцкий, Е. С. Менчинская, 2024

токсического действия изучаемых соединений, полученная с помощью МТТ-теста, составила: U-697 = 2,61 мкМ; U-704 = 1,65; U-732 = 1,25; U-733 = 1,25 при 24 ч инкубирования с клетками. Однако при более продолжительном инкубировании (48 и 72 ч) вещества U-704, U-732 и U-733 не проявили антипролиферативной активности. В то же время соединение U-697 увеличило цитотоксическую активность в микромолярной концентрации на протяжении всего времени эксперимента. Так,  $EC_{50}$  за 48 ч составила 1,61 мкМ, а за 72 ч — 0,65 мкМ.

Миграция опухолевых клеток является ключевым фактором метастазирования рака. Методы изучения данного процесса дают возможность выявить механизмы, регулирующие движение опухолевых клеток и их способность к инвазии. Установлено, что исследуемые тиогликозидные производные достоверно тормозят миграцию опухолевых клеток линии HeLa. При действии U-732 и U-733 в концентрациях 1 и 2 мкМ наблюдался эффект торможения и полного блокирования миграции клеток. Соединение U-697 при концентрациях 1 и 2 мкМ подавляет миграцию клеток на 19 и 23 % по сравнению с контролем соответственно.

Процесс колониеобразования опухолевых клеток является ключевым этапом в изучении их размножения, роста, выживания и эффективности лечения. Он представляет собой исследование способности опухолевых клеток к неограниченному росту и размножению в условиях *in vitro*. В живом организме такая тенденция к неконтролируемому росту опухолевых клеток приводит к метастазированию опухоли. Исследуемые производные 1,4-НХ U-697, U-732 и U-733 в концентрации 2 мкМ ингибируют рост колоний опухолевых клеток на 90 % и более. Также стоит отметить, что U-732 и U-733 при концентрации 1 мкМ ингибируют рост колоний опухолевых клеток на 55 и 80 % соответственно.

Апоптоз является ключевым фактором не только для функционирования клеток, но и для предотвращения развития рака. Данный процесс представляет форму «тихой» клеточной гибели, не вызывающей иммунологического ответа. Выявлено, что обработка клеток HeLa тиогликозидными производными 1,4-НХ приводит к индукции в них апоптоза, что выражается в инверсии фосфатидилсерина на внешнюю поверхность плазматических мембран, а также конденсации и фрагментации хроматина в ядрах. В результате исследования индукции апоптоза методом проточной цитофлуориметрии после 24 ч культивирования с тиогликозидными производными 1,4-НХ наблюдались значительные изменения в клетках HeLa. Соединения U-697 и U-704 значительно изменили апоптотический профиль клеток: контрольные клетки содержали 0,87 % в стадии раннего апоптоза, в то время как обработка соединениями U-697 и U-704 увеличила это количество до 8,39 и 3,08 % соответственно. В результате количество живых клеток уменьшилось с 95,07 % в контроле до 58,52 и 56,47 % в клетках, обработанных соединениями U-697 и U-704 соответственно. Соединения U-732 и U-704 проявили меньшую активность: живые клетки, обработанные соединением U-732, составляли 74,51 %, U-733 — 92,63 %. В стадии раннего апоптоза U-732 — 2,47 %, U-733 — 2,37 %.

Конденсация хроматина может быть связана с различными процессами в клетке, такими как клеточный цикл, регуляция экспрессии генов, апоптоз и др. Использование красителя Hoechst 33342 для окрашивания хроматина позволяет визуализировать и изучать эти процессы, в нашем случае апоптоз, на уровне клетки. Обработанные тиогликозидными производными 1,4-НХ клетки HeLa были помечены красителем Hoechst 33324 и проанализированы на конденсацию хроматина с помощью флуоресцентной микроскопии. По сравнению с необработанными клетками, ядра клеток HeLa сжимались, хроматин конденсировался, и, наконец, ядра фрагментировались в апоптотические тела. При концентрации 1 мкМ и инкубировании с веществами 24 ч соединения U-697 и U-733 проявляют наибольшую активность и способны вызывать конденсацию хроматина, что приводит к апоптозу.