

рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ «ДВОЙНЫЕ» ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ ТИОМОЧЕВИН

**Н.С. Дашкова¹, О.О. Красновская¹, В.М. Малинников¹, Д.А. Гук¹, П.А. Панченко^{2,3},
М.А. Захарко², П.А. Игнатов³, О.А. Федотова^{2,3}, J. Gediminas⁴, Д.А. Скворцов¹, С.С. Ковалев¹,
Н.В. Зык¹, А.Г. Мажуга^{1,3}, Е.К. Белоглазкина¹**

¹МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия;

²Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,
Москва, Россия

⁴Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine (LOMA), UMR CNRS 5798, Bordeaux University, 33405,
351 Cours de la Libération, Talence, France

Одним из подходов к снижению токсичности противоопухолевых препаратов является создание пролекарств - биологически неактивных химических производных терапевтических агентов, в процессе метаболизма переходящих в активную форму. Известно, что значение рН межклеточной среды опухолевых тканей меньше ($\text{pH} = 6.2 - 7.0$), по сравнению со здоровыми тканями ($\text{pH} = 7.2 - 7.4$) [1]. Актуальной задачей является создание рН-чувствительных пролекарств, способных высвобождать цитотоксический препарат под действием слабокислой среды опухолевых тканей.

Нами предложен подход к разработке рН-чувствительных производных тиомочевин – предшественников антиконвульсивного препарата альбутаина и классических цитостатических агентов. В ходе исследований была получена FRET-пара, представляющая собой кислотно-чувствительный бис-флюорофор – тиомочевину, а также разработаны производные аминотимидина и доксорубицина, представляющие собой пролекарства - тиомочевины, способные к кислотно-катализируемой циклизации в слабокислой среде опухолевых клеток с образованием тиогидантоина (альбутаина) и высвобождением цитотоксического препарата.

Исследования FRET-модели показали возможность кислотно-катализируемого превращения стерически нагруженных тиомочевин в тиогидантоины при рН опухолевой ткани ($\text{pH} \sim 6.5$). Высвобождение препаратов при различных значениях рН (5.5, 6.5, 7.4) было доказано с использованием LC-MS. Установлено кислотно-катализируемое высвобождение альбутаина и аминотимидина из модельной тиомочевины **2** и доксорубицина из соответствующей тиомочевины **3**. Исследование цитотоксичности конъюгата доксорубицина **3** по отношению к опухолевым клеткам рака предстательной железы PC3 при $\text{pH} = 7.6$, а также по отношению к адаптированной к условиям опухолевой ткани $\text{pH} = 6.6$ клеточной линии PC3 показало, что пролекарство **3** обладает сходной с доксорубицином токсичностью в среде опухолевой ткани, и в 30 раз меньшей токсичностью в среде здоровой ткани.

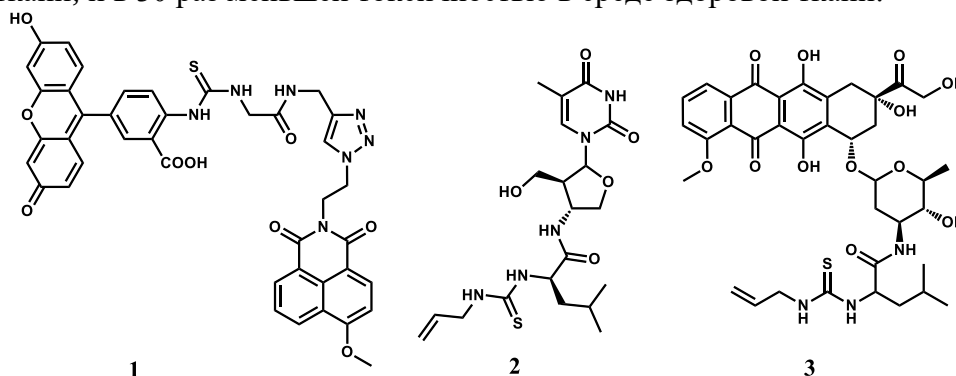


Рис.1 (1) – FRET-пара – модель кислотно-чувствительного пролекарства, (2) - модельное пролекарство аминотимидин-альбутоин, (3) - пролекарство доксорубицин – альбутоин

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-33-01038/18.

[1] Griffiths, J. R. Are cancer cells acidic? // Br. J. Cancer. 1991, №64, p. 425-427.