

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА

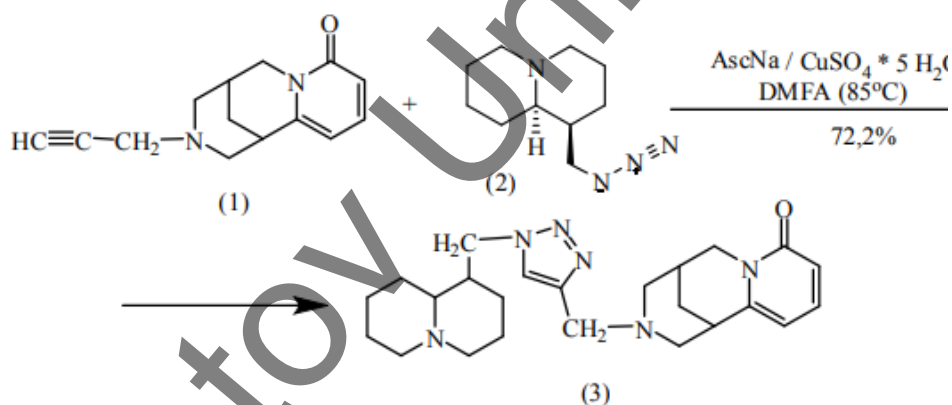
Алжаппарова Н.А.¹, Ибраев М.К.¹, Төлеш А.М.¹, Исабаева М.Б.²

¹Карагандинский университет им. Е.А. Букетова

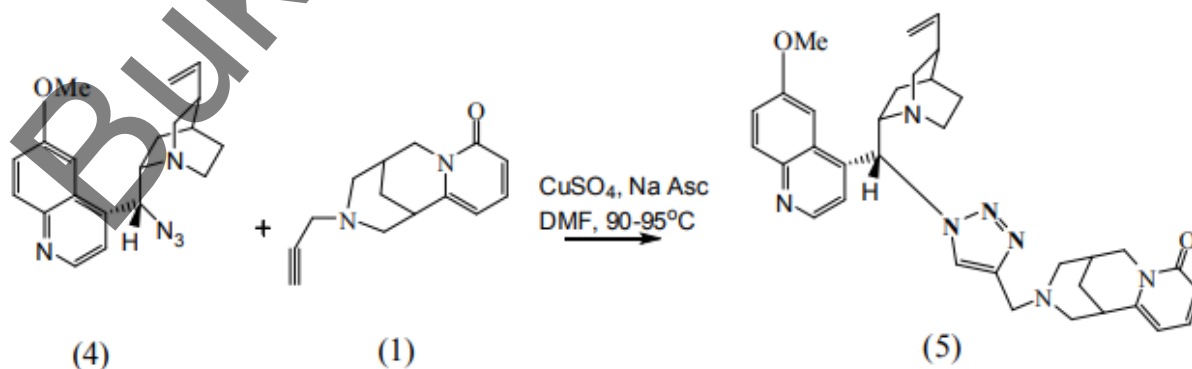
²Медицинский Университет Караганды

Среди многочисленных природных алкалоидов, распространенных во флоре Казахстана, особое место занимает промышленно доступный, извлекаемый из *Thermopsis lanceolata* алкалоид цитизина, обладающий аналептической и антитабачной активностью [1]. Известно, что включение в структуру растительных алкалоидов других фармакофорных фрагментов, в том числе и физиологически активных один из основных подходов в химическом дизайне нового биологически активного вещества [2].

Отечественными учеными было получено вещество (3), содержащее одновременно фрагменты алкалоидов цитизина (1), лупинина (2) и фармакофорного 1,2,3-триазольного фрагмента, методом азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого соединениями меди [3].

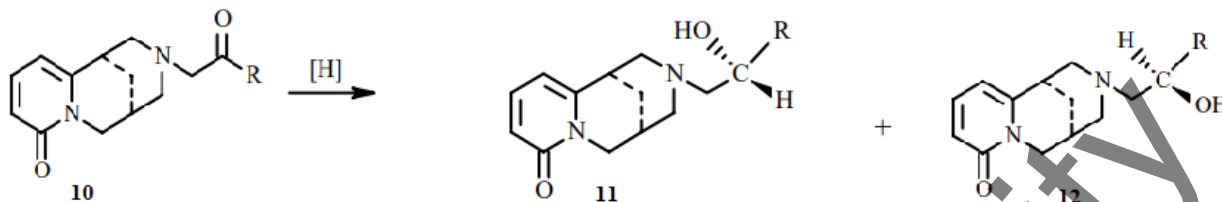


Далее аналогично по реакции N-пропаргилцитизина (1) с азидом хинина (4) получено соединение (5) [3].



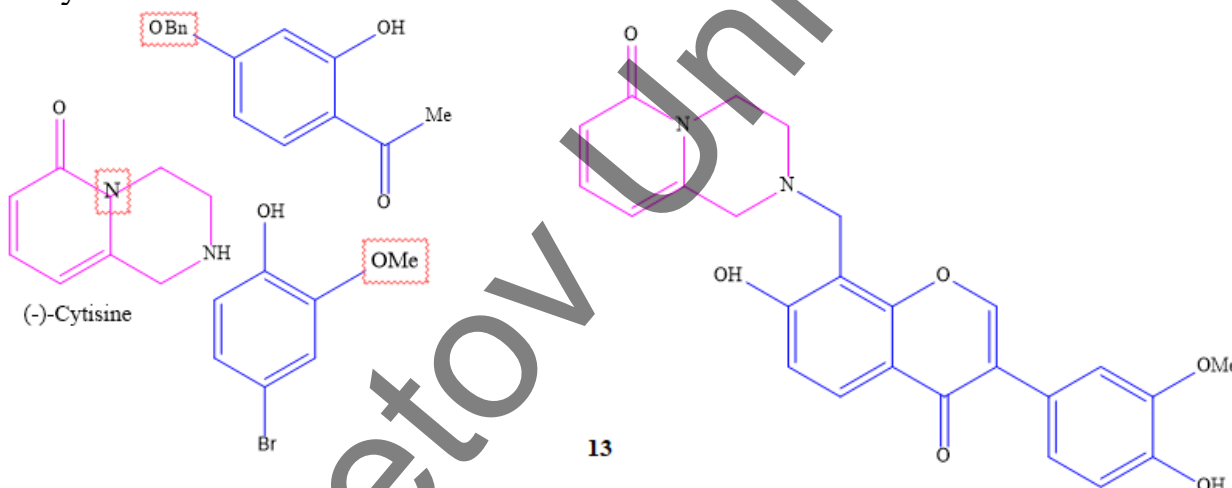
Была изучена биологическая активность соединений 3, 5. Выявлена, что они в дозах 25 мг/кг проявляют слабую анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины [3].

Восстановлением N-оксоэтилзамещенных производных цитизина (10) получены оптически активные 1,2-аминоспирты (11, 12)



Для данных соединений была изучена анальгетическая, а также антиаритмическая активность на двух модельной аритмии, вызванной внутривенным введением аконитина и CaCl_2 [4].

Был разработан и синтезирован N-метиленовый конъюгат цитизина и (4,7-дигидрокси-3-метокси) изофлавона (13), экстрагированный из *Sophora alopecuroides* L., в 7 стадий с содержанием 50,6% по отношению к исходному кетону.



Впервые исследовано нейропротекторное действие конъюгата. Результаты показали, что он может способствовать *in vitro* жизнеспособность нервных стволовых клеток крыс *Sprague-Dawley* в зависимости от концентрации [5].

Можно предположить, что это комплексное соединение играет важную роль в защите нервной системы, что может оказаться полезным для разработки новых препаратов для терапии неврологических заболеваний [5].

Авторы отмечают, что исследованные экстракты проявляли цитотоксическую активность в отношении тестируемых клеточных линий: FaDu, SCC-25, MCF-7 и MDA-MB. Наиболее высокая цитотоксическая активность в отношении раковых клеточных линий FaDu, MCF-7 и MDA-MB наблюдалась при применении *Genista germanica* L. экстракт листьев. Низкую жизнеспособность клеточной линии SCC-25 определяли после обработки экстрактом, полученным из семян *Laburnum watereri*. Экстракты

исследованных растений проявляли значительную цитотоксичность в отношении протестированных линий раковых клеток человека и представляются перспективными для дальнейших исследований их противоопухолевой активности [6].

Результаты биологических исследований показали, что зарегистрированный ингибитор ИПП EED-EZH2 на основе цитизина против метастазирования TNBC посредством виртуального скрининга на основе структуры. Соединение избирательно связывает EED, тем самым нарушая EED-EZH2 PPI, изменяя сигнатуры EMT и CSC и уменьшая метастазирование в клетках TNBC. Так, в работе показано, что цитизиновый каркас может служить кандидатом в лекарственные средства для разработки более мощных и селективных низкомолекулярных ингибиторов против рака, сверхэкспрессирующего EED-EZH2 [7].

Из нашего небольшого обзора видно, что производные алкалоида цитизина являются перспективным направлением в синтезе новых биологически активных веществ.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2007. 1206 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – Т. 98, № 7. – С. 43–51.
3. Г.К. Мукушева, Р.Б. Сейдахметова, А.Р. Жасымбекова, О.А. Нуркенов, Ж.С. Нурмаганбетов, Т.М. Сейлханов, А.М. Тажибай, А.С. Мажитов // Химия растительного сырья. 2022. №4. С. 259–267. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220411247>
4. D. V. Shishkin, A. R. Shaimuratova, A. N. Lobov, N. Z. Baibulatova, L. V. Spirikhin, M. S. Yunusov, N. S. Makara, N. Zh. Baschenko, V. A. Dokichev. Chemistry of Natural Compounds, Vol. 43, No. 2, 2007. – P. 190-196. <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0076-3>
5. Tang, L., Chen, LY., Jia, ZH. Synthesis and neuroprotective activity of a (–)-cytisine-isoflavone conjugate. Chem Heterocycl Comp, Vol. 59, No. 1/2, 2023. – P. 41-47.
6. Toxins 2020, 12(9), 557. <https://doi.org/10.3390/toxins12090557>
7. Shasha Cheng, Guan-Jun Yang and Wanhe Wang et al. Acta Materia Medica. 2022. Vol. 1(2):197-211. <https://doi.org/10.15212/AMM-2022-0006>