

АНТИОКСИДАНТНАЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА О- И S-СОДЕРЖАЩИХ МАКРОЦИКЛОВ

Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, А.В. Шумадалова, Ю.Л. Борцова,
У.Ш. Кузьмина, С.С. Злотский, Р.М. Султанова

Гульнара Зинуровна Раскильдина *, Гульнур Назифулловна Сахабутдинова, Семен Соломонович Злотский, Римма Марсельевна Султанова

Кафедра общей, аналитической и прикладной химии, Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов, 1, Уфа, Россия, 450062

E-mail: graskildina444@mail.ru *

Светлана Алексеевна Мещерякова, Алина Викторовна Шумадалова, Юлия Львовна Борцова

Кафедра общей химии, Башкирский государственный медицинский университет, ул. Пушкина, 96/98, Уфа, Россия, 450008

E-mail: shumadalova@yandex.ru

Ульяна Шафкатовна Кузьмина

Лаборатория молекулярной фармакологии и иммунологии, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, пр. Октября, 71, Уфа, Россия, 450054

E-mail: ukuzmina87@gmail.com

*Существующий интерес к поиску и изучению антиоксидантов как природных, так и синтетических объясняется возможностью предотвращения данных пагубных воздействий свободных радикалов в организме человека. Близость макрогетероциклических производных к эндогенным биомолекулам делает их перспективными для исследований в качестве антиоксидантных средств. Взаимодействием 1,3-оксогетероциклоалканов с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом получены ранее неисследованные полифункциональные кислород- и серосодержащие макрогетероциклы. Выявлена и описана методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции относительная антиоксидантная активность новых макрогетероциклов в двух модельных системах: генерирующей активные формы кислорода и модулирующей реакции перекисного окисления липидов. Изучена цитотоксическая активность *in vitro* исследуемых соединений на клеточных линиях Jurkat (клетки Т-лимфоblastного лейкоза человека), HepG2 (клетки карциномы печени человека), HEK293 (клетки эмбриональной почки человека). Полученные данные указывают на практическую значимость. Так, реагенты 1-7 в системе, генерирующей активные формы кислорода, обладают анти- и проокислительными свойствами, а в системе, моделирующей перекисное окисление липидов, проявляют только прооксидантную активность. Влияние гетероциклов 1-7 на процессы свободнорадикального окисления определяли по интенсивности максимальной вспышки (I_{max} , у.е.) и светосумме свечения (S , у.е.). Соединения с максимальными анти- (4) и проокислительными (6) свойствами в системе, генерирующей активные формы кислорода, и реагент 3 с наибольшей прооксидантной активностью в системе, моделирующей перекисное окисление липидов, не обладают цитотоксической активностью *in vitro* на клеточных линиях HEK293 и HepG2, культивированных в среде ДМЕМ (Биолот, Россия), Jurkat – в среде RPMI (Биолот, Россия) в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина сульфата.*

Ключевые слова: макрогетероциклы, антиоксидантная и цитотоксическая активность, хемилюминесценция, перекисное окисление липидов, активные формы кислорода

ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF A SERIES
OF O- AND S-CONTAINING MACROCYCLES

G.N. Sakhabutdinova, G.Z. Raskil'dina, S.A. Meshcheryakova, A.V. Shumadalova, Yu.L. Bortsova,
U.Sh. Kuzmina, S.S. Zlotsky, R.M. Sultanova

Gul'nara Z. Raskil'dina *, Gulnur N. Sakhabutdinova, Semyon S. Zlotsky, Rimma M. Sultanova
Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University,
Kosmonavtov st., 1, Ufa, 450062, Russia
E-mail: graskildina444@mail.ru *

Svetlana A. Meshcheryakova, Alina V. Shumadalova, Yulia L. Bortsova
Department of General Chemistry, Bashkir State Medical University, Pushkina st., 96/98, Ufa, 450008, Russia
E-mail: shumadalova@yandex.ru

Ulyana Sh. Kuzmina
Laboratory of Molecular Pharmacology and Immunology, Institute of Biochemistry and Genetics, UFRC RAS,
Oktyabrya ave. 71, Ufa, 450054, Russia
Email: ukuzmina87@gmail.com

The significant interest in the search and study of antioxidants, both natural and synthetic, is explained by the possibility of preventing these harmful effects of free radicals in the human body. The similarity of macroheterocyclic derivatives to endogenous biomolecules makes them promising for research as antioxidant agents. By the interaction of 1,3-oxoheterocycloalkanes with ethyl 2-diazo-3-oxobutanoate, previously unexplored polyfunctional oxygen and sulfur-containing macroheterocycles are obtained. The relative antioxidant activity of new macroheterocycles in two model systems: generating active forms of oxygen and modulating lipid peroxidation reaction, was revealed active forms of oxygen and described by the method of recording luminol-dependent chemiluminescence lipid peroxidation reaction. The in vitro cytotoxic activity of the studied compounds was studied on Jurkat (human T-lymphoblastic leukemia cells), HepG2 (human liver carcinoma cells), HEK293 (human embryonic kidney cells) cell lines. The data obtained indicate practical significance. So, reagents 1-7 in the active forms of oxygen generating system have anti- and prooxidative properties, and in the system modeling lipid peroxidation reaction, they show only prooxidant activity. The influence of heterocycles 1–7 on the processes of free radical oxidation was determined by the intensity of the maximum flash (I_{max} , y.e.) and the luminosity of light (S , y.e.). Compounds with maximum anti- (4) and prooxidative (6) properties in the active forms of oxygen generating system and reagent 3 with the highest prooxidant activity in the lipid peroxidation reaction modeling system do not possess cytotoxic activity in vitro on cell lines HEK293 and HepG2 cultured in DMEM medium (Biolot, Russia), Jurkat in RPMI medium (Biolot, Russia) in the presence of 10% fetal calf serum (Invitrogen, USA), 2 mM L-glutamine and 50 μ g / ml gentamicin sulfate.

Key words: macroheterocycles, antioxidant and cytotoxic activity, chemiluminescence, lipid peroxidation, reactive oxygen species

Для цитирования:

Сахабутинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Борцова Ю.Л., Кузьмина У.Ш., Злотский С.С., Султанова Р.М. Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда O- и S-содержащих макроциклов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 3. С. 82–87

For citation:

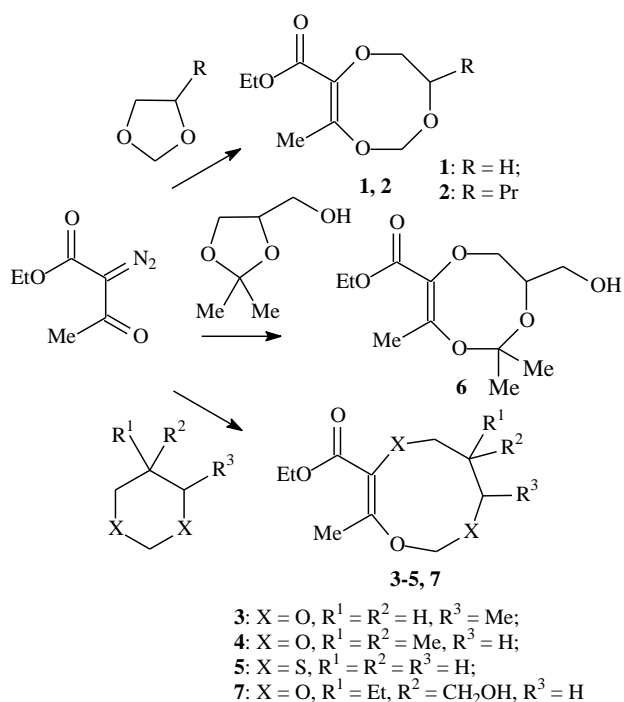
Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V., Bortsova Yu.L., Kuzmina U.Sh., Zlotsky S.S., Sultanova R.M. Antioxidant and cytotoxic activity of a series of O- and S-containing macrocycles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 3. P. 82–87

ВВЕДЕНИЕ

Известно [1-7], что различные кислород- и серосодержащие гетероциклы обладают антибактериальной, антимикробной, противовирусной активностью. Многие соединения из этого класса влияют на свободнорадикальное окисление (СРО) [6, 7] – генерацию активных форм кислорода (АФК) и перекисное окисление липидов (ПОЛ). СРО представляет собой фундаментальный биологический процесс, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность организма, нарушение которого ведет к развитию стресса. Для исследования СРО используют регистрацию хемилюминесценции (ХЛ) – свечения, возникающего при взаимодействии радикалов [6, 7]. ХЛ-методы дают возможность выявить нарушение процессов СРО в организме и судить о про- или антиокислительной активности (АОА) препаратов.

В этой связи оценка характера воздействия новых *O*- и *S*-содержащих макроциклов на генерацию АФК и ПОЛ при введении в организм, а также определение цитотоксических свойств *in vitro*, является важной и актуальной.

Нами был разработан метод получения ранее неисследованных полифункциональных кислород- и серосодержащих макрогетероциклов каталитической конденсацией 1,3-оксогетероциклоалканов с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом [8-15].



Представляло интерес определить влияние синтезированных соединений **1-7** на процессы свободнорадикального окисления – генерацию АФК и ПОЛ [16, 17]. Также для наиболее активных соединений оценивалась цитотоксичность *in vitro* по методике, представленной в работах [18-20].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Реагенты **1-7** были получены по методикам, описанным в работах [8-15], и их физико-химические константы хорошо совпадали с литературными данными.

Влияние синтезированных соединений **1-7** на процессы свободнорадикального окисления изучали *in vitro* в двух модельных системах: АФК и ПОЛ с применением экспрессметода, определяющего антиоксидантную активность, который основан на регистрации хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ХЛМ-003 [11, 12]. Эта методика позволяет регистрировать нарушение генерации АФК и ПОЛ, и судить о про- или антиокислительной активности исследуемых реагентов **1-7**.

Первоначальную оценку воздействия веществ **1-7** на генерацию АФК проводили в модельных системах, представлявших с собой 20 мл фосфатного буфера (20 мМ КН₂Р₄, 105 мМ КСl) с добавлением раствора люминола (10⁻⁵ М) и цитрата натрия (50 мМ). Величину рН полученного раствора доводили до 7,45 ед. разбавлением насыщенным раствором КОН. Для инициирования реакций, сопровождающихся образованием АФК, вводили 1 мл 50 мМ раствора сульфата железа (II). Регистрация ХЛ-свечения продолжалась в течение 5 мин при постоянном перемешивании. В данной серии экспериментов в 20 мл модельной системы добавляли исследуемые вещества – 10%-ые растворы гетероциклов **1-7** в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Следующую оценку воздействия гетероциклов **1-7** на генерацию ПОЛ проводили в модельных системах, включающих липиды куриного желтка, сходные по составу с липидами крови. Липиды получали путем гомогенизирования куриного желтка в фосфатном буфере в соотношении 1:5 и последующим разбавлением в 20 мл, отбирали 20 раз. Добавление в систему 1 мл 50 мМ раствора сульфата железа (II) вело к инициированию окисления ненасыщенных жирных кислот, что сопровождалось ХЛ. По интенсивности свечения судили о процессах ПОЛ.

Влияние гетероциклов **1-7** на процессы свободнорадикального окисления определяли по интенсивности максимальной вспышки (I_{\max} , у.е.) и светосумме свечения (S , у.е.), которую измеряли в

течение 5 мин. Объемы исследуемых веществ **1-7** в обеих модельных системах (АФК и ПОЛ) составил 0,1 мл. В качестве контроля использовали раствор ДМСО в том же объеме.

Цитотоксические свойства соединений **1-7** определяли *in vitro* с помощью МТТ-метода в 96-луночных планшетах [13-15]. В экспериментах использовали клетки условно-нормальной линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека), клетки опухолевого происхождения Jurkat (клетки Т-лимфобластного лейкоза человека) и HepG2 (клетки карциномы печени человека). Клетки линии НЕК293 и HepG2 культивировали в среде ДМЕМ (Биолот, Россия), клетки линии Jurkat – в среде RPMI (Биолот, Россия) в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 мМ L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. После 24 ч культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения **1-7** в концентрациях 1, 10, 100 мкМ (в 0,1% ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч. По окончании времени инкубации добавляли МТТ-реагент и определяли оптическую плотность при 540 нм за вычетом измеренного фонового поглощения при 600 нм. Значение концентрации соединений, вызывающее 50%-е подавление жизнеспособности клеток (IC₅₀), определяли на основе дозозависимых кривых. Данные, полученные в 3-х независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации ± стандартная ошибка среднего, по отношению к значениям контроля (0,1% ДМСО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Судя по изменению параметров ХЛ (табл. 1) при генерации АФК соединения **3-5** проявляют антиоксидантные свойства (светосумма S снижается на 17-40%, максимальная светимость I_{max} – на 10-20%). Вещества **1, 2, 6 и 7** в этих условиях обладают прооксидантной активностью (S увеличивается на 15-295%, I_{max} – на 7-485%). Ингибирующее действие максимально для реагента **4**, а инициирующая активность – для вещества **6**.

В условиях, моделирующих ПОЛ, все изученные соединения **1-7** показывают прооксидантную активность (S растет на 48-100%, I_{max} – на 14-40%). Наибольший эффект отмечен для реагента **3**.

Для определения токсичности макроциклов, проявивших при генерации АФК максимальные анти- и прооксидантные свойства и лучшие

прооксидантные свойства в системе, модулирующей ПОЛ (вещества **4, 6 и 3** соответственно), была использована известная тест-система [16, 17]. Согласно полученным данным (табл. 2) для соединений **3, 4 и 6** требуется концентрация более 100 мкМ, чтобы подавить жизнеспособность 50% изученных клеток.

Таблица 1

Изменение светосуммы и максимальной интенсивности ХЛ в модельных системах, генерирующей активные формы кислорода (АФК) и имитирующей реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в присутствии гетероциклов 1-7

Table 1. Changes in the light sum and maximum intensity of CL in model systems generating reactive oxygen species (ROS) and simulating the lipid peroxidation reaction (POL) in the presence of Goethe-cycles 1-7

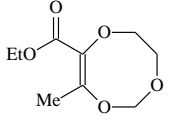
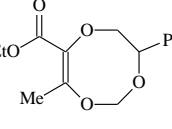
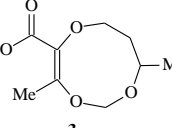
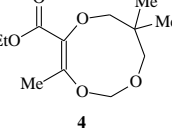
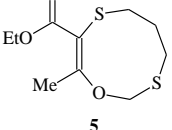
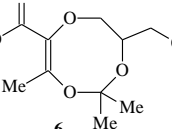
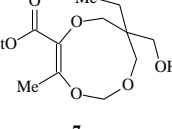
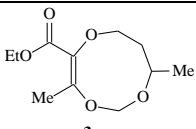
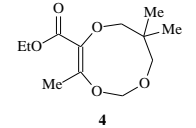
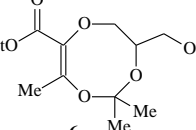
Соединение	Модель АФК		Модель ПОЛ	
	S	I _{max}	S	I _{max}
Без ингибитора	16,8	4,7	46,8	20,3
 1	45,7	16,2	82,8	25,9
 2	19,4	5,0	82,4	27,0
 3	13,8	4,2	92,7	28,8
 4	10,3	3,7	70,7	23,3
 5	14,0	3,8	82,9	28,2
 6	66,7	27,5	69,4	25,7
 7	49,0	17,4	75,9	26,6

Таблица 2

Цитотоксическая активность гетероциклов 3, 4 и 6
Table 2. Cytotoxic activity of heterocycles 3, 4 and 6

Соединение	IC ₅₀ , мкМ		
	HEK293	Jurkat	HepG2
 3	>100	>100	>100
 4	>100	>100	>100
 6	>100	>100	>100

Следовательно, реагенты **3**, **4** и **6**, для которых согласно данным работы [20] IC₅₀ >100 мкМ,

ЛИТЕРАТУРА

1. Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л.М., Злотский С.С. Синтез и гербицидная активность эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 91-97.
2. Gull P., Dar O.A., Malik M.A., Hashmi A.A. Design, synthesis, characterization and antimicrobial/antioxidant activities of 1,4-dicarbonyl-phenyl-dihydrazide based macrocyclic ligand and its Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes. *Microbial Pathogenesis*. 2016. V. 100. P. 237-243. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.10.003.
3. Andriole V.T. Current clinical topics in infectious diseases. *Clinical Pathology*. Blackwell Sciences. 1998. V. 18. P. 19-36.
4. Kumara B.V., Naika H.S.B., Girija D., Sharatha N., Pradeepa S.M., Hoskerib H.J., Prabhakarac M.C. Synthesis, DNA-binding, DNA-photocleavage profiling and antimicrobial activity of novel tetra-aza macrocyclic Ni(II), Co(II) and Cu(II) complexes constrained by thiazazole. *Spectrochim. Acta. Pt. A*. 2012. V. 94. P. 192-199. DOI: 10.1016/j.saa.2012.03.071.
5. Párkányi C., Yuan H.L., Strömberg Bo H.E., Evenzahav A. Synthesis of 5-fluoro-2-methyl-3-(2-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone and related compounds with potential antiviral and anticancer activity. Methodologies for synthesis of heterocyclic compounds. *J. Heterocyclic Chem.* 1992. V. 29. P. 749-753. DOI: 10.1002/jhet.5570290411.
6. Владимиров Ю.А., Арачков А.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972. 252 с.
7. Бурлакова Е.Б., Храпов Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. *Усп. химии*. 1985. Т. 54. № 9. С. 1540-1558. DOI: 10.1070/RC1985v054n09ABEH003121.
8. Шайхуллина Г.Н., Султанова Р.М., Байкова И.П., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. Циклические ацетали в синтезе полиокса макроциклов. *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 2017. № 1. С. 164-167. DOI: 10.1134/S0012500818100051.

относятся к типу соединений, не обладающих цитотоксическим действием.

ВЫВОД

В ряду замещенных макроциклов **1-7** в системе, генерирующей АФК, присутствуют соединения, обладающие анти-(**3-5**) и проокислительными (**1, 2, 6** и **7**) свойствами. Все исследованные гетероциклы **1-7** в системе, моделирующей реакции ПОЛ, проявляют проокислительную активность. Соединения с максимальными анти- и проокислительными свойствами (**4** и **6**, соответственно) в системе, генерирующей АФК, и реагент **3** с наибольшей проокислительной активностью в системе, моделирующей ПОЛ, не обладают цитотоксической активностью.

Исследования выполнены при поддержке РФФИ конкурса мол_эв_а (Эврика! Идея), по договору № 19-33-80002\19 от 07.12.2018.

REFERENCES

1. Raskildina G.Z., Yakovenko E.A., Mryasova L.M., Zlotsky S.S. Synthesis and herbicidal activity of esters and amides of aryloxyacetic acids containing cycloacetal fragment. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Teknol.* 2019. V. 62. N 1. P. 91-97 (in Russian).
2. Gull P., Dar O.A., Malik M.A., Hashmi A.A. Design, synthesis, characterization and antimicrobial/antioxidant activities of 1,4-dicarbonyl-phenyl-dihydrazide based macrocyclic ligand and its Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes. *Microbial Pathogenesis*. 2016. V. 100. P. 237-243. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.10.003.
3. Andriole V.T. Current clinical topics in infectious diseases. *Clinical Pathology*. Blackwell Sciences. 1998. V. 18. P. 19-36.
4. Kumara B.V., Naika H.S.B., Girija D., Sharatha N., Pradeepa S.M., Hoskerib H.J., Prabhakarac M.C. Synthesis, DNA-binding, DNA-photocleavage profiling and antimicrobial activity of novel tetra-aza macrocyclic Ni(II), Co(II) and Cu(II) complexes constrained by thiazazole. *Spectrochim. Acta. Pt. A*. 2012. V. 94. P. 192-199. DOI: 10.1016/j.saa.2012.03.071.
5. Párkányi C., Yuan H.L., Strömberg Bo H.E., Evenzahav A. Synthesis of 5-fluoro-2-methyl-3-(2-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone and related compounds with potential antiviral and anticancer activity. Methodologies for synthesis of heterocyclic compounds. *J. Heterocyclic Chem.* 1992. V. 29. P. 749-753. DOI: 10.1002/jhet.5570290411.
6. Vladimirov Yu.A., Arachkov A.M. Lipid peroxidation in biological membranes. М.: Nauka. 1972. 252 p. (in Russian).
7. Burlakova E.B., Khrapova N.G. The peroxide oxidation of membrane lipids and natural antioxidants. *Russ. Chem. Rev.* 1985. V. 54. N 9. P. 907-917. DOI: 10.1070/RC1985v054n09ABEH003121.
8. Shaikhullina G.N., Sultanova R.M., Baikova I.P., Raskildina G.Z., Zlotsky S.S. Cyclic acetals in the synthesis of polyoxa macrocycles. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2017. V. 66. N 1. P. 164-167 (in Russian). DOI: 10.1134/S0012500818100051.
9. Borodin L.I., Shaykhullina G.N., Sultanova R.M. Synthesis of polyfunctional O- and S-containing heterocycles based on cyclic acetals and their heteroanalogs. *Bashkir. Khim. Zhurn.* 2016. V. 23. P. 3-7 (in Russian).

9. **Бородин Л.И., Шайхуллина Г.Н., Султанова Р.М.** Синтез полифункциональных O- и S-содержащих гетероциклов на основе циклических ацеталей и их гетероаналогов. *Башир. хим. журн.* 2016. Т. 23. С. 3-7.
10. **Сахабудинова Г.Н., Байкова И.П., Раскильдина Г.З., Злотский С.С., Султанова Р.М.** Каталитическое взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата со спиртами. *Журн. орг. химии.* 2018. Т. 54. С. 369-372.
11. **Петров Д.А., Султанова Р.М., Злотский С.С., Фатыхов А.А.** Взаимодействие бессимметричных 1,3-диоксоланов с метилдиазоацетатом. *Докл. акад. наук.* 2002. Т. 385. С. 207.
12. **Султанова Р.М., Каташова В.Р., Петров Д.А., Фатыхов А.А., Злотский С.С., Докичев В.А.** Rh₂(OAc)₄-катализируемая реакция 1,3-диоксанов с метилдиазоацетатом. *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 2001. Т. 50. № 5. С. 828.
13. **Ханова М.Д., Султанова Р.М., Хурсан С.Л., Докичев В.А., Томилов Ю.В.** Катализируемое Rh₂(OAc)₄ взаимодействие метилдиазоацетата с 1,3-оксазолидинами и 1,3-оксатиоланами. *Изв. акад. наук. Сер. хим.* 2006. Т. 55. С. 1411.
14. **Sultanova R.M., Khanova M.D., Dokichev V.A.** Catalytic interaction of 1,3-diheteracycloalkanes with diazocompounds. *ARKIVOC.* 2009. ix. P. 236-247.
15. **Liao M., Dong S., Deng G., Wang J.** Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on the intramolecular O-H insertion and Wolff rearrangement of α -diazocarbonyl compounds. *Tetrahed. Lett.* 2006. V. 47. P. 4537. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.05.007.
16. **Петрова И.В., Катаев В.А., Мешчерякова С.А., Николаева К.В., Мунасипова Д.А., Фархутдинов Р.Р.** Антиоксидантные свойства производных пиримидина. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2013. Т. 8. № 4. С. 64-67.
17. **Фаттахова И.Я., Мешчерякова С.А., Катаев В.А., Шумадалова А.В., Петрова И.В., Фархутдинов Р.Р., Виноградова Ю.В.** Синтез новых серосодержащих ацилпроизводных пиримидина и исследование их влияния на генерацию активных форм кислорода и процессы перекисного окисления липидов in vitro. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2016. Т. 11. № 5(65). С. 136-140.
18. **Маликова Р.Н., Валиуллина К.А., Зайнуллина Л.Ф., Сахаудинов И.М., Вахитова Ю.В., Юнусов М.С.** Цитотоксическая активность функционализированных 2,3-алленоатов из α -аланина. *Башир. хим. журн.* 2018. Т. 25. № 4. С. 80-82.
19. **Mosmann T.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. *J. Immunol. Meth.* 1983. V. 65. N 1-2. P. 55-63. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.
20. **Salikov R.F., Trainov K.P., Belousova I.K., Belyu A.Yu., Fatkullina (Kuzmina) U.Sh., Mulyukova R.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Tomilov Y.V.** Branching tryptamines as a tool to tune their antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 144. P. 211-217. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.028.
10. **Sakhabutdinova G.N., Baikova I.P., Raskildina G.Z., Zlotsky S.S., Sultanova R.M.** Catalytic reaction of ethyl 2-diazo-3-oxobutanoate with alcohols. *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54. N 3. P. 373-376. DOI: 10.1134/S1070428018030016.
11. **Petrov D.A., Sultanova R.M., Zlotsky S.S., Fatykhov A.A.** Interaction of asymmetric 1,3-dioxolanes with methyldiazoacetate. *Dokl. Akad. Nauk.* 2002. V. 385. P. 207 (in Russian).
12. **Sultanova R.M., Katashova V.R., Petrov D.A., Fatykhov A.A., Zlotsky S.S., Dokichev V.A.** Rh₂(OAc)₄-catalyzed reaction of 1,3-dioxanes with methyldiazoacetate. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2001. V. 50. N 5. P. 828 (in Russian).
13. **Khanova M.D., Sultanova R.M., Khursan S.L., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V.** Catalyzed Rh₂(OAc)₄ interaction of methyldiazo acetate with 1,3-oxazolidines and 1,3-oxathiolanes. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2006. V. 55. P. 1411 (in Russian).
14. **Sultanova R.M., Khanova M.D., Dokichev V.A.** Catalytic interaction of 1,3-diheteracycloalkanes with diazocompounds. *ARKIVOC.* 2009. ix. P. 236-247.
15. **Liao M., Dong S., Deng G., Wang J.** Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on the intramolecular O-H insertion and Wolff rearrangement of α -diazocarbonyl compounds. *Tetrahed. Lett.* 2006. V. 47. P. 4537. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.05.007.
16. **Petrova I.V., Kataev V.A., Meshcheryakova S.A., Nikolaeva K.V., Munasipova D.A., Farkhutdinov R.R.** Antioxidant properties of pyrimidine derivatives. *Med. Vestn. Bashkortostana.* 2013. V. 8. N 4. P. 64-67 (in Russian).
17. **Fattakhova I.Ya., Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Shumadalova A.V., Petrova I.V., Farkhutdinov R.R., Vinogradova Yu.V.** The synthesis of new sulfur-containing acyl derivatives of pyrimidine and the study of their influence on the generation of reactive oxygen species and lipid peroxidation processes in vitro. *Med. Vestn. Bashkortostana.* 2016. V. 11. N 5 (65). P. 136-140 (in Russian).
18. **Malikova R.N., Valiullina K.A., Zaynullina L.F., Sakhautdinov I.M., Vakhitova Yu.V., Yunusov M.S.** Cytotoxic activity of functionalized 2,3-allenates from α -alanine. *Bashkir. Khim. Zhurn.* 2018. V. 25. N 4. P. 80-82 (in Russian).
19. **Mosmann T.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. *J. Immunol. Meth.* 1983. V. 65. N 1-2. P. 55-63. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.
20. **Salikov R.F., Trainov K.P., Belousova I.K., Belyu A.Yu., Fatkullina (Kuzmina) U.Sh., Mulyukova R.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Tomilov Y.V.** Branching tryptamines as a tool to tune their antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 144. P. 211-217. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.028.

Поступила в редакцию 12.09.2019

Принята к опубликованию 22.01.2020

Received 12.09.2019

Accepted 22.01.2020