



Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека

О. И. Кит¹, И. П. Кодониди², Е. М. Франциянц¹, И. В. Каплиева¹, А. А. Глушко²,
Л. К. Трепитакки¹, Е. И. Сурикова¹, В. А. Бандовкина¹, Ю. А. Погорелова¹,
И. В. Нескубина^{1✉}, О. В. Быкадорова¹, Е. В. Сердюкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Доклиническое изучение в эксперименте противоопухолевой эффективности нового вещества, синтезированного на основе производного пиримидин-4-она.

Материалы и методы. В работе использовали натриевую соль 4-[2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил]-бензсульфамида – новый блокатор внутреннего домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Всем мышам C57BL6 обоего пола подкожно перевивали меланому B16/F10. Через 24 ч после перевивки опухоли мышам основной группы ($n = 18$) вводили новый блокатор EGFR внутримышечно в дозе 0,375 мг на мышь (15,0 мг/кг массы животных), в контрольной ($n = 18$) – воду для инъекций. В обеих группах введение осуществляли до естественной гибели животных по схеме: ежедневно в течение 5 дней – введение, 2 дня – перерыв. Оценивали динамику массы животных, динамику объема опухолевых узлов, рассчитывали показатель торможения роста опухоли (ТРО).

Результаты. Срок выхода опухоли и масса животных статистически значимо не различались в группах в течение всего исследования. В основной группе отмечалась большая продолжительность жизни – в среднем в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), и меньший средний объем опухоли (на 14-е сутки у самцов в 19,2 раза, у самок в 4,3 раза, на 28-е сутки у самцов в 4,3 раза, у самок в 2,5 раза, $p \leq 0,05$), чем в контрольной. При этом в основной группе у самцов объем опухоли был меньше, чем у самок в 2,7 и 1,8 раза ($p \leq 0,05$) соответственно на 25-е и 28-е сутки. ТРО у мышей обоего пола был максимальным на 14-е сутки с последующим уменьшением на 40,3 % у самок и только на 18,6 % у самцов, причем в течение всего эксперимента ТРО у самцов был выше.

Заключение. Результаты показали торможение роста меланомы и увеличение продолжительности жизни мышей обоего пола (более выражено у самцов) в группе с введением нового блокатора EGFR. Это свидетельствует о перспективности данного соединения и необходимости продолжить его доклиническое изучение на других опухолевых моделях.

Ключевые слова:

новый ингибитор EGFR на основе производного пиримидин-4-она, меланомы B16/F10, мыши C57BL6, показатель торможения роста опухоли, половая специфика противоопухолевой эффективности, доклинические исследования

Для цитирования: Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитакки Л. К., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В. Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 54-64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJENK

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол № 2/220 от 14 марта 2023).

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках государственного задания «Разработка и доклиническое исследование таргетного препарата, обладающего выраженной противоопухолевой активностью».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 21.03.2024; одобрена после рецензирования 07.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Кит О. И., Кодониди И. П., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Глушко А. А., Трепитакки Л. К., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В., Быкадорова О. В., Сердюкова Е. В., 2024

Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor

O. I. Kit¹, I. P. Kodonidi², E. M. Frantsiyants¹, I. V. Kaplieva¹, A. A. Glushko², L. K. Trepitaki¹, E. I. Surikova¹, V. A. Bandovkina¹, Yu. A. Pogorelova¹, I. V. Neskubina¹✉, O. V. Bykadorova¹, E. V. Serdyukova¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Preclinical study in experiment of antitumor efficacy of a new substance synthesized on the basis of pyrimidin-4-one derivative.

Materials and methods. The sodium salt of 4-{2-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-vinyl]-6-ethyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyrimidin-1-yl}-benzulfamide, a new inhibitor of the internal domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR), was used in this study. All C57BL6 mice of both sexes were subcutaneously transplanted with B16/F10 melanoma. Twenty-four hours after tumor transplantation, mice in the main group ($n = 18$) were injected with a new EGFR inhibitor intramuscularly at a dose of 0.375 mg per mouse (15,0 mg/kg animal masses), while mice in the control group ($n = 18$) were injected with saline for injection. In both groups administration was carried out before natural death of animals according to the scheme: administration daily for 5 days, followed by 2 days of break. The dynamics of animal weight, dynamics of tumor node volume were evaluated, the tumor growth inhibition index (TGII) was calculated.

Results. Tumor visualization time and animal weight did not statistically significantly differ between the groups during the whole study. In the main group there was a longer lifespan by 1.5 times on average ($p \leq 0.05$), and smaller average tumor volume (by 19.2 times on 14 days in males, by 4.3 times in females, by 4.3 times on 28 days in males, by 2.5 times in females, $p \leq 0.05$) than in the control group. At the same time, in the main group the tumor volume was smaller in males by 2.7 and 1.8 times ($p \leq 0.05$), respectively on days 25 and 28 than in females. TGII in mice of both sexes was maximal on the 14th day with subsequent decrease by 40.3 % in females and only by 18.6 % in males, and during the whole experiment TGII in males was higher.

Conclusion. The results showed inhibition of melanoma growth and increased lifespan of mice of both sexes (more pronounced in males) in the group with administration of a new EGFR inhibitor. This indicates the promising potential of this compound and the need to continue its preclinical study in other tumor models.

Keywords:

novel pyrimidin-4-one derivative -based EGFR inhibitor, B16/F10 melanoma, C57BL6 mice, tumor growth inhibition index, sex-specific antitumor efficacy, preclinical studies

For citation: Kit O. I., Kodonidi I. P., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Glushko A. A., Trepitaki L. K., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Pogorelova Yu. A., Neskubina I. V., Bykadorova O. V., Serdyukova E. V. Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> EDN: TKJEHK

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Compliance with ethical standards: when performing this study, all manipulations with laboratory animals were carried out in accordance with the «Rules for carrying out work using experimental animals». The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 2/220 dated March 14, 2023).

Funding: The financing of this work was carried out within the framework of the state task «Development and preclinical study of a targeted drug with pronounced antitumor activity».

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 21.03.2024; approved after reviewing 07.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последнее время были достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе развития первичных солидных опухолей и метастатических новообразований, что привело к разработке новых классов препаратов с выраженным противоопухолевым действием [1]. Активно развивается молекулярно-таргетная терапия, позволившая значительно улучшить эффективность противоопухолевого лечения за счет определения молекулярного подтипа опухоли и воздействия на специфическую молекулярную мишень, обеспечивая этим персонализацию лечения [2, 3]. Важную роль в этом играют, например, препараты ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, применяемые не только в первой линии таргетной терапии, но и в качестве дополнительных опций в случаях прогрессирования заболевания, в частности при немелкоклеточном раке легкого [4]. Однако возможности таргетной терапии ограничены в связи с развитием резистентности опухоли к этим препаратам, в связи с чем остается неотложной необходимостью разработка новых препаратов.

При разработке лекарств принцип «одно заболевание – одна мишень – одно лекарство» является обычной практикой, в первую очередь для упрощения скрининга соединений, уменьшения нежелательных побочных эффектов и упрощения регистрации. Однако этот подход чрезмерно упрощает механизмы заболевания, которые на самом деле представляют собой сложные подсети внутри интерактома [5]. Стратегия, основанная на сетевой фармакологии, является развивающейся дисциплиной, которая проясняет лежащий в ее основе многокомпонентный, многоцелевой и многоходовой механизм действия против различных заболеваний, особенно рака [6]. Между тем, сетевая фармакология создает многоуровневую структуру и методично исследует связь между потенциальными активными соединениями и раком определенной локализации с общей точки зрения. Затем дополнительно проверяют вероятные активные соединения и белки-мишени [7, 8] в рамках подхода молекулярного докинга, который определяет поведение малых молекул в сайте связывания белков и направлен на прояснение основных биохимических процессов. Интеграция вышеупомянутого подхода с экспериментальной проверкой широко использовалась для поиска потенциальных лекарств [9].

Среди различных рецепторных тирозинкиназ, имеющих большое значение в патогенезе опухолевого роста, установлена роль рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Примечательно,

что наибольшую частоту мутаций EGFR имеет карцинома легкого, за которой следуют глиобластома и меланома – примерно 6 % меланом имеют мутации EGFR [10]. Анализ экспрессии гена EGFR с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) показал, что его амплификация связана с ухудшением прогноза при меланоме. Предполагают участие EGFR в прогрессировании и метастазировании меланом, т.к. было показано, что цетуксимаб (моноклональное антитело к EGFR) подавляет образование метастазов у мышей с меланомой [11]. Полученные к настоящему времени результаты указывают на потенциальную терапевтическую стратегию, основанную на ингибиторах тирозинкиназ, в частности EGFR, при меланоме, которую необходимо оценить дополнительно *in vivo* и в клинических исследованиях, а также предполагают, что нацеливание на множественные рецепторные тирозинкиназы может блокировать передачу сигналов перекрестными помехами и, возможно, задерживать появление устойчивости к ингибиторам киназы в клетках меланомы [10, 12].

Хорошо известными фармакофорами в медицинской химии являются пурины, хиназолины, птеридины и пиридопиримидины, относящиеся к группе бициклических азотсодержащих гетероциклических соединений. Примеры коммерческих лекарственных средств с бициклической основной структурой включают селективные ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб и эрлотиниб, оба являются производными хиназолина. Оба используются для лечения немелкоклеточного рака легких. Пиридо[2,3-d]пиримидины широко изучались в качестве аналогов хиназолина [13].

В совместной работе с Пятигорским медико-фармацевтическим институтом проведены исследования по моделированию связывания ингибиторов с каталитическими центрами EGFR, киназ PI3K, PDK, Akt, BRAF, MEK, MAPK, JAK и PKC с помощью методов молекулярного докинга (AutoDockGPU) и молекулярной динамики (GROMACS, Биоэврика). Пространственные расположения лигандов в каталитических центрах протеинкиназ сравнивали с данными рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии для определения среднеквадратичного отклонения координат атомов из базы данных PDB. Для оценки достоверности прогностических моделей проводили молекулярный докинг для наборов веществ с известной биологической активностью из базы данных BindingDB (50–300 веществ для каждой мишени). На основе методов молекулярного докинга и молекулярной динамики проводили прогнозирование противоопухолевой активности производных пиридин-4-она, их конденсированных производных и ациклических предшественников, связанных

с ингибированием каталитических центров протеинкиназ. В результате был определен ряд веществ с наибольшей вероятностью проявления противоопухолевых свойств.

Цель исследования: доклиническое изучение в эксперименте противоопухолевой эффективности нового вещества, синтезированного на основе производного пиримидин-4-она.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали разработанную и синтезированную нами натриевую соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, которая по механизму предполагаемого действия представляет собой блокатор внутреннего домена EGFR [14]. Натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, в дальнейшем именуемая как новый блокатор EGFR, по физико-химическим свойствам представляет собой оранжевый порошок без запаха. Новый блокатор EGFR растворим в воде, этаноле, метаноле, пропаноле-2, диметилформамиде и нерастворим в диэтиловом эфире. Температура плавления нового блокатора EGFR составляет 298–300 °С с разложением (из этанола). $R_f = 0,81$ (этанол). Химическая формула нового блокатора EGFR представлена на рис. 1.

Исследование противоопухолевого действия нового блокатора EGFR проводили на самцах и самках мышей линии C57BL/6, 8-недельного возраста с начальной массой 21–25 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Мыши содержались в стандартных пластмассовых клетках типа Т2 при температуре 22–27 °С и относительной влажности воздуха 50–60 % с соблюдением светового режима день/ночь (12/12 часов). Животные получали

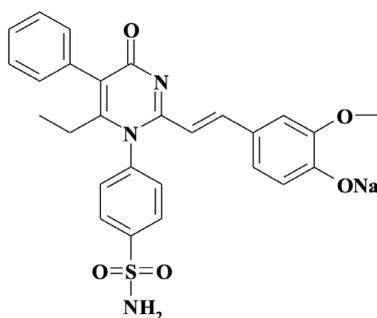


Рис. 1. Химическая формула нового блокатора EGF-R

Fig.1. The chemical formula of a new EGF-R inhibitor

полнорационный гранулированный экструдированный корм производства ООО «Лаборатормкорм» (Москва), а также чистую питьевую воду. Корм и вода предоставлялись без ограничений. Клетки, аксесуары, подстил, корм и воду стерилизовали путем автоклавирования при помощи автоклава проходного типа DGM AND 300.

Среди мышей каждого пола было сформировано по 2 группы: основные (по $n = 9$) – мыши, получавшие новый блокатор EGFR, и контрольные (по $n = 9$) – мыши, получавшие воду для инъекций, в том же объеме и тем же способом, что и мыши основной группы. Модель опухолевого роста получали перевивкой меланомы B16/F10 (штамм получен из НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, г. Москва) в объеме 0,5 мл и разведении с физиологическим раствором 1: 10 всем животным подкожно в подлопаточную область справа. Для перевивки использовали опухоли на сроке 11–12 сут. роста. Меланома B16 является одной из спектра опухолей, обязательных при изучении противоопухолевого действия новых субстанций [15].

Через 24 ч после перевивки опухолевого материала мышам основной группы вводили новый блокатор EGFR внутримышечно в дозе 0,375 мг на мышью (15,0 мг/кг массы животных), предварительно растворив в 0,1 мл воды для инъекций. Мышам основных и контрольных групп введение осуществлялось в течение всей жизни животного по схеме: ежедневно в течение 5 дней – введение, 2 дня – перерыв. Оценивали динамику массы экспериментальных животных и динамику объема подкожных опухолевых узлов. Объем опухоли вычисляли по формуле $a \times b \times c \times 0,52$, где a , b , c – размеры опухоли, измеренные штангенциркулем в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Рассчитывали показатель торможения роста опухолей (ТРО) по формуле:

$ТРО = (K - O_n) / K \times 100$, где K – средний объем опухоли у мышей контрольной группы, O_n – средний объем опухоли у мышей основной группы.

Статистический анализ проводили в программе «Statistica 6.0». Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в таблицах в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для оценки значимости различий использовали параметрический t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масса животных обоего пола, вошедших в основные и контрольные группы, статистически значимо не различалась на протяжении всего исследования. Выход опухолей у мышей, получавших новый блока-

Таблица 1. Срок визуализации опухоли и продолжительность жизни мышей под влиянием нового блокатора EGFR
Table 1. Tumor visualization time and lifespan of mice influenced by a new EGFR inhibitor

| Группы / Groups | Средний срок визуализации опухоли, сут. / Average time of tumor visualization, days | Продолжительность жизни, сут. / Lifespan, days | | |
|-----------------------------|---|--|-----------------|------------------|
| | | средняя/ average | минимальная/min | максимальная/max |
| Самцы / Male | | | | |
| Основная / Main group | 8,33 ± 2,96 | 43,33 ± 4,67 <i>p</i> = 0,0022 | 36 | 52 |
| Контрольная / Control group | 8,25 ± 2,53 | 27,50 ± 0,96 | 25 | 29 |
| Самки / Female | | | | |
| Основная / Main group | 7,00 ± 0,00 | 36,67 ± 4,81 <i>p</i> = 0,0437 | 30 | 46 |
| Контрольная / Control group | 7,33 ± 2,03 | 28,33 ± 0,67 | 27 | 29 |

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий относительно соответствующих значений в контрольной группе (критический уровень значимости $p \leq 0,05$).

Note: *p* – level of statistical significance of differences relative to the corresponding values in the control group (critical significance level $p \leq 0.05$).

Таблица 2. Динамика объема опухоли у мышей под влиянием нового блокатора EGFR
Table 2. Tumor volume dynamics in mice under the influence of a novel EGFR inhibitor

| Срок, сут. / Time, days | Объем опухоли у самцов, см ³ / Tumor volume in males, cm ³ | | Объем опухоли у самок, см ³ / Tumor volume in females, cm ³ | |
|-------------------------|--|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | основная / main group | контрольная / control group | основная / main group | контрольная / control group |
| 4 | Пальпируется / Palpable | Пальпируется / Palpable | Пальпируется / Palpable | Пальпируется / Palpable |
| 7 | Пальпируется / Palpable | 0,07 ± 0,05 | Пальпируется / Palpable | 0,09 ± 0,07 |
| 11 | Пальпируется / Palpable | 0,12 ± 0,07 | Пальпируется / Palpable | 0,25 ± 0,08 |
| 14 | 0,104 ± 0,07 <i>p</i> ¹ = 0,0463 | 2,0 ± 1,16 | 0,24 ± 0,08 <i>p</i> ¹ ≤ 0,0001 | 1,03 ± 0,11 |
| 18 | 0,30 ± 0,04 <i>p</i> ¹ = 0,0459 | 2,26 ± 1,10 | 1,41 ± 0,94 | 1,28 ± 0,39 |
| 21 | 1,1 ± 0,74 <i>p</i> ¹ = 0,0062 | 4,96 ± 1,13 | 2,19 ± 0,76 <i>p</i> ¹ = 0,0068 | 5,58 ± 0,94 |
| 25 | 2,03 ± 0,41 <i>p</i> ¹ ≤ 0,0001 | 8,7 ± 0,97 | 5,56 ± 0,98 <i>p</i> ² = 0,0017 | 8,9 ± 2,67 |
| 28 | 3,09 ± 0,98 | 13,0 | 5,56 ± 0,24 <i>p</i> ² = 0,0142 | |
| 32 | 8,28 ± 1,46 | | 13,46 ± 3,53 | |
| 35 | 10,59 ± 2,04 | | 12,8 | |
| 41 | 13,73 | | | |
| 51 | 27,69 | | | |

Примечание: *p*¹ – уровень статистической значимости различий относительно соответствующих контрольных значений, *p*² – уровень статистической значимости различий у самок и самцов из основных групп на том же сроке наблюдений (критический уровень значимости $p \leq 0,05$).

Note: *p*¹ – level of statistical significance of differences relative to the corresponding control values, *p*² – level of statistical significance of differences in females and males from the main groups at the same observation period (critical significance level $p \leq 0.05$).

тор EGFR, происходил в те же сроки, что и в контроле: у самцов – в среднем через 8 дней после перевивки, у самок на сутки раньше – через 7 дней (табл. 1).

В то же время на фоне приема нового блокатора EGFR у мышей обоего пола регистрировалась большая, чем в соответствующем контроле, продолжительность жизни: средняя – у самцов в 1,6 раза ($p = 0,0022$), у самок в 1,3 раза ($p = 0,0437$), минимальная – у самцов на 11 дней, у самок на 8 дней, максимальная – у самцов на 23 дня, у самок на 17 дней (табл. 1).

Средний объем опухолей на фоне приема нового блокатора EGFR был меньше контрольных значений у мышей обоего пола, однако статистическая значимость различий у самцов регистрировалась при более длительном сроке наблюдения. Так, опухоли у большинства самцов и самок основной группы на 7-е и 11-е сутки только пальпировались, в то время как в контрольной группе их можно было уже измерить. Объемы опухолей у самцов основной группы были меньше контрольных значений на 14-е сутки – в 19,2 раза, на 18-е сутки – в 7,5 раза, на 21-е сутки – в 4,5 раза, на 25-е сутки – в 4,3 раза (табл. 2). У самок статистически значимые отличия объемов опухолей в основной и контрольной группах отмечались на 14-е сутки – в 4,2 раза и на 21-е сутки – в 2,5 раза. При этом объемы опухолей у самок из основной группы были больше, чем у самцов, на поздних сроках эксперимента: на 25-е и 28-е сутки – в 2,7 и 1,8 раза соответственно (табл. 2).

ТРО у самцов, получавших вещество, был положительным и высоким на протяжении всего периода наблюдения, начиная с максимального на 14-е сутки (табл. 3).

У самок величина ТРО была меньше, чем у самцов, достигая максимума также на 14-е сутки, а затем снижаясь. Разница в величине ТРО между показателями у самцов и самок составила: через 14 сут. – 18,5 %, через 21 сут. – 17,1 %, на 25-е сутки – 40,6 % (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных ранее исследований показали, что экспрессия EGFR в меланоме связана с метастазированием в сторожевые лимфатические

узлы, а усиление экспрессии EGFR было связано со слабым ответом пациентов с меланомой слизистой оболочки и акральной области на терапию, основанную на ингибиторах контрольных точек иммунитета [16, 17]. Кроме этого, было показано, что избыточная экспрессия EGFR, амплификация генов или мутации связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов. Воздействие на клеточную линию меланомы, экспрессирующей EGFR, антителом против EGFR – цетуксимабом – снижало инвазивные способности клеток, но не изменяло их жизнеспособность или рост, в то время как кабозантиниб, ингибитор тирозинкиназ (включая MET, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и AXL (тирозин-белок), киназный рецептор UFO) приводил к увеличению выживаемости без прогрессирования и уменьшению размера опухоли у большинства пациентов с увеальной меланомой, меланомой кожи и слизистых оболочек [18].

Разработанное и примененное новое соединение обладает сходным действием с производными хиназолина, которые являются ингибиторами EGFR, такими как гефитиниб и эрлотиниб, на что указывают результаты проведенного нами молекулярного докинга. Молекулы этих препаратов связываются с активным центром фермента рецепторной тирозинкиназы – EGFR – и ингибируют его, что приводит к подавлению роста некоторых раковых клеток [19]. Следует обратить внимание на различную чувствительность опухолей у самок и самцов к действию изучаемого нового противоопухолевого препарата, т.е. обнаружена половая специфичность противоопухолевого воздействия нового вещества. При этом самцы оказались более чувствительны при использовании нового ингибитора. Механизм такой половой специфичности еще предстоит выяснить.

Рецепторные тирозинкиназы, используя АТФ для фосфорилирования определенных остатков тирозина в белках-мишенях, обеспечивают взаимодействие клетки с организмом и являются важными компонентами сигнальных каскадов, которые контролируют клеточные программы пролиферации, апоптоза, миграции, изменения метаболизма и играют важную роль на этапах возникновения и распространения опухолей. Передача сигнала рецепторной тирозинкиназой обычно регулирует пролиферацию или из-

Таблица 3. Показатель торможения роста опухолей (%) у мышей обоего пола под влиянием нового блокатора EGFR (основная группа)
Table 3. Tumor growth inhibition rate (%) in mice of both sexes under the influence of a new EGFR inhibitor (the main group)

| Срок, сут. / Time, days | 14 | 18 | 21 | 25 | 28 |
|-------------------------|------|-------|------|------|------|
| Самцы / Male | 94,8 | 86,7 | 77,9 | 76,6 | 76,2 |
| Самки / Female | 76,3 | - 9,7 | 60,8 | 36,0 | - |

меняют чувствительность к апоптозу. Эти сигнальные пути в трансформированных клетках часто изменены либо генетически (мутации, амплификация), либо через эпигенетические механизмы, таким образом обеспечивая преимущества для клеток в выживании. Неудивительно, что в результате доминирующий статус аномально повышенной передачи сигналов от рецепторных тирозинкиназ приводит к сбою сигнальной сети [20, 21]. Ингибиторы тирозинкиназ подавляют этот нарушенный сигнальный каскад и блокируют транскрипцию как при амплификации, так и при мутации, что устраняет преимущества в выживании опухолевых клеток [20, 21].

Предварительное исследование Simiczujew A. и соавт. (2023) подчеркивает возможность будущей *in vivo* и клинической проверки полезности ингибиторов, в том числе EGFR в качестве потенциальных терапевтических стратегий при меланоме [12]. Важно отметить, что авторы подтвердили результаты, полученные на коммерчески доступных клеточных линиях опухолевых клеток, полученных из вагинальной меланомы пациентки. Более того, это исследование подтверждает выводы о том, что нацеливание

на рецепторные тирозинкиназы может блокировать перекрестные помехи передачи сигналов и предотвращать появление устойчивости к ингибиторам киназы в клетках меланомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты показали торможение роста подкожных узлов меланомы B16/F10 и увеличение продолжительности жизни мышей обоего пола в группе с введением нового блокатора EGFR. Таким образом, можно отметить, что натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида обладает противоопухолевой активностью, которая в большей степени выражена у самцов. Полученные результаты по изучению нового блокатора EGFR свидетельствуют о перспективности данного соединения и дают основания для продолжения его доклинического изучения на других опухолевых моделях с целью дальнейшего проведения клинических испытаний.

Список источников

1. Dogra A, Kumar J. Biosynthesis of anticancer phytochemical compounds and their chemistry. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 9;14:1136779. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136779>
2. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00323-3)
3. Кит О. И., Владимиров Л. Ю., Калабанова Е. А., Сторожакова А. Э., Кабанов С. Н., Снежко Т. А., и др. Опыт применения пертузумаба в противоопухолевой лекарственной терапии HER2-позитивного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(2):85–92. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92>
4. Харгаезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Современное лечение ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(2):41–51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>
5. Aguirre-Plans J, Piñero J, Menche J, Sanz F, Furlong LI, Schmidt HHHW, et al. Proximal Pathway Enrichment Analysis for Targeting Comorbid Diseases via Network Endopharmacology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Jun 22;11(3):61. <https://doi.org/10.3390/ph11030061>
6. Casas AI, Hassan AA, Larsen SJ, Gomez-Rangel V, Elbatreek M, Kleikers PWM, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 2;116(14):7129–7136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820799116>
7. Zhao J, Lv C, Wu Q, Zeng H, Guo X, Yang J, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104365>
8. Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn J, Wang C, Zhang H, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107843. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107843>
9. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balus TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc*. 2021 Oct;16(10):4799–4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z> Erratum in: *Nat Protoc*. 2022 Jan;17(1):177. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00650-x>
10. Liu H, Zhang B, Sun Z. Spectrum of EGFR aberrations and potential clinical implications: insights from integrative pan-cancer analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Jan;40(1):43–59. <https://doi.org/10.1002/cac2.12005>

11. Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taildeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *J Cutan Pathol*. 2011 Jun;38(6):492–502. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01673.x>
12. Simiczjew A, Wądryńska J, Kot M, Ziętek M, Matkowski R, Hoang MP, et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med*. 2023 Oct;27(19):2995–3008. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17935>
13. Abu-Zied KM, Mohamed TK, Al-Duiaj OK, Zaki ME. A simple approach to fused pyrido[2,3-d]pyrimidines incorporating khellinone and trimethoxyphenyl moieties as new scaffolds for antibacterial and antifungal agents. *Heterocycl Commun*. 2014;20(2):93–102.
14. Кит О. И., Кодониди И. П., Глушко А. А., Франциянц Е. М., Оганесян Э. Т., Черников М. В. и др. Натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4Н-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, обладающая противоопухолевым действием. Патент РФ. RU 2763899 С1. Заявка № 2021108124 от 26.03.2021 г. Доступно по: <https://patenton.ru/patent/RU2763899C1.pdf>, Дата обращения: 23.04.2024.
15. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн.: Хабриев Р.У. (ред). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005, с. 637–651.
16. Forschner A, Hilke FJ, Bonzheim I, Gschwind A, Demidov G, Amaral T, et al. MDM2, MDM4 and EGFR Amplifications and Hyperprogression in Metastatic Acral and Mucosal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 26;12(3):540. <https://doi.org/10.3390/cancers12030540>
17. Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, Ratajewski M. Targeting EGFR in melanoma - The sea of possibilities to overcome drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jul;1877(4):188754. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188754>
18. Demkova L, Kucerova L. Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. *Mol Cancer*. 2018 Feb;17(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0795-z>
19. Hu M, Ye W, Li J, Zhong G, He G, Xu Q, et al. Synthesis and evaluation of salicylanilide derivatives as potential epidermal growth factor receptor inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015;85(3):280–289. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12383>
20. Kumar A, Bhagat KK, Singh AK, Singh H, Angre T, Verma A, et al. Medicinal chemistry perspective of pyrido[2,3-d]pyrimidines as anticancer agents. *RSC Adv*. 2023; 13(10):6872–6908. <https://doi.org/10.1039/d3ra00056g>
21. Jaradat SK, Ayoub NM, Al Sharie AH, Aldaod JM. Targeting Receptor Tyrosine Kinases as a Novel Strategy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2024 Jan-Dec;23:15330338241234780. <https://doi.org/10.1177/15330338241234780>

References

1. Dogra A, Kumar J. Biosynthesis of anticancer phytochemical compounds and their chemistry. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 9;14:1136779. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136779>
2. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00323-3)
3. Kit OI, Vladimirova LYu, Kalabanova EA, Storozhakova AE, Kabanov SN, Snezhko TA, et al. Experience of using pertuzumab in anticancer therapy for her2-positive breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(2):85–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-85-92>
4. Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Milakin AG, Stateshny ON, Leyman IA, et al. Modern treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2022;3(2):41–51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>
5. Aguirre-Plans J, Piñero J, Menche J, Sanz F, Furlong LI, Schmidt HHHW, et al. Proximal Pathway Enrichment Analysis for Targeting Comorbid Diseases via Network Endopharmacology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Jun 22;11(3):61. <https://doi.org/10.3390/ph11030061>
6. Casas AI, Hassan AA, Larsen SJ, Gomez-Rangel V, Elbatrek M, Kleikers PWM, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Apr 2;116(14):7129–7136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820799116>
7. Zhao J, Lv C, Wu Q, Zeng H, Guo X, Yang J, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104365>
8. Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn J, Wang C, Zhang H, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: efficacies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;225:107843. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107843>
9. Bender BJ, Gahbauer S, Luttens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balius TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc*. 2021 Oct;16(10):4799–4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z> Erratum in: *Nat Protoc*. 2022 Jan;17(1):177. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00650-x>

10. Liu H, Zhang B, Sun Z. Spectrum of EGFR aberrations and potential clinical implications: insights from integrative pan-cancer analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Jan;40(1):43–59. <https://doi.org/10.1002/cac2.12005>
11. Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taaldeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *J Cutan Pathol*. 2011 Jun;38(6):492–502. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01673.x>
12. Simiczjew A, Wądryńska J, Kot M, Ziętek M, Matkowski R, Hoang MP, et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med*. 2023 Oct;27(19):2995–3008. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17935>
13. Abu-Zied KM, Mohamed TK, Al-Duaij OK, Zaki ME. A simple approach to fused pyrido[2,3-d]pyrimidines incorporating khellinone and trimethoxyphenyl moieties as new scaffolds for antibacterial and antifungal agents. *Heterocycl Commun*. 2014;20(2):93–102.
14. Kit OI, Kodonidi IP, Glushko AA, Frantsiyants EM, Oganessian ET, Chernikov MV, et al. Sodium salt of 4-{ 2-[2-(4- hydroxy-3-methoxyphenyl)-vinyl]-6-ethyl-4-oxo-5-phenyl-4h-pyrimidine-1-yl} -benzenesulfamide, which has an antitumor effect. Patent of the Russian Federation. RU 2763899 C1. Application No. 2021108124 dated 26.03.2021. (In Russ.). Available at: <https://patent.ru/patent/RU2763899C1.pdf>. Accessed: 23.04.2024.
15. Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, Andronova NV, Garin AM. Methodological guidelines for the study of antitumor activity of pharmacological substances. In: *Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Edited by Khabriev RU. Moscow: «Medicine» Publ.; 2005, p.637–651. (In Russ.).
16. Forschner A, Hilke FJ, Bonzheim I, Gschwind A, Demidov G, Amaral T, et al. MDM2, MDM4 and EGFR Amplifications and Hyperprogression in Metastatic Acral and Mucosal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 26;12(3):540. <https://doi.org/10.3390/cancers12030540>
17. Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, Ratajewski M. Targeting EGFR in melanoma - The sea of possibilities to overcome drug resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 Jul;1877(4):188754. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188754>
18. Demkova L, Kucerova L. Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. *Mol Cancer*. 2018 Feb;17(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0795-z>
19. Hu M, Ye W, Li J, Zhong G, He G, Xu Q, et al. Synthesis and evaluation of salicylanilide derivatives as potential epidermal growth factor receptor inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des*. 2015;85(3):280–289. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12383>
20. Kumar A, Bhagat KK, Singh AK, Singh H, Angre T, Verma A, et al. Medicinal chemistry perspective of pyrido[2,3-d]pyrimidines as anticancer agents. *RSC Adv*. 2023; 13(10):6872–6908. <https://doi.org/10.1039/d3ra00056g>
21. Jaradat SK, Ayoub NM, Al Sharie AH, Aldaod JM. Targeting Receptor Tyrosine Kinases as a Novel Strategy for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2024 Jan-Dec;23:15330338241234780. <https://doi.org/10.1177/15330338241234780>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Author ID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Web of Science ResearcherID: U-2241-2017

Кодониди Иван Панайотович – д. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>, SPIN: 2751-7230, AuthorID: 607834, Scopus Author ID: 10240218600

Францияц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Глушко Александр Алексеевич – к. фарм. н., доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7465-5657>, SPIN: 3171-7682, AuthorID: 237731

Трепитакти Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Быкадорова Оксана Владимировна – врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Сердюкова Елизавета Владимировна – врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Information about authors:

Oleg I. Kit – Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Author ID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Web of Science ResearcherID: U-2241-2017

Ivan P. Kodonidi – Dr. Sci. (Pharmacology), Associate Professor, Head of the Pharmaceutical Chemistry Department, Professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>, SPIN: 2751-7230, AuthorID: 607834, Scopus Author ID: 10240218600

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Alexander A. Glushko – Cand. Sci. (Pharmacology), Associate Professor of the Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7465-5657>, SPIN: 3171-7682, AuthorID: 237731

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID WoS: AAG-8708-2019

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, Author ID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, Web of Science ResearcherID: AAE-4168-2022

Irina V. Neskubina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Oksana V. Bykadorova – MD, physician, clinical and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4644-5171>, SPIN: 4814-9722, AuthorID: 961513

Elizaveta V. Serdyukova – MD, physician, clinical and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9902-0487>

Участие авторов:

Кит О. И. – концепция, научное руководство, научное редактирование;
Кодониди И. П. – разработка и синтез вещества с заданными противоопухолевыми свойствами;
Франциянец Е. М. – концепция эксперимента, научное руководство, научное редактирование;
Каплиева И. В. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста, научное редактирование;
Глушко А. А. – разработка и синтез вещества с заданными противоопухолевыми свойствами;
Трепитакки Л. К. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Сурикова Е. И. – редактирование рукописи, оформление библиографии, подготовка рукописи к публикации;
Бандовкина В. А. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных;
Нескубина И. В. – анализ и интерпретация результатов, доработка текста;
Быкадорова О. В. – подбор литературы, оформление библиографии;
Сердюкова Е. В. – подбор литературы, оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – concept, scientific guidance, scientific editing;
Kodonidi I. P. – development and synthesis of a substance with specified antitumor properties;
Frantsiyants E. M. – experiment concept, scientific guidance, scientific editing;
Kaplieva I. V. – concept and design of the experiment, text writing, scientific editing;
Glushko A. A. – development and synthesis of a substance with specified antitumor properties;
Trepitaki L. K. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Surikova E. I. – manuscript editing, bibliography design, preparation of the manuscript for publication;
Bandovkina V. A. – analysis and interpretation of results, scientific editing;
Pogorelova Yu. A. – conducting an experiment, collecting and processing data;
Neskubina I. V. – analysis and interpretation of the results, revision of the text;
Bykadorova O. V. – literature choice, bibliography design;
Serdyukova E. V. – literature choice, bibliography design.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.