

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ЦИФЕТРИЛИНА (СООБЩЕНИЕ II)

Л.М. Борисова, М.П. Киселева, В.Н. Осипов, Л.П. Сушинина, С.В. Устинкина,
Л.И. Смирнова, З.С. Шпрах

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Лариса Михайловна Борисова larib@inbox.ru

Введение. Поиск активных соединений среди аналогов цифетрилина является одним из перспективных направлений в синтезе новых производных, имеющих более высокую устойчивость к ферментативному расщеплению. В сообщении I был представлен синтез новых производных цифетрилина с различными функциональными заместителями (тиазолидином, нафтилом, ремантадином, хлорфенацилом и цифелином), наличие которых при связывании с рецепторами на поверхности опухолевых клеток позволит усилить цитотоксический эффект модифицированных соединений цифетрилина на опухоль.

Цель исследования — изучение противоопухолевой активности синтезированных аналогов цифетрилина, модифицированных цитотоксическими агентами.

Материалы и методы. Исследования проведены на перевиваемых опухолях мышей: аденокарциноме молочной железы Ca-755 и меланоме B-16. Растворы препаратов готовили *ex tempore* с применением диметилсульфоксида или этилового спирта, разводили 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 % концентрации и вводили самкам мышей-гибридов F1 (C57Bl/6 × DBA/2) ежедневно подкожно в дозах 5, 10, 20 и/или 30 мг/кг в течение 5 дней. Критериями противоопухолевого эффекта служили торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) подопытных животных по сравнению с контрольными.

Результаты. Вос-Cys (Thp) — Phe-D-Trp-Lys (ClPhe) — Thr-OMe — пентапептид, модифицированный по N^ε-группе лизина хлорфенацилом, в дозе 5 мг/кг на аденокарциноме молочной железы Ca-755 показал кратковременный противоопухолевый эффект непосредственно после окончания лечения (ТРО = 73 %). Вос-Phe-D-Trp-Lys (Ac-Sar-Val) — Thr-OMe — тетрапептид, модифицированный по N^ε-группе лизина цифелином, в дозе 10 мг/кг вызывал торможение роста меланомы B-16 на 75–85 % в течение 4 дней после окончания лечения и увеличивал продолжительность жизни (УПЖ) мышей на 29 %.

Заключение. Из 7 модифицированных цитотоксическими агентами аналогов цифетрилина 2 проявили противоопухолевую активность, что свидетельствует о перспективности их дальнейшего исследования как противоопухолевых соединений на других опухолевых моделях.

Ключевые слова: аналоги цифетрилина, цитотоксические агенты, перевиваемые опухоли, противоопухолевая активность

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-23-29

CYPHETRYLIN CYTOTOXIC ANALOGUES (REPORT II)

L.M. Borisova, M.P. Kiseleva, V.N. Osipov, L.P. Sushinina, S.V. Ustinkina,

L.I. Smirnova, Z.S. Shprakh

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Introduction. Search of active compounds among cyphetrylin analogues is one of prospective directions in synthesis of new compounds that have higher resistance to fermentation. The report I presented the synthesis of new cyphetrylin compounds with various functional substituents (thiazolidin, naphthyl, rimantadine, chlorophenacyl and cyphelin), their presence on the surface of tumor cells when binding to receptors would enhance the cytotoxic effect of modified cyphetrylin compounds on tumor.

Objective. The study of anti-tumor activity of the synthesized analogues cyphetrylin modified by cytotoxic agents.

Materials and methods. The research was carried out on the transplanted murine tumors: breast adenocarcinoma Ca-755 and melanoma B-16. Drug solutions were prepared *ex tempore* with the use of dimethylsulfoxide or ethanol diluted with saline to a concentration of 10 % and was administered to female mice-hybrids F1 (C57Bl/6 × DBA/2) daily subcutaneous injection in doses of 5, 10, 20 and/or 30 mg/kg for 5 days. The criteria of antitumor effect served the tumor growth inhibition (TGI, %) and the increase in lifespan (ILS, %) of test animals compared to the controlled.

Results. Вос-Cys(Thp) — Phe-D-Trp-Lys(ClPhe) — Thr-OMe — pentapeptide modified by chlorophenacyl lysine at N^ε-group in a dose of 5 mg/kg on breast adenocarcinoma Ca-755 showed a short-term antitumor effect directly after the end of the treatment (TGI = 73 %). Вос-Phe-D-Trp-Lys (Ac-Sar-Val) — Thr-OMe — tetrapeptide modified by cyphelin lysine at N^ε-group in a dose of 10 mg/kg caused melanoma B-16 growth inhibition for 75–85 % within 4 days after the end of the treatment and increased lifespan (ILS) of mice for 29 %.

Conclusion. 2 of 7 cyphetrylin analogues, modified by cytotoxic agents, showed antitumor activity, that indicate the prospects for their further research as antitumor compounds on other tumor models.

Key words: cyphetrylin analogues, cytotoxic agents, transplanted tumors, antitumor activity

Введение

Химиотерапия гормонозависимых опухолей остается одним из актуальных направлений в лечении онкологических заболеваний. Повышенное внимание к проблеме гормонозависимости опухолей в аспекте их возможной химиотерапии создает условия для применения гормонов в качестве противоопухолевых средств. В этом ключе ведется активный поиск противоопухолевых соединений среди агентов, способных избирательно воздействовать на гормонозависимые опухоли через рецепторы гормонов. К таким агентам относятся пептидные гормоны гипоталамуса, в частности соматостатин [1–3].

Прямое цитотоксическое действие соматостатина реализуется через специфическое взаимодействие активного центра молекулы с рецепторами, локализованными на поверхностной мембране клеток тканей-мишеней, и осуществляется путем ингибирования внутриклеточной тирозинфосфатазы, блокады митогенных сигнальных путей и индукции апоптоза. Непрямой антипролиферативный эффект обусловлен снижением секреции ряда гормонов и факторов роста опухолей (соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста, гастрин, глюкагона, вазоактивного интестинального пептида, инсулина, холецистокинина, мотилина, серотонина и др.) и подавлением неоваскуляризации [4–6].

Имеется 5 типов рецепторов соматостатина (SSTR₁₋₅), которые в разной степени экспрессируются как в тканях различных областей центральной нервной системы (в передней доле гипофиза, в гипоталамусе, спинном мозге), так и в тканях желудочно-кишечного тракта (преимущественно поджелудочной железы, желудка, верхних отделов тонкого кишечника) и легких [7, 8].

В связи с двойным механизмом действия аналога соматостатина обладают широким спектром биологического действия, в частности при нейроэндокринных опухолях органов брюшной полости, забрюшинной клетчатки, включая карциноидные опухоли [9–11].

Необходимо отметить, что особенность пептидных гормонов состоит в высокой избирательности их действия и отсутствии токсичности. Однако недостатком соединений этого класса является их быстрый гидролиз под действием протеинкиназ. Время полураспада природных соматостатинов в крови составляет 1–3 мин, что делает их мало пригодными в качестве лекарственных средств для практического

применения [12, 13]. В связи с этим синтезирован ряд аналогов соматостатина, на основе которых созданы препараты для применения в клинической практике [14]. Синтетический аналог соматостатина – сандостатин (Октреотид), разработанный в 80-е годы XX века, используется для купирования карциноидного синдрома, характерного для нейроэндокринных опухолей. В последние годы появились сообщения об антипролиферативном действии высоких доз аналогов соматостатина [6, 15–17].

Исследования по поиску потенциальных противоопухолевых соединений в ряду аналогов соматостатина активно проводятся в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина) Минздрава России. В лаборатории химического синтеза классическими методами пептидной химии с использованием современных защитных групп и методов конденсации синтезирован ряд аналогов соматостатина [18, 19]. Среди них цифетрилин показал высокую противоопухолевую активность в системе скрининга. Цифетрилин представляет собой защищенный по функциональным группам пентапептид – метиловый эфир N^α-трет-бутилокси-карбонил-S-тетрагидропиранил-L-цистеинил-L-фенилаланил-D-триптофил-N^α-карбобензоксид-L-лизил-L-треонина. Углубленное изучение цифетрилина привело к созданию лекарственной формы препарата для перорального применения и проведению доклинических исследований [20–22].

В сообщении I был представлен синтез новых производных цифетрилина, в которых молекулы синтетического аналога выступают в качестве специфического носителя цитотоксических групп, ответственных за связывание с рецептором с целью повышения прямого цитотоксического эффекта на опухоль. Подтверждены строение и чистота синтезированных аналогов цифетрилина, содержащих цитотоксические группы [23].

Цель настоящего исследования состоит в изучении противоопухолевой активности синтезированных аналогов цифетрилина, модифицированных цитотоксическими агентами.

Материалы и методы

В качестве изучаемых соединений представлены 7 синтезированных цитотоксических аналогов цифетрилина:

- Boc-Cys(Thp) – Phe-D-Trp-Lys(CIPhe) – Thr-OMe – пентапептид, содержащий по N^ε-группе лизина хлорфенацил (соединение I);

- Boc-Thz-Phe-D-Trp-Lys(Boc) – Thr-OMe – тетрапептид, содержащий по N^α-группе фенилаланина Boc-тиазолидин (соединение II);
- Boc-Cys(Boc) – Phe-D-Trp-Lys(Boc) – Thr-NH-naphthyl – пентапептид, модифицированный нафтилом (соединение III);
- ClPhe-Cys(Thp) – Phe-D-Trp-Lys(Z) – Thr-OMe – пентапептид, содержащий по N^α-группе цистеина хлорфенацил (соединение IV);
- Z-Phe-D-Trp-Lys(Boc) – Thr-remantadyl – тетрапептид, модифицированный ремантадином (соединение V);
- Ac-Sar-Val-Cys(Thp) – Phe-D-Trp-Lys(Z) – Thr-OMe – пентапептид, содержащий по N^α-группе цистеина цифелин (соединение VI);
- Boc-Phe-D-Trp-Lys(Ac-Sar-Val) – Thr-OMe – тетрапептид, модифицированный по N^ε-группе лизина цифелином (соединение VII).

Предполагается, что наличие в молекуле цифетрилина различных цитотоксических агентов: тиазолидина, нафтила, ремантадина, хлорфенацила и цифелина позволит усилить цитотоксический эффект модифицированных соединений цифетрилина при связывании с рецепторами соматостатина на поверхности опухолевых клеток.

Исследование противоопухолевой активности цитотоксических аналогов цифетрилина проводили на солидных, различных по метаболическим типам перевиваемых опухолях мышей – аденокарциноме молочной железы Ca-755 и меланоме В-16. Известно, что Ca-755 является незаменимой моделью при изучении соответствующих гормональных или опосредуемых эндокринной системой эффектов [24]. Предварительная оценка уровня экспрессии рецепторов соматостатина была проведена в лаборатории гистохимии и электронной микроскопии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Методом иммуногистохимического анализа в аденокарциноме молочной железы Ca-755 выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов 1, 2 и 5-го типов (SSTR₁, SSTR₂ и SSTR₃), в меланоме В-16 – 2-го и 5-го типов (SSTR₂, SSTR₅).

Изучение противоопухолевой эффективности аналогов цифетрилина проводили на самках мышей-гибридов F1 (C57Bl/6 × DBA/2) с массой тела 20–22 г. Мышей получали из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» и содержали в виварии с естественным освещением на брикетированном корме и постоянном доступе к воде. Перевиваемые опухоли мышей Ca-755 и В-16 получены из банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Штаммы аденокарциномы молочной железы Ca-755 и мела-

номы В-16 поддерживали на самках линейных мышей C57Bl/6. Для опытов опухоли перевивали мышам-гибридам F1 (C57Bl/6 × DBA/2) подкожно (п/к) в правую подмышечную область по 0,5 мл (50 мг) взвеси опухолевых клеток при разведении 1 : 10 в среде № 199.

Группы животных формировали с учетом получения статистически достоверных результатов: контрольная группа состояла из 10 мышей, опытные группы – из 8 мышей. Лечение начинали через 48 ч после трансплантации опухолей.

В период наблюдения оценивали состояние и поведение мышей, следили за возможной гибелью животных.

Экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с рекомендованными методиками [24, 25].

Представленные к изучению аналоги цифетрилина не растворяются в воде, поэтому навески соединений I, II, III, IV и V по 4 и 20 мг растворяли в диметилсульфоксиде или спирте этиловом и разводили 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 % концентрации для получения препаратов с концентрацией 1 и 5 мг/мл соответственно. Соединения VI и VII готовили в растворе крахмального клейстера и вводили подопытным животным в концентрации 1 мг/мл.

Аналоги цифетрилина – соединения I, II, III и IV изучали на аденокарциноме молочной железы Ca-755 мышей при ежедневном п/к введении в течение 5 дней. Соединения I и II вводили в дозах 5, 10, 20 и 30 мг/кг, соединения III и IV – в дозах 5, 10 и 20 мг/кг.

Соединения I, V, VI и VII исследовали на меланоме В-16 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при ежедневном п/к введении в течение 5 дней. Выбор п/к способа введения сделан на основании известных свойств пептидных соединений, связанных с продолжительностью терапевтического воздействия, при применении их классических аналогов в клинической практике (Октреотид, Ланреотид) [15].

Препаратом сравнения являлась лекарственная форма цифетрилина в виде таблеток с содержанием 6 мг действующего вещества, которые растворяли в крахмальном клейстере до концентрации 1 мг/мл. Цифетрилин вводили в терапевтической дозе 10 мг/кг при ежедневном 5-кратном пероральном применении.

Экспериментальное изучение новых аналогов цифетрилина проходило в соответствии с требованиями международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [26–28].

Противоопухолевый эффект оценивали по критериям: торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %)

подопытных животных по сравнению с контрольными.

ТРО вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО} (\%) = (V_k - V_o) / V_k \times 100,$$

где V_k – средний объем опухолей в контрольной группе (мм^3),

V_o – средний объем опухолей в опытной группе (мм^3).

УПЖ вычисляли по формуле:

$$\text{УПЖ} (\%) = (\text{СПЖ}_o - \text{СПЖ}_k) / \text{СПЖ}_k \times 100,$$

где СПЖ_k – средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (дни),

СПЖ_o – средняя продолжительность жизни животных в опытной группе (дни).

Минимальные критерии активности: ТРО ≥ 50 %, УПЖ ≥ 25 % [25].

Статистическая обработка

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы STATISTICA версии 6.0. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Представленные соединения изучены в дозах 5, 10 и 30 мг/кг при ежедневном п/к введении в течение 5 дней. Из данных табл. 1 видно, что при первичном исследовании противоопухолевой активности синтезированных аналогов цифетрилина в отношении аденокарциномы молочной железы Са-755 мышей соединение I в дозе 5 мг/кг проявило статистически значимый противоопухолевый эффект непосредственно в 1-й день после окончания лечения (ТРО = 73 %). Далее наблюдалось снижение эффекта соединения I до значений ниже минимального критерия активности. В дозах 10 и 30 мг/кг получено близкое к минимальному критерию активности ТРО, равное 51 и 59 % соответственно, также сразу после окончания лечения. Далее активность соединения I в этих дозах понижалась и к 5-му дню составляла 36 и 38 % соответственно.

Соединение II в дозах 20 и 30 мг/кг показало ТРО Са-755, близкое к минимальному критерию активности, непосредственно после окончания лечения: 48 и 59 % соответственно. В последующие дни наблюдения в исследуемых дозах противоопухолевого эффекта не отмечалось.

Соединение III на Са-755 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при ежедневном 5-кратном п/к введении оказалось

Таблица 1. Изучение противоопухолевого действия аналогов цифетрилина на аденокарциному молочной железы Са-755 при подкожном введении препаратов

Соединение	№ группы	Доза (мг/кг)/ интервал (ч) × число введений	ТРО, %				УПЖ, %
			Дни после окончания лечения				
			1	5	8	11	
I	1	5/24 × 5	73*	34	22	–	11
	2	10/24 × 5	51	36	14	–	13
	3	30/24 × 5	59*	38	8	–	10
II	4	5/24 × 5	33	1	+6	–	10
	5	20/24 × 5	48	32	11	–	12
	6	30/24 × 5	59*	0	+33	–	11
III	7	5/24 × 5	31	40	+4	13	14
	8	10/24 × 5	38	40	7	6	23
	9	20/24 × 5	32	43	4	6	19
IV	10	5/24 × 5	6	18	+11	+21	18
	11	10/24 × 5	+24***	33	+7	+9	15
	12	20/24 × 5	+13	46	16	+2	38
Цифетрилин (перорально)	13	10/24 × 5	79**	63	50	24	11

Примечание. ТРО – торможение роста опухоли; УПЖ – увеличение продолжительности жизни. * $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** $p > 0,05$ между группами I и 13; ***знак «+» означает стимуляцию роста опухоли.

Таблица 2. Изучение противоопухолевого действия аналогов цифетрилина на меланому В-16 при подкожном введении препаратов

Соединение	№ группы	Доза (мг/кг)/ интервал (ч) × число введений	ТРО, %					УПЖ, %
			Дни после окончания лечения					
			1	3–4	7–8	10–11	15	
I	1	5/24 × 5	35	31	0	+4	–	20
	2	10/24 × 5	24	+5***	+9	+44	–	14
	3	20/24 × 5	16	16	+7	+19	–	8
V	4	5/24 × 5	9	22	13	16	–	6
	5	10/24 × 5	33	27	12	0	–	19
	6	20/24 × 5	10	16	+3	+15	–	4
VI	7	5/24 × 5	40	17	+4	+1	0	10
	8	10/24 × 5	67*	34	+2	9	14	11
VII	9	5/24 × 5	71*	36	36	38	42*	41
	10	10/24 × 5	75*	85*	42*	39*	47*	29
	11	20/24 × 5	74*	52*	24	12	27	14
Цифетрилин (перорально)	12	10/24 × 5	55**	18	+2	+14	–	1

Примечание. ТРО – торможение роста опухоли; УПЖ – увеличение продолжительности жизни. * $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** $p < 0,05$ между группами 10 и 12, 11 и 12; ***знак «+» означает стимуляцию роста опухоли.

неэффективным. В изученных дозах ТРО наблюдалось до 5-го дня после окончания лечения (ТРО = 31–43 %) и было ниже минимального критерия активности.

Соединение IV в дозе 20 мг/кг проявило близкое к минимальному критерию, но кратковременное противоопухолевое действие в отношении Са-755 на 5-й день после окончания лечения (ТРО = 46 %). При этом продолжительность жизни леченых мышей по сравнению с контрольными животными увеличилась на 38 %, что оказалось выше минимального критерия активности (УПЖ ≥ 25 %).

Цифетрилин при 5-кратном пероральном применении в терапевтической дозе 10 мг/кг показал высокое противоопухолевое действие в отношении Са-755 непосредственно в 1-й день после окончания лечения (ТРО = 79 %). Активность препарата сохранялась до 8-го дня наблюдения и составляла 50 % ТРО.

Таким образом, при изучении соединений I, II, III и IV на аденокарциноме молочной железы Са-755 мышей при ежедневном п/к введении в течение 5 дней только соединение I в дозе 5 мг/кг показало близкий по силе действия к цифетрилину (ТРО = 79 %) кратковременный противоопухолевый эффект сразу после окончания лечения: ТРО = 73 % ($p > 0,05$ по отношению к цифетрилину).

Далее проведены исследования противоопухолевой активности соединений I, V, VI и VII на меланоме В-16 мышей (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что соединения I и V в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при ежедневном 5-кратном п/к введении мышам с меланомой В-16 противоопухолевого эффекта не проявили. Показатели ТРО и УПЖ были ниже минимальных критериев активности.

При изучении действия соединения VI на меланому В-16 в дозах 5 и 10 мг/кг при ежедневном п/к введении в течение 5 дней выяснилось, что доза 10 мг/кг оказала умеренный противоопухолевый эффект сразу после окончания лечения: ТРО = 67 % ($p < 0,05$ по отношению к контролю).

Соединение VII при ежедневном 5-кратном п/к введении в дозе 5 мг/кг вызывало кратковременный противоопухолевый эффект по отношению к контролю непосредственно в 1-й день после окончания лечения (ТРО = 71 %). При этом УПЖ леченых животных по сравнению с контрольными составило 41 %.

В дозе 10 мг/кг (суммарная доза 50 мг/кг) соединение VII в сравнении с цифетрилином оказывало высокий статистически значимый противоопухолевый эффект в течение 4 дней после окончания лечения (ТРО = 75–85 %). Далее эффект снижался и к 15-му дню соответствовал близкому по минимальному критерию активности результату: ТРО = 47 % ($p < 0,05$). Ежедневное 5-кратное п/к введение соединения VII в дозе 10 мг/кг также вызывало УПЖ

леченых мышей по сравнению с контрольными на 29 %.

При повышении дозы до 20 мг/кг (суммарная доза 100 мг/кг) противоопухолевый эффект соединения VII наблюдался в течение 4 дней после окончания лечения: ТРО = 74–52 % ($p < 0,05$), тогда как цифетрилин при 5-кратном пероральном применении в терапевтической дозе 10 мг/кг проявлял близкий к минимальному критерию активности противоопухолевый эффект непосредственно в 1-й день после окончания лечения: ТРО = 55 %. В последующие дни наблюдения противоопухолевого действия цифетрилина не отмечалось.

Таким образом, при исследовании действия цитотоксических аналогов цифетрилина – соединений I, V, VI и VII в отношении меланомы В-16 показана противоопухолевая активность соединения VII – тетрапептида, модифицированного по N^ε-группе лизина цифелином (Woc-Phe-D-Trp-Lys (Ac-Sar-Val) – Thr-OMe). В дозе 5 мг/кг соединение VII вызывало УПЖ = 41 % ($p < 0,05$), однако противоопухолевый эффект наблюдался только в 1-й день после окончания лечения. В дозе 10 мг/кг при ежедневном 5-кратном п/к введении соединение VII проявило высокий противоопухолевый эффект в течение 4 дней после окончания лечения: ТРО = 75–85 % ($p < 0,05$) и УПЖ = 29 %.

Следует отметить, что во всех экспериментах в указанные сроки наблюдения гибели животных не отмечалось.

Заключение

Изучена противоопухолевая активность 7 синтезированных цитотоксических аналогов цифетрилина

в сравнении с исходным цифетрилином на перевиваемых опухолях мышей, экспрессирующих рецепторы соматостатина: аденокарциноме молочной железы Ca-755 и меланоме В-16.

В результате исследования представленных аналогов цифетрилина на Ca-755 отмечен кратковременный противоопухолевый эффект соединения Woc-Cys(Thp) – Phe-D-Trp-Lys(ClPhe) – Thr-OMe – пентапептида, модифицированного по N^ε-группе лизина хлорфенацилом (соединение I), в дозе 5 мг/кг (суммарная доза 25 мг/кг) при п/к введении непосредственно после окончания лечения: ТРО = 73 % ($p < 0,05$ по отношению к контролю). При изучении действия соединения I на меланому В-16 дозы 5, 10 и 20 мг/кг при таком же режиме и способе введения оказались неэффективными: показатели ТРО и УПЖ были ниже минимальных критериев активности.

На меланоме В-16 показана противоопухолевая активность соединения Woc-Phe-D-Trp-Lys(Ac-Sar-Val) – Thr-OMe – тетрапептида, модифицированного по N^ε-группе лизина цифелином (соединение VII). Так, при ежедневном 5-кратном п/к введении соединения VII в дозе 10 мг/кг ТРО составило 75–85 % ($p < 0,05$ по отношению к цифетрилину) в течение 4 дней после окончания лечения, а УПЖ – 29 %.

Полученные данные свидетельствуют о возможности продолжения изучения модифицированных аналогов цифетрилина, содержащих цитотоксические агенты хлорфенацил и цифелин, на других опухолевых моделях и о перспективности их дальнейшего исследования как противоопухолевых соединений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Михайлич Е.И. и др. Перспективность создания лекарственной формы отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина для лечения гормонозависимых опухолей (обзор). *Биофармацевтический журнал* 2016;8(2):13–8.
2. Schally A.V., Comary-Schally A.M., Nagy A. et al. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol* 2001;22(4):248–91. PMID:11587553. DOI: 10.1006/frne.2001.0217.
3. Weckbecker G., Lewis I., Albert R. et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(12):999–1017. DOI: 10.1038/nrd1255.
4. Buscail L., Vernejoul F., Faure P. et al. Regulation of cell proliferation by somatostatin. *Ann Endocrinol* 2002;63:2S13–18. PMID: 12037498.
5. Guillermet-Guiber J., Lahion H., Cordelier P. et al. Physiology of somatostatin receptors. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11):5–9. PMID: 16625838.
6. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17(12):1733–42. PMID: 16801334. DOI: 10.1093/annonc/mdl105.
7. Райхлин Н.Т., Смирнова Е.А., Делекторская В.В. Рецепторы соматостатина и его аналоги в диагностике и лечении опухолей человека. *Вопросы онкологии* 2010;56(1):7–13.
8. Nagy A., Schally A.V. Targeting cytotoxic conjugates of somatostatin, luteinizing hormone-releasing hormone and bombesin to cancer expressing their receptors: a «smarter» chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2005;11(9):1167–80. DOI: 10.2174/1381612053507594.
9. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей. *Современная онкология* 2010;1:30–5.
10. Comaru-Schally A.M., Schally A.V. A clinical overview of carcinoid tumors: perspectives for improvement in treatment using peptide analogs (review). *Int J Oncol* 2005;26(2):301–9. PMID:15645113.
11. Schally A.V., Szepeshazi K., Nagy A. et al. New approaches to therapy of cancers of the stomach, colon and pancreas based on peptide analogs. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(9):1042–68. PMID: 15112052. DOI: 10.1007/s00018-004-3434-3.

12. Lambert S.W., van der Lely A., de Herder W.W. et al. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334(4):246–54. PMID: 8532003. DOI: 10.1056/NEJM199601253340408.
13. Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15(6):966–73. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh216>.
14. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В. и др. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей. *Анналы хирургической гепатологии* 2009;14(4):71.
15. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2015. 688 с.
16. Katz R., Hoffven K. The significance of somatostatin analogues in the antiproliferative treatment of carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2000;153:23–43. PMID:10626287.
17. Kvols L.K., Woltering E.A. Role somatostatin analogues in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. *Anticancer Drugs* 2006;17(6):601–8. PMID:16917205 DOI:10.1097/01.cad.0000210335.95828.ed.
18. Балаев А.Н., Осипов В.Н., Федоров В.Е. и др. Синтез и изучение цитотоксической активности аналогов гипоталамического гормона соматостатина. *Российский биотерапевтический журнал* 2012;11(4):47–53.
19. Кубасова И.Ю., Борисова Л.М., Киселева М.П. и др. Поиск потенциальных противоопухолевых соединений среди аналогов гипоталамического гормона соматостатина. *Российский биотерапевтический журнал* 2006;3(5):128–33.
20. Михаевич Е.И., Яворская Н.П., Голубева И.С. и др. Исследование возможности создания лекарственной формы цифетрилина для перорального применения. *Российский биотерапевтический журнал* 2012;11(1):3–6.
21. Михаевич Е.И., Яворская Н.П., Голубева И.С. и др. Исследование противоопухолевого действия аналога соматостатина – цифетрилина. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2011;10:68–72.
22. Шпрах З.С., Ярцева И.В., Игнатъева Е.В. и др. Синтез и химико-фармацевтические характеристики аналога соматостатина, обладающего противоопухолевой активностью. *Химико-фармацевтический журнал* 2014;48(3):19–22.
23. Осипов В.Н., Сушинина Л.П., Устинкина С.В. и др. Цитотоксические аналоги цифетрилина (сообщение I). *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(4):85–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-85-88.
24. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. М.: Медицина, 1980. С. 71–112.
25. Руководство по проведению доклинических исследований. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 640–654.
26. Большаков О.П., Незнанов Н.Г., Бабаханян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных. ВОЗ. 2000.
27. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. ЕЭС, Страсбург, 1985. *Ланималогия* 1993;1:29.
28. Рекомендации комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований. *Качественная клиническая практика* 2002;9:1–15.