

cow) *Supplement Series B*. 2014;(8):260-65. DOI:10.1134/S1990750814030056.

54. Lipchock JM, Loria J. Monitoring molecular interactions by NMR. *Methods in Molecular Biology*. 2009;(490):115-34. DOI:10.1007/978-1-59745-367-7_5.

55. Chaplin M. Do we underestimate the importance of water in cell biology? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(11):861-6. DOI:10.1038/nrm2021.

56. Orbelis D, Harland B, Skalny A. Biological role of macro- and microelements in humans and animals. SPb.: Science; 2008. 543 p. (In Russian)

57. Ulakhovich NA, Medyantseva EP, Babkina SS. Metals in living organisms: a textbook. Kazan: Kazan University; 2012. 102 p. (In Russian)

58. Chebotareva NA, Eronina TB, Sluchanko NN, Kurganov BI. Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ ions on oligomeric state and chaperone-like activity of αB-crystallin in crowded media. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;(76):86-93. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.02.022.

59. Ghahramani M, Yousefi R, Khoshaman K, Moghadam SS, Kurganov BI. Evaluation of structure, chaperone-like activity and protective ability of peroxy-nitrite modified human α-Crystallin subunits against copper-mediated ascorbic acid oxidation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; (87):208-21. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.02.040.

Сведения об авторах

Гильмиярова Фрида Насыровна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Рыскина Елена Анатольевна, Российский университет дружбы народов; адрес: Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7(916)5220133; e-mail: dar31@mail.ru

Колотьева Наталия Александровна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Потехина Валерия Игоревна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Горбачева Ирина Васильевна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Author information

Frida N. Gylmiyarova, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Elena A. Ryskina, Peoples' Friendship University of Russia; Address: 6, Michluho-Maklay's Str., Moscow, Russian Federation, 117198; Phone: +79165220133; e-mail: dar31@mail.ru

Natalia A. Kolotieva, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Valeriya I. Potekhina, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Irina V. Gorbacheva, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Поступила 26.04.2017 г.
Принята к печати 10.10.2017 г.

© ГОРНОСТАЕВ Л. М., АРНОЛЬД Е. В., ЛАВРИКОВА Т. И., РУКОВЕЦ Т. А., ТАЛДЫКИНА Д. С., ХАЛЯВИНА Ю. Г., ШТИЛЬ А. А.
УДК 547.655.6

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ХИНОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. М. Горностаев^{1,2}, Е. В. Арнольд², Т. И. Лаврикова², Т. А. Руковец^{1,2}, Д. С. Талдыкина^{1,2}, Ю. Г. Халявина², А. А. Штиль³.

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный педагогический университет имени В. П. Астафьева, Красноярск 660049, Российская Федерация

³Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва 115478, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен обзор природных и синтетических полициклических хиноидных соединений, проявляющих противораковую активность. Рассматривается история открытия, структура и механизм действия тетрациклинов, биологически активных антрахинонов (эмодин, алоэ-эмодин, хризованола и др.), антрациклиновых антибиотиков (даунорубицин, доксорубицин, митоксантрон). Обсуждаются направления поиска новых противоопухолевых препаратов, а также виды современных лекарственных форм адресной доставки препаратов, позволяющих снизить побочные эффекты антрациклинов (кардиотоксичность). В обзоре также приводятся новые синтетические подходы к продуктам, обладающим высокой цитотоксичностью в субмикромольных концентрациях по отношению к линиям опухолевых клеток человека: НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки), МСF7 (аденокарцинома молочной железы), К562 (хронический миелоидный лейкоз), разработанные сотрудниками кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева.

Ключевые слова: хиноидные соединения, противоопухолевая активность, эмодин, митоксантрон, антрациклины, кардиотоксичность, оксимы 1,4-нафтохинонов.

Для цитирования: Горностаев ЛМ, Арнольд ЕВ, Лаврикова ТИ, Руковец ТА, Талдыкина ДС, Халявина ЮГ, Штиль АА. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 21-31. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31

POLYCYCLIC QUINOID COMPOUNDS AS ANTITUMOR PREPARATIONS

L. M. Gornostaev^{1,2}, E. V. Arnold², T. I. Lavrikova², T. A. Rukovets^{1,2}, D. S. Taldykina^{1,2}, Yu. G. Khalyavina², A. A. Shtil³

¹Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

³N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow 115478, Russian Federation

Abstract. The article presents an review of natural and synthetic polycyclic quinoid compounds demonstrating anticancer activity. The discovery history, structure and mechanism of action of tetracyclines, biologically active anthraquinones (emodin, aloë-emodin, chrysovanol, etc.), anthracycline antibiotics (daunorubicin, doxorubicin, mitoxantrone) are considered. The directions of the search the new antitumor drugs, as well as the types of actual medicines of the targeted delivery, which allow to reduce the side effects of anthracyclines (cardiotoxicity) are discussed. The review also presents new synthetic approaches to products with high cytotoxicity at submicromolar concentrations towards human tumor cell lines: HCT116 (adenocarcinoma of the large intestine), MCF7 (adenocarcinoma of the breast), K562 (chronic myeloid leukemia), developed by the members of the Chemistry Department, KSPU named after V.P. Astafyev.

Key words: quinoid compounds, antitumor activity, emodin, mitoxantrone, anthracyclines, cardiotoxicity, oximes of 1,4-naphthoquinones.

Citation: Gornostaev LM, Arnold EV, Lavrikova TI, Rukovets TA, Taldykina DS, Khalyavina YuG, Shtil AA. Polycyclic quinoid compounds as antitumor preparations. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 21-31. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31

Создание новых средств для терапии злокачественных новообразований является актуальной проблемой онкологии. Наряду с поиском соединений, обладающих противоопухолевой активностью, среди химических веществ и экстрактов растений, идет совершенствование лекарственных форм зарекомендовавших себя противоопухолевых препаратов [1].

Фрагменты хинонов являются общими для многих природных и синтетических соединений, проявляющих противоопухолевую активность. Среди этих веществ полициклические представители являются ДНК-интеркалирующими агентами благодаря их большим плоским структурам, способным образовывать водородные связи с азотистыми основаниями. Указанные соединения имеют боковые цепи, углеводные остатки и основные атомы азота, которые после протонирования еще прочнее связывают ДНК [2]. Примерами производных хинонов с противоопухолевой активностью служат митоксантрон [3, 4], доксорубин [5, 6], митомицин [7, 8], стрептонигрин [9], актиномицин D [10, 11]. Все известные хиноновые ДНК-интеркаляторы способны нарушать функции ДНК, что приводит к гибели клеток [2, 12].

Важный класс противоопухолевых агентов, демонстрирующих многообещающие результаты *in vitro* и *in vivo*, представляют аза- и диазаантрахиноны [2], их источником могут служить морские актиномицеты. Цитотоксический и цитостатический эффекты антибиотика-хинона резистомицина и антрахинонового антибиотика тетраценомицина D [13], выделенных из морских организмов, были определены в отношении роста опухолевых клеток *in vitro* [14].

Тетрациклины представляют собой антибиотики широкого спектра действия, обладающие также противоопухолевой активностью. Основными механизмами их действия являются ингибирование функций митохондрий, матричных металлопротеиназ, ангиогенеза, гибель стволовых опухолевых клеток. В основе химического строения тетрациклинов лежит конденсированная четырехчленная циклическая структура – тетрациклин (рис. 1а) [15].

Исследования в области химии тетрациклинов и разработки методов трансформации тетрациклинов привели к получению и внедрению полусинтетических тетрациклинов пролонгированного действия

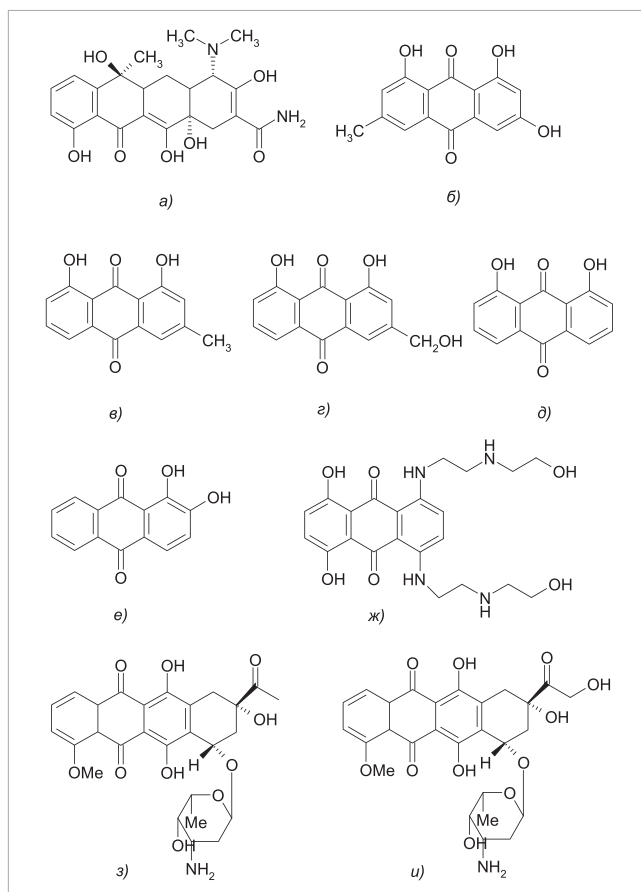


Рисунок 1. а) тетрациклин, б) эмодин, в) хризофанол, г) алоэ-эмодин, д) дантрон, е) ализарин, ж) митоксантрон, з) даунорубицин, и) доксорубицин.

– метациклина и доксициклина, характеризующихся более благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами по сравнению с природными тетрациклинами [16]. Механизм антибактериального действия тетрациклинов состоит в блокировании 30S рибосомальной субъединицы бактерий, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов синтеза белка [17, 18, 19].

Основная масса природных соединений этого класса обнаружена в 1948–1952 годах. Первым был выделен хлортетрациклин (*S. aureofaciens*). Этот антибиотик используется в сельском хозяйстве как добавка в корм животных, ускоряющая рост, повышающая привесы, снижающая риск развития некоторых заболеваний. В 1952 году при культивировании *S. rimosus* был выделен тетрациклин, хотя в настоящее время

этот антибиотик получают, выращивая продуцент хлортетрациклина в условиях, когда к образующемуся антибиотику не присоединяется атом хлора. Всего описано 35 соединений данной группы, в клинике для лечения пневмоний, скарлатины, кишечных инфекций, бруцеллеза используются не более пяти. [20]. Доксициклин, полученный в 1960-х гг., является полусинтетическим представителем тетрациклинов. Доксициклин, в том числе в составе комбинированной терапии, успешно справляется с лечением актуальных в настоящее время инфекций, передающихся половым путем - хламидийной и смешанной этиологии, воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекций нижних дыхательных путей. Монотерапия доксициклином показала высокую эффективность при лечении угревой сыпи и периодонтита. Доксициклин также эффективно используется для профилактики и лечения клещевого боррелиоза (болезни Лайма), что является актуальным в связи с возрастающей частотой клещевых инфекций в России [21].

В медицинской практике широко применяются лекарственные препараты на основе растительного сырья, содержащие антраценпроизводные [22]. Разнообразные замещенные антрахиноны широко используются на практике в качестве красителей, пигментов, катализаторов химических процессов, люминофоров, лекарственных средств [23]. Биологически активные антрахиноны представлены в растениях гликозидами [24, 25]. Некоторые антрахиноны и их производные, такие как эмодин (6-метил-1,3,8-тригидроксиантрахинон) [26], алоэ-эмодин (1,8-дигидрокси-3-(гидроксиэтил)-9,10-антрахинон) [27, 28, 29], дантрон (1,8-дигидрокси-9,10-антрахинон), хризофанол (1,8-дигидрокси-3-метил-9,10-антрахинон) [30] демонстрируют противоопухолевые свойства. Формулы этих соединений приведены на рисунке 1б-е.

Эмодин (6-метил-1,3,8-тригидроксиантрахинон) – природный антрахинон, содержащийся в ревене и крушине, способный индуцировать апоптоз опухолевых клеток. Он считается потенциальным кандидатом для фотодинамической терапии рака и недавно показал антипролиферативный эффект при множественной миеломе и плоскоклеточном раке легкого [31]. Впервые эмодин был выделен в 1858 г., его молекулярная формула $C_{15}H_{10}O_5$ установлена в 1876 г. Антимикробные свойства эmodина выявлены в 1986 г., противовирусные свойства – в 1996 г., а противораковая активность показана в 2004 г. Эмодин и его производные прошли долгий путь от средств для лечения банальных форм воспаления до мощного противоопухолевого агента. Производные эmodина, содержащие гидроксильную группу в положении 1 или 8, представляются более эффективными противоопухолевыми агентами [32].

Алоэ-эмодин – биологически активный антрахинон, содержащийся в листьях *Aloe vera* и проявляющий различные фармакологические свойства: противоопухолевое, слабительное, противовирусное, антибактериальное, противогрибковое, противопрозоидное и гепатопротекторное. Алоэ-эмодин является мощным противораковым агентом для опухолевых клеток различного тканевого происхождения: он вызывает задержку клеточного цикла и апоптоз; его цитотоксичность для опухолевых клеток выше, чем для здоровых клеток организма. Кроме того, это природное соединение вызывает антимиастатический и антиангиогенный эффекты [33]. Один из механизмов его цитотоксичности – нарушение клеточного цикла и индукция апоптоза: снижение трансмембранного электрического потенциала митохондрий, высвобождение цитохрома c и активация каспазы 3 [34].

В 1869 г. немецкие химики Греббе и Либберман впервые синтезировали ализарин (1,2-дигидрокси-9,10-антрахинон) – высокопрочный природный краситель. Так было положено начало современной химии синтетических антрахиноновых красителей. Ализарин широко используется как краситель, а также в качестве индикатора и аналитического реагента [35, 36], лекарственного и биологически активного препарата [37, 38].

В середине XX в. в качестве красителей начали внедряться производные антрахинона, содержащие в положении 1,4 одинаковые или различные аминогруппы. Исследования биологической активности показали, что подобные соединения обладают антиканцерогенной активностью, а два препарата – аметантрон [39] и митоксантрон (1,4-дигидрокси-5,8-бис[[2-[(2-гидроксиэтил)амино]-этиламино]-9,10-антрацендион) – были внедрены в медицинскую практику. Митоксантрон относят к фармакологической группе цитостатических препаратов. Механизм его действия заключается в ингибировании фермента топоизомеразы II и воздействии на ДНК. Молекула митоксантрона встраивается между парами оснований ДНК и как следствие блокирует процессы репликации и транскрипции, а также преимущественно в S-фазе ингибирует митоз. [40] Гидрохлорид митоксантрона является современным противоопухолевым препаратом. Он широко используется в онкологии для лечения острых нелимфобластных лейкозов у взрослых, распространенного рака молочной железы, злокачественных лимфом, первичного печеночно-клеточного рака, рака яичников, гормонорезистентного рака предстательной железы. Митоксантрон (рис. 1ж) относится к синтетическим аналогам антибиотиков антрациклинового ряда. Структура митоксантрона симметрична, содержит трициклический плоский хромофор и две основные боковые цепи [3]. Клини-

ческое применение антрациклиновых антибиотиков ограничивается их высокой кардиотоксичностью. Митоксантрон был синтезирован с целью повышения противоопухолевой активности антрациклинов и уменьшения их побочных эффектов [41].

Производные 5,12-нафтаценхинона и антрахинона нашли широкое применение в различных областях химии и химической технологии, а также в медицине. Антибиотики антрациклины и тетраценомицины, относящиеся к производным 5,12-нафтаценхинона, и ряд их синтетических аналогов, относящихся к производным антрахинона, обладают цитотоксической активностью и некоторые из них (рубомидин и доксорубин) применяются в клинической практике для химиотерапии онкологических заболеваний. В основе высокой биологической активности этих соединений лежит способность к интеркаляции антрахинонового фрагмента хромофора в клеточную ДНК, что приводит к ингибированию матричных функций нуклеиновых кислот, вследствие чего также ингибируется пролиферация клеток [42]. Недавно было установлено, что некоторые 3-аминометильные производные 4,11-дигидро-синапто[2,3-f]индол-5,10-диона - пиррольного аналога 5,12-нафтаценхинона, содержащие в боковой цепи остатки циклических диаминов (к примеру, пиперазина), проявляют выраженное цитотоксическое действие и способны преодолевать множественную лекарственную устойчивость в опухолевых клетках [43].

Антибиотики антрациклинового ряда (дауномицин, карминомицин, рубомидин, целикамицины) являются гликозидами, хромофорная группа которых представлена красноокрашенными антрациклинонами или синими пигментами актиномицетов, нерастворимыми в воде и соединенными с дезокси- и аминами, а также с аминокислотами [20]. Антрациклины представляют собой важнейшую группу антибиотиков, применяющихся в химиотерапии злокачественных опухолей и онкологических заболеваний крови. Первый представитель группы, даунорубин (рис. 13), был выделен из культур *Streptomyces peucetius* в 1963 г в Италии [44]. Однако наиболее эффективным для практической онкологии благодаря широкому спектру противоопухолевого действия оказался доксорубин (рис. 1и). Доксорубин является основой большинства терапевтических протоколов при лечении мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы [45], гемобластозов, мягкотканых опухолей, [46]. Даунорубин применяется в основном в терапии лейкозов у детей и взрослых [46, 47, 48].

У митоксантрона и антрациклинов имеется общий структурный фрагмент – антрахиноидный. По имеющимся литературным данным, механизм действия митоксантрона и антрациклинов схож. Основой про-

тивоопухолевой активности этих веществ принято считать их способность ингибировать топоизомеразы II, препятствовать конформационным изменениям ДНК, необходимым для транскрипции генов, репликации ДНК, митоза. В результате ингибирования топологических перестроек ДНК индуцируется апоптоз [49].

Применение цитостатических препаратов сопряжено с токсическими осложнениями, которые обусловлены поражением быстро обновляющихся клеток иммунокомпетентных и кроветворных и органов (в первую очередь, костного мозга, сердечной мышцы, эпителия желудочно-кишечного тракта, почек и др.) [50].

Многие химиотерапевтические препараты вызывают кардиотоксичность. Описаны кардиологические осложнения, развивающиеся на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками [51]. Кардиотоксичность ограничивает клиническое применение этих высокоактивных противоопухолевых препаратов [52, 53]. Развитие резистентности опухолевых клеток снижает эффективность терапии и требует увеличения доз препарата, что в случае антрациклиновых антибиотиков может быть недопустимо [54]. Механизм кардиотоксичности антрациклинов обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая нарушения гомеостаза железа, метаболизма кальция, функций митохондрий. Молекулярная основа кардиотоксичности антрациклинов - восстановление хиноидного фрагмента до семихинонового радикала и генерация токсичных супероксиданион-радикалов [55]. Избирательное поступление препарата в опухоль позволяет значительно уменьшить побочное действие на нормальные клетки и максимально повысить терапевтический эффект [50]. В качестве одного из подходов в области направленного и контролируемого транспорта биологически активных веществ к местам их специфического действия является применение наноконтейнеров - липосом. Последние два десятилетия разрабатываются липосомальные формы доставки лекарств [56]. Одной из групп препаратов, активно используемых при создании липосомальных лекарственных форм, являются антибиотики антрациклинового ряда (митоксантрон, доксорубин, даунорубин). Липосомальные формы препаратов обладают рядом бесспорных преимуществ: они защищают здоровые клетки организма от токсического действия лекарственных средств; пролонгируют действие лекарственного средства, введенного в организм; защищают лекарственные средства от деградации; изменяют фармакокинетику лекарств, повышая их фармакологическую эффективность; способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет избирательного проникновения в ткани из кровеносной системы; по-

зволяют создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, тем самым увеличивая их биодоступность [50].

В ряде работ описаны способы уменьшения кардиотоксичности при замене одной или обеих карбонильных групп другими фрагментами [57]. Например, иминоксиды демонстрируют менее легкий окислительно-восстановительный цикл и генерацию свободных радикалов кислорода, чем соответствующие хиноны; в некоторых случаях (например, 5-иминодаунорубин) это уменьшает кардиотоксичность по сравнению с исходными хинонами (даунорубин) [58]. Поэтому интерес представляют такие производные хинонов, где одна или обе карбонильные группы замещены оксимной или иминогруппой. Оксимирование под действием гидроксиламина является одним из способов замены карбонильной группы на иминогруппу в хиноне. Аннелирование антрахиноидного фрагмента различными гетероциклами (фуран, тиофен, пиррол, имидазол, триазол и др.) [59], а также синтез иминопроизводных гетероциклических аналогов 9,10-антрахинона – перспективные направления поиска новых противоопухолевых агентов [60].

Оксимирование хиноидных продуктов может снижать кардиотоксичность исследуемых препаратов, не снижая их противоопухолевую активность. Так, в работе [57] на основе биологически активного нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-диона (1) под действием гидроксиламина получен оксим (2). Последующее ацилирование 2 уксусным ангидридом привело к ацилоксиму (3) (рис. 2А). Испытания антипролифе-

рных нафтоотриазолоксимов (7) на основе 2-*R*-амино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (4) (рис. 2Б). Оксимирование нафтоотриазолоксимов (7) с последующим ацилированием полученных оксимов (8) приводит к продуктам, обладающим высокой цитотоксичностью в субмикромольных концентрациях по отношению к линиям опухолевых клеток человека: НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки), МСF7 (аденокарцинома молочной железы), К562 (хронический миелоидный лейкоз) при меньшем повреждении неопухолевых фибробластов (табл 1).

Таблица 1

Цитотоксическая активность 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (7а-в), оксимов 8а-в и ацилоксимов 9а-е в отношении раковых клеточных линий человека

Соединение	НСТ116	МСF7	К562	Неопухолевые фибробласты
7а	0.3 ± 0.03*	0.1 ± 0.02	5.2 ± 0.2	2.3 ± 0.1
7б	0.6 ± 0.04	0.3 ± 0.03	1.15 ± 0.05	1.1 ± 0.05
7в	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.3 ± 0.03	0.4 ± 0.03
8а	0.7 ± 0.04	2.2 ± 0.1	7.85 ± 0.3	4.4 ± 0.2
8б	1.2 ± 0.05	2.5 ± 0.1	10.2 ± 0.3	2.9 ± 0.1
8в	0.1 ± 0.02	4.3 ± 0.2	>12.5	2.6 ± 0.1
9а	0.1 ± 0.02	0.8 ± 0.04	>12.5	11.2 ± 0.3
9б	1.4 ± 0.05	1.8 ± 0.05	>12.5	10.3 ± 0.3
9в	0.1 ± 0.02	2.0 ± 0.1	10.4 ± 0.3	10.9 ± 0.3
9г	0.7 ± 0.04	0.9 ± 0.04	>12.5	7.6 ± 0.3
9д	0.8 ± 0.04	4.7 ± 0.2	>12.5	4.5 ± 0.2
9е	0.4 ± 0.03	3.6 ± 0.2	>12.5	>12.5

Примечание: *IC50 (μM), значения определены путем МТТ-теста после 72 часовой выдержки клеток.

Недавно нами было установлено, что оксимы 1,4-нафтохинонов, содержащих аминогруппы в положениях 2 или 3 также проявляют выраженную цитотоксическую активность. Синтетические подходы к оксимами 1,4-нафтохинонов и их ацилпроизводным показаны на рисунке 3.

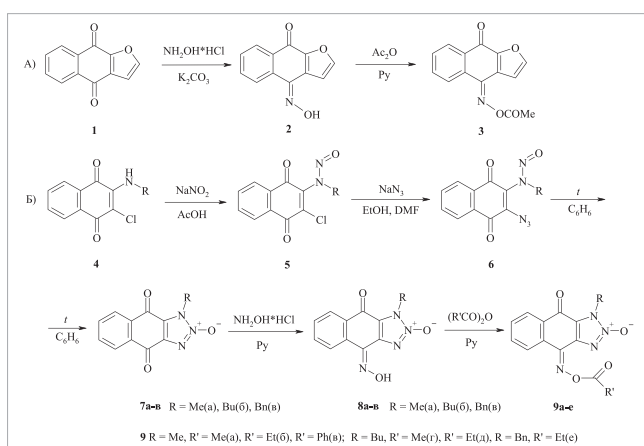


Рис. 2. А) Синтез оксима нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-диона (2) и его ацилирование. Б) Синтез 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (7а-в) и их функционализация.

ративной активности соединений 1-3 показали, что нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-дион и его производные сопоставимы по активности.

В работах сотрудников кафедры химии КГПУ им. В. П. Астафьева [61, 62] синтезирована серия актив-

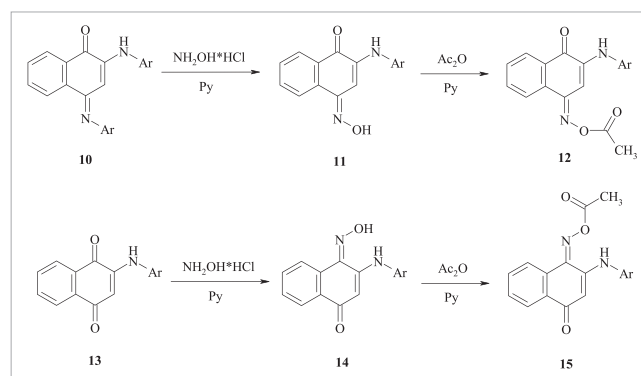


Рис. 3. Синтез 2-*R*-аминонафтохинон-4-оксимов (11), 2-*R*-аминонафтохинон-1-оксимов (14) и их ацилирование.

Учитывая высокую цитотоксичность оксимов и их производных, предполагается изучение молекулярных механизмов и доклинические исследования в качестве лекарственных «кандидатов».

Литература

1. Матюшин АА, Хугаева ОВ, Барышникова МА, Краснюк ИИ, Барышников АЮ. Получение и изучение анти-CD20 иммунолипосом митоксантрона *in vitro*. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;3(13):15-24.

2. Iribarra J, Vasquez D, Theoduloz C, Benites J, Rios D, Valderrama JA. Synthesis and Antitumor Evaluation of 6-Aryl-substituted benzo[j]phenanthridine- and Benzo[g]pyrimido[4,5-c]isoquinolinequinones. *Molecules*. 2012;(17):11616-29. DOI:10.3390/molecules171011616.

3. Varadwaj P, Misra K, Sharma A, Kumar R. Mitoxantrone: an agent with promises for anticancer therapies. *Electronic Journal of Biology*. 2010;6(2):36-42.

4. Khan SN, Yenamalli R, Subbarao N, Khan AU. Mitoxantrone Induced Impediment of Histone Acetylation and Structural Flexibility of the Protein. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2011;(60): 209-18. DOI: 10.1007/s12013-010-9141-9.

5. Kalantaryan V, Hakobyan S, Ghazaryan R, Martirosyan R. Interaction of Anticancer drug Doxorubicin with Tumor DNA Irradiated by Nonionizing Millimeter Electromagnetic Waves. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2016;4(4):73-7. DOI:10.12691/ajmbr-4-4-2.

6. Bazikov IA, Chekrygina EV, Klimanovich IV, Malcev AN. Development of a pharmaceutical anticancer gel based on doxorubicin and silicone nanotechnology. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(2):163-66. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10038.

7. Ray AS. Mitomycin C: a useful anticancer drug. *PharmaTutor*. 2014; 2(11):56-58.

8. Snodgrass RG, Collier AC, Coon AE, Pritsos CA. Mitomycin C inhibits ribosomal RNA: a novel cytotoxic mechanism for bioreductive drugs. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(25):19068-75. DOI: 10.1074/jbc.M109.040477.

9. Soedjak H, Hajdu J, Raffetto JD, Cano R, BL Bales, Prasad LS, Kispert LD. The structure of streptonigrin semiquinone in solution. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997;(1335):73-90.

10. Jouyan N, Mozdarani H, Shokrgozar MA, Farahat V, Saffari B. Chemosensitivity of Hybridoma Cell Lines to Actinomycin D and Bleomycin Sulfate Compared to Non-hybridoma Cell Lines. *Electronic Journal of Biology*. 2013;9(1):8-14.

11. Князев РА, Трифонова НВ, Колпаков АР, Поляков ЛМ. Исследование способности аполипопротеина А-I в комплексе с актиномицином Д оказывать

кардиотоксическое действие на изолированное сердце крысы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(4):88-95. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-4-88-95.

12. Bhattacharya B, Mukherjee S. Cancer Therapy Using Antibiotics. *Journal of Cancer Therapy*. 2015;(6):849-58. DOI: 10.4236/jct.2015.610093.

13. Shen B, Hutchinson CR. Tetracenomycin F1 monoxygenase: oxidation of a naphthacenequinone in the biosynthesis of tetracenomycin C in *Streptomyces glaucescens*. *Biochemistry*. 1993;(32):6656-63.

14. Адинарайана Г, Венкатешан МР, Бапирайю ВВСНК, Суйятха П, Премкумар Я, Эллайя П, Цеек А. Цитотоксические соединения из морского актиномицета *Streptomyces corchorusii* AUBN₁/7. *Биоорганическая химия*. 2006;32(3):328-34.

15. Мавров ГИ. Тетрациклиновые антибиотики в лечении больных с хламидийными инфекциями: как выбрать оптимальный препарат. *Украинский журнал дерматологии и венерологии*. 2007;(1):81-4.

16. Кузнецова СМ, Сазыкин ЮО. К 80-летию со дня рождения С.М. Навашина. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004;6(3):214-17.

17. Аравийская ЕР, Соколовский ЕВ. Системная антибиотикотерапия акне: некоторые дискуссионные вопросы. *Фармакотерапия в дерматовенерологии*. 2013;(6):117-21.

18. Rocha AB, Lopes RM, Schwartzmann G. Natural products in anticancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology* 2001;1(4):364-69. DOI: 10.1016/S1471-4892(01)00063-7.

19. Гулий ОИ, Бунин ВД, Ларионова ОС, Жничкова ЕГ, Балко АБ, Игнатов ОВ. Изменение электрофизических свойств клеток *Escherichia coli* при действии левомицетина и тетрациклина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(1-2):3-8.

20. Желдакова РА. Механизмы биосинтеза антибиотиков и их действие на клетки микроорганизмов. Минск: БГУ; 2004. 111 с.

21. Козлов РС, Голуб АВ. Место доксициклина в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2014;(9):118-24.

22. Куркин ВА, Авдеева ЕВ, Петрухина ИК, Шмыгарева АА, Агапов АИ, Ежков ВН. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего антраценпроизводные, и слабительных препаратов на их основе. *Фундаментальные исследования*. 2015(2):1424-31.

23. Кропачева ТН, Леконцева АА, Корнев ВИ. Электрохимия комплекса меди(II) с ализарином в неводном растворе. *Вестник Удмуртского университета*. 2010;(2):48-53.

24. Куркин ВА, Шмыгарева АА. Фотохимическое исследование коры крушины ломкой. *Медицинский альманах*. 2012;(1):218-20.

25. Правдивцева ОЕ, Куркин ВА, Авдеева ЕВ, Куркина АВ, Шмыгарева АА, Агапов АИ, Кулагин ОЛ. Актуальные вопросы стандартизации антраценсодержащих видов лекарственного растительного сырья, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(12):272-76.
26. Ma J, Yang J, Wang C, Zhang N, Dong Y, Wang C, Wang Y, Lin X. Emodin Augments Cisplatin Cytotoxicity in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Cells via ROS-Dependent MRP1 Downregulation. *BioMed Research International*. 2014;2014;(107671):1-10. DOI: 10.1155/2014/107671.
27. Pecere T, Gazzola MV, Mucignat C, Parolin C, Vecchia FD, Cavaggioni A, Basso G, Diaspro A, Salvato B, Carli M, Palu G. Aloe-emodin Is a New Type of Anticancer Agent with Selective Activity against Neuroectodermal Tumors. *Cancer Research*. 2000;(60):2800-04.
28. Оленников ДН, Зилфикаров ИН, Ибрагимов ТА. Исследование химического состава алоэ древовидного (*aloe arborescens* mill). *Химия растительного сырья*. 2010;(3):77-82.
29. Оленников ДН, Зилфикаров ИН, Торопова АА, Ибрагимов ТА. химический состав сока каллизии душистой (*callisia fragrans*) и его антиоксидантная активность (*in vitro*). *Химия растительного сырья*. 2008;(4):95-100.
30. Mueller SO, Stopper H, Dekant W. Biotransformation of the anthraquinones emodin and chrysophanol by cytochrome p450 enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*. 1998;26(6):540-46.
31. Umadevi D, Uma C. Emodin mediated down regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) in SNP treated colon cancer cells. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2011;2(2):869-76.
32. Mukherjee S, Dasgupta SB. Old wine in a new bottle: harnessing the therapeutic properties of emodin derivatives. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Devices*. 2015;1(1):101-10.
33. Yordanova A, Koprinarova M. Is aloe-emodin a novel anticancer drug? *Trakia Journal of Sciences*. 2014;12(1):92-95.
34. Ahirwar K, Jain SK. Aloe-emodin novel anticancer herbal drug. *International Journal of Phytomedicine*. 2011;(3):27-31.
35. Дёгтев МИ, Фотин ВВ, Дудукалов НВ, Попова ОН. Закономерности комплексообразования высокозарядных ионов металлов с аминотетраметиллированными производными ализарина. *Вестник пермского университета*. 2012;2(6):24-41.
36. Кропачева ТН, Коротаев АГ. Электрохимическое восстановление гидроксизамещенных антрахинонов. *Вестник удмуртского университета*. 2005;(8):99-110.
37. Файн ВЯ, Зайцев БЕ, Рябов МА. Новый этап развития химии антрахинонов и строение ализарина. *Журнал органической химии*. 2012;48(3):381-87.
38. Badria FA, Ibrahim AS. Evaluation of natural anthracene-derived compounds as antimitotic agents. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2013;7(2):84-9. DOI: 10.5582/ddt.2013.v7.2.84.
39. Augustin E, Wheatley DN, Lamb J, Konopa J. Imidazoacridinones arrest cell-cycle progression in the G2 phase of L1210 cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1996;(38): 39-44.
40. Ильвес АГ, Прахова ЛН, Заволоков ИГ, Столяров ИД, Тотолян НА. Эффективность и безопасность применения митоксантрона при рассеянном склерозе. Краткий обзор литературы и описание клинического случая вторичной лейкемии. *Неврологический журнал*. 2013;(2):37-41.
41. Хугаева ОВ, Яворская НП, Голубева ИС, Кортава МА, Соколова ДВ, Тазина ЕВ, Игнатьева ЕВ, Полозкова АП, Оборотова НА, Барышников АЮ, Краснюк ИИ. Сравнительное изучение противоопухолевой активности различных лекарственных форм митоксантрона. *Российский биотерапевтический журнал*. 2010;9(3):51-4.
42. Шевцова ЕК, Щекотихин АЕ, Деженкова ЛГ, Штиль АА, Травень ВФ. Поиск цитотоксических производных в ряду антра[2,3-b]фуран-5,10-диона. *Успехи в химии и химической технологии*. 2007;21(6):90-2.
43. Shchekotikhin AE, Shtil AA, Luzikov YN, Bobrysheva TV, Buyanov VN, Preobrazhenskaya MN. 3-Aminomethyl derivatives of 4,11-dihydroxynaphtho[2,3-f]indole-5,10-dione for circumvention of anticancer drug resistance. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2005;(13): 2285-2291.
44. Kizek R, Adam V, Hrabeta J, Eckschlager T, Smutny S, Burda JV, Frei E, Stiborova M. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: Recent advances. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;(133):26-39.
45. Артамонова ЕВ. Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(2):35-45. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-35-45.
46. Тевяшова АН. Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков. *Вестник МИТХТ*. 2014;9(6):11-25.
47. Лендина ИЮ, Змачинский ВА, Цвирко ДГ, Сальников КВ, Искров ИА. Переносимость терапии острого миелоидного лейкоза высокими дозами антрациклинов и цитарабина. *Здравоохранение*. 2015;(6):52-6.
48. Styczynski J, Wysocki M, Debski R, Kurylak A, Balwierz W, Rokicka-Milewska R, Matysiak M, Balcerska A, Kowalczyk J, Wachowiak J, Sonta-Jakimczyk D,

Chybicka A. The influence of intracellular idarubicin and daunorubicin levels on drug cytotoxicity in childhood acute leukemia. *Acta Biochimica Polonica*. 2002;49(1):99-107.

49. Kruger A, Wojnowski L. Cardiotoxicity of Anthracyclines – an Unsolved Problem. *Medicine*. 2006; 103(37):2393-7.

50. Хугаева ОВ, Кортава МА, Зангиева МТ, Игнатъева ЕВ, Барышников АЮ, Оборотова НА, Краснюк ИИ. Химико-фармацевтические исследования липосомальной формы митоксантрона. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;11(4):41-46.

51. Шуйкова КВ, Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;(3):9-19.

52. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высоцкая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;6(30):66-75.

53. Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Несветов ВВ, Школьник ЛД, Варлан ГВ, Пильщиков АВ. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина. *Кардиосоматика*. 2012;4(3):65-9.

54. Аникина ЛВ, Семаков АВ, Пухов СА, Афанасьева СВ, Клочков СГ. Сравнение цитотоксичности двух антрациклиновых антибиотиков в отношении нормальных и опухолевых линий клеток. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):11-18.

55. Lown JW, Chen NH, Plambeck JA. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-imino-daunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents. *Biochemical Pharmacology*. 1979;28:2563-68.

56. Райков АО, Матюшин АА, Краснюк ИИ. Оптимизация метода получения липосомальной формы митоксантрона. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;13(4):73-8.

57. Tseng CH, Chen YL, Yang SH, Peng SI, Cheng CM, Han CH, Lin SR, Tzeng CC. Synthesis and antiproliferative evaluation of Certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2010; 18(14):5172-82. DOI:10.1016/j.bmc.2010.05.062.

58. Pollakis G, Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Role of the quinone structure in the mitochondrial damage induced by antitumor anthracyclines. *FEBS letters*. 1983; 155(2):267-72.

59. Shchekotikhin AE, Dezhenkova LG, Susova OY, Shtil AA, Glazunova VA, Preobrazhenskaya MN. Naphtho[2,3-f]indole-5,10-dione derived analogues of tryptamine, a new type of cytotoxic topo I inhibitors. *Annals of Oncology*. 2007;18(4):iv35.

60. Горностаев ЛМ. Прикладная химия хинонов и

хиноидных соединений. Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева; 2016. 114 с.

61. Пат. № 2545091 РФ. 1-R-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. / Штиль АА, Глазунова ВА, Лаврикова ТИ, Халыгина ЮГ, Горностаев ЛМ // Заявитель и патенто-обладатель: ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, КГПУ им. В.П. Астафьева. Заявка № 2014110207/04 от 18.03.2014. Опубл. 27.03.2015. Бюл. № 9.

62. Shtil AA, Gornostaev LM, Tsvetkov VB, Markova AA, Lavrikova TI, Khalyavina YuG, Kuznetsova AS, Kaluzhny DN, Shunayev AV, Tsvetkova MV, Glazunova VA, Chernyshev VV The Oxime Derivatives of 1-R-1H-Naphtho[2,3-d][1.2.3]triazole-4.9-dione 2-oxides: Synthesis and Properties. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(14). DOI: 10.2174/1871520617666170327112216.

References

1. Matyushin AA, Khugaeva OV, Baryshnikova MA, Krasnyuk II, Baryshnikov AYU. Preparation and study of anti-CD20 immunoliposomes of mitoxantrone *in vitro*. *Russian Journal of Biotherapy*. 2014;3(13):15-24. (In Russian)
2. Iribarra J, Vasquez D, Theoduloz C, Benites J, Rios D, Valderrama JA. Synthesis and Antitumor Evaluation of 6-Aryl-substituted benzo[j]phenanthridine- and Benzo[g]pyrimido[4,5-c]isoquinolinequinones. *Molecules*. 2012;(17):11616-29. DOI:10.3390/molecules171011616.
3. Varadwaj P, Misra K, Sharma A, Kumar R. Mitoxantrone: an agent with promises for anticancer therapies. *Electronic Journal of Biology*. 2010;6(2):36-42.
4. Khan SN, Yennamalli R, Subbarao N, Khan AU. Mitoxantrone Induced Impediment of Histone Acetylation and Structural Flexibility of the Protein. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2011;(60): 209-18. DOI: 10.1007/s12013-010-9141-9.
5. Kalantaryan V, Hakobyan S, Ghazaryan R, Martirosyan R. Interaction of Anticancer drug Doxorubicin with Tumor DNA Irradiated by Nonionizing Millimeter Electromagnetic Waves. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2016;4(4):73-7. DOI:10.12691/ajmbr-4-4-2.
6. Bazikov IA, Chekrygina EV, Klimanovich IV, Malcev AN. Development of a pharmaceutical anticancer gel based on doxorubicin and silicone nanotechnology. *Medical News of North Caucasus*. 2015;10(2):163-66. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10038.
7. Ray AS. Mitomycin C: a useful anticancer drug. *PharmaTutor*. 2014; 2(11):56-58.
8. Snodgrass RG, Collier AC, Coon AE, Pritsos CA. Mitomycin C inhibits ribosomal RNA: a novel cytotoxic mechanism for bioreductive drugs. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(25):19068-75. DOI: 10.1074/jbc.M109.040477.
9. Soedjak H, Hajdu J, Raffetto JD, Cano R, BL Bales,

- Prasad LS, Kispert LD. The structure of streptonigrin semiquinone in solution. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997;(1335):73-90.
10. Jouyan N, Mozdarani H, Shokrgozar MA, Farahat V, Saffari B. Chemosensitivity of Hybridoma Cell Lines to Actinomycin D and Bleomycin Sulfate Compared to Non-hybridoma Cell Lines. *Electronic Journal of Biology*. 2013;9(1):8-14.
11. Knyazev RA, Trifonova NV, Kolpakov AR, Polyakov LM. Investigation of the ability of apolipoprotein A-I in the complex with actinomycin D to have cardiotoxic effect on an isolated rat heart. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(4):88-95. DOI: 10.21688-1681-3472-2016-4-88-95. (In Russian)
12. Bhattacharya B, Mukherjee S. Cancer Therapy Using Antibiotics. *Journal of Cancer Therapy*. 2015;(6):849-58. DOI: 10.4236/jct.2015.610093.
13. Shen B, Hutchinson CR. Tetracenomycin F1 monooxygenase: oxidation of a naphthacenequinone in the biosynthesis of tetracenomycin C in *Streptomyces glaucescens*. *Biochemistry*. 1993;(32):6656-63.
14. Adinarayana G, Venkateshan MP, Bapirayalu VVSNK, Suyatkha P, Premkumar I, Ellaiah P, Tseek A. Cytotoxic compounds from the sea actinomycete *Streptomyces corchorusii* AUBN₁/7. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2006;32(3):328-34. (In Russian)
15. Mavrov GI. Tetracycline antibiotics in the treatment of patients with chlamydial infections: how to choose the optimal drug. *Ukraine Journal of Dermatology and Venerology*. 2007;(1):81-4. (In Russian)
16. Kuznetsova SM, Sazykin YuO. To the 80th anniversary of the birth of S.M. Navashin. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;6(3):214-17. (In Russian)
17. Araviyskaya EP, Sokolovsky EV. Systemic antibiotic therapy of acne: some discussion questions. *Pharmacotherapy in Dermatovenerology*. 2013;(6):117-21. (in Russian)
18. Rocha AB, Lopes RM, Schwartzmann G. Natural products in anticancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology* 2001;1(4):364-69. DOI: 10.1016/S1471-4892(01)00063-7.
19. Guliy OI, Bunin VD, Larionova OS, Zhnichkova EG, Balco AB, Ignatov OV. Changes in the electrophysical properties of *Escherichia coli* cells under the action of levomycetin and tetracycline. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(1-2):3-8. (in Russian)
20. Zheldakova RA. Mechanisms of antibiotics biosynthesis and its effect on cells of microorganisms. Minsk: BSU; 2004. 111 p. (in Russian)
21. Kozlov RS, Golub AV. The place of doxycycline in current clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2014;(9):118-24. (in Russian)
22. Kurkin VA, Avdeeva EB, Petrukhina IK, Shmygareva AA, Agapov AI, Yezhkov VN. Actual aspects of standardization of herbal raw materials containing anthracene derivatives, and laxatives on its basis. *Fundamental Research*. 2015(2):1424-31. (in Russian)
23. Kropacheva TN, Lekontseva AA, Kornev VI. Electrochemistry of the copper complex (II) with alizarin in a non-aqueous solution. *The Bulletin of the Udmurt University*. 2010;(2):48-53. (in Russian)
24. Kurkin VA, Shmygareva AA. Photochemical study of the buckthorn bark fragile. *Medical Almanac*. 2012;(1):218-20. (in Russian)
25. Pravdivtseva OE, Kurkin VA, Avdeeva EB, Kurkina AV, Shmygareva AA, Agapov AI, Kulagin OL. Actual issues of standardization of anthracene-containing species of medicinal plant raw materials included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(12):272-76. (in Russian)
26. Ma J, Yang J, Wang C, Zhang N, Dong Y, Wang C, Wang Y, Lin X. Emodin Augments Cisplatin Cytotoxicity in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Cells via ROS-Dependent MRP1 Downregulation. *BioMed Research International*. 2014;2014;(107671):1-10. DOI: 10.1155/2014/107671.
27. Pecere T, Gazzola MV, Mucignat C, Parolin C, Vecchia FD, Cavaggioni A, Basso G, Diaspro A, Salvato B, Carli M, Palu G. Aloe-emodin Is a New Type of Anticancer Agent with Selective Activity against Neuroectodermal Tumors. *Cancer Research*. 2000;(60): 2800-04.
28. Olennikov DN, Zilfikarov IN, Ibragimov TA. Study of the chemical composition of aloe arborescens mill. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2010;(3):77-82. (in Russian)
29. Olennikov DN, Zilfikarov IN, Toropova AA, Ibragimov TA. Chemical composition of the juice of callisia fragrans wood and its antioxidant activity (*in vitro*). *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2008;(4):95-100. (in Russian)
30. Mueller SO, Stopper H, Dekant W. Biotransformation of the anthraquinones emodin and chrysophanol by cytochrome p450 enzymes. *Drug Metabolism and Disposition*. 1998;26(6):540-46.
31. Umadevi D, Uma C. Emodin mediated down regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) in SNP treated colon cancer cells. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2011;2(2):869-76.
32. Mukherjee S, Dasgupta SB. Old wine in a new bottle: harnessing the therapeutic properties of emodin derivatives. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Devices*. 2015;1(1):101-10.
33. Yordanova A, Koprinarova M. Is aloe-emodin a novel anticancer drug? *Trakia Journal of Sciences*. 2014;12(1):92-95.
34. Ahirwar K, Jain SK. Aloe-emodin novel anticancer herbal drug. *International Journal of Phytomedicine*. 2011;(3):27-31.

35. Dyogtev MI, Fotin VV, Dudukalov NV, Popova ON. Regularities of complexation of high-charge metal ions with aminomethylated alizarin derivatives. *Bulletin of Perm University*. 2012;2 (6):24-41. (in Russian)
36. Kropacheva TN, Korotaev AG. Electrochemical reduction of hydroxy-substituted anthraquinones. *The Bulletin of the Udmurt University*. 2005;(8):99-110. (in Russian)
37. Fain VYa, Zaitsev BE, Ryabov MA. A new stage in the development of the chemistry of anthraquinones and the structure of alizarin. *Zhurnal Organicheskoy Khimii*. 2012;48(3):381-87. (In Russian)
38. Badria FA, Ibrahim AS. Evaluation of natural anthracene-derived compounds as antimitotic agents. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2013;7(2):84-9. DOI: 10.5582/ddt.2013.v7.2.84.
39. Augustin E, Wheatley DN, Lamb J, Konopa J. Imidazoacridinones arrest cell-cycle progression in the G2 phase of L1210 cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1996;(38): 39-44.
40. Il'ves AG, Prakhova LN, Zavolokov IG, Stolyarov ID, Totolyan NA. Efficacy and safety of mitoxantrone use in multiple sclerosis. Brief review of the literature and description of the clinical case of secondary leukemia. *The Neurological Journal*. 2013;(2):37-41. (in Russian)
41. Khugaeva OV, Yavorskaya NP, Golubeva IS, Kortava MA, Sokolova DV, Tazina EB, Ignatieva EB, Polozkova AP, Oborotova NA, Baryshnikov AYu, Krasnyuk II. Comparative study of the antitumor activity of various medicinal forms of mitoxantrone. *Russian Journal of Biotherapy*. 2010;9(3):51-4. (In Russian)
42. Shevtsova EK, Shchekotikhin AE, Dezhenkova LG, Shtil' AA, Traven' VF. Search for cytotoxic derivatives in the anthra [2,3-b] furan-5,10-dione series. *Uspekhi v khimii i khimicheskie tekhnologii*. 2007;21(6):90-2. (in Russian)
43. Shchekotikhin AE, Shtil AA, Luzikov YN, Bobrysheva TV, Buyanov VN, Preobrazhenskaya MN. 3-Aminomethyl derivatives of 4,11-dihydroxy-naphtho[2,3-f]indole-5,10-dione for circumvention of anticancer drug resistance. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2005;(13): 2285-2291.
44. Kizek R, Adam V, Hrabeta J, Eckschlager T, Smutny S, Burda JV, Frei E, Stiborova M. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: Recent advances. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;(133):26-39.
45. Artamonova EV. Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(2):35-45. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-35-45. (in Russian)
46. Tevyashova AN. Creation of prodrugs based on anthracycline antibiotics. *Vestnik MITHT*. 2014;9(6):11-25. (In Russian)
47. Lendina IYu, Zmachinsky VA, Tsvirko DG, Sal'nikov KV, Iskrov IA. Tolerability of therapy of acute myeloid leukemia with high doses of anthracyclines and cytarabine. *Health Care*. 2015;(6):52-6. (in Russian)
48. Styczynski J, Wysocki M, Debski R, Kurylak A, Balwierz W, Rokicka-Milewska R, Matysiak M, Balcerska A, Kowalczyk J, Wachowiak J, Sonta-Jakimczyk D, Chybicka A. The influence of intracellular idarubicin and daunorubicin levels on drug cytotoxicity in childhood acute leukemia. *Acta Biochimica Polonica*. 2002;49(1):99-107.
49. Kruger A, Wojnowski L. Cardiotoxicity of Anthracyclines - an Unsolved Problem. *Medicine*. 2006;103(37): 2393-7.
50. Khugaeva OV, Kortava MA, Zangieva MT, Ignatieva EV, Baryshnikov AYu, Oborotova NA, Krasnyuk II. Chemico-pharmaceutical studies of the liposomal form of mitoxantrone. *Russian Journal of Biotherapy*. 2012;11(4):41-6. (in Russian)
51. Shuikova KV, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2012;(3):9-19. (In Russian)
52. Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, Chernov VI, Gol'dberg BE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Journal of Oncology*. 2008;6(30):66-75. (In Russian)
53. Vasiuk YuA., Shkolnik EL, Nesvetov VV, Shkolnik LD, Varlan GV, Piltshikov AB. Anthracycline cardiotoxicity: prospects for ivabradine use. *Cardiosomatics*. 2012;4(3):65-9. (In Russian)
54. Anikina LV, Semakov AV, Pukhov SA, Afanasyeva SV, Klochkov SG. Comparison of the cytotoxicity of two anthracycline antibiotics against normal and tumor cell lines. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2:11-18. (In Russian)
55. Lown JW, Chen HH, Plambeck JA. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents. *Biochemical Pharmacology*. 1979;28:2563-68.
56. Raikov AO, Matyushin AA, Krasnyuk II. Optimization of the method for obtaining the liposomal form of mitoxantrone. *Russian Journal of Biotherapy*. 2014;13(4):73-8. (in Russian)
57. Tseng CH, Chen YL, Yang SH, Peng SI, Cheng CM, Han CH, Lin SR, Tzeng CC. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain Iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2010;18(14):5172-82. DOI:10.1016/j.bmc.2010.05.062.
58. Pollakis G, Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Role of the quinone structure in the mitochondrial damage induced by antitumor anthracyclines. *FEBS letters*. 1983;155(2):267-72.
59. Shchekotikhin AE, Dezhenkova LG, Susova OY, Shtil AA, Glazunova VA, Preobrazhenskaya MN. Naphtho[2,3-f]

indole-5,10-dione derived analogues of tryptamine, a new type of cytotoxic topo I inhibitors. *Annals of Oncology*. 2007;18(4):iv35.

60. Gornostayev LM. Applied chemistry of quinones and quinoid compounds. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk. gos. ped. Un-t im. V.P. Astafieva; 2016. 114 p. (In Russian).

61. Patent № 2545091 RU. 1-R-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4-oxime-2-oxides and its derivatives possessing cytotoxic activity / Shtil' AA, Glazunova VA, Lavrikova TI, Khalyavina YuG, Gornostaev LM // Applicant and patent owner: N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, V.P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University. Appl. № 2014110207/04 от 18.03.2014. Publ. 27.03.2015. Bull. № 9.

62. Shtil AA, Gornostaev LM, Tsvetkov VB, Markova AA, Lavrikova TI, Khalyavina YuG, Kuznetsova AS, Kaluzhny DN, Shunayev AV, Tsvetkova MV, Glazunova VA, Chernyshev VV The Oxime Derivatives of 1-R-1H-Naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: Synthesis and Properties. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(14). DOI: 10.2174/1871520617666170327112216.

Сведения об авторах

Горностаев Леонид Михайлович, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: gornostaev@kspsu.ru

Арнольд Елена Владимировна, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: arnold@kspsu.ru

Лаврикова Татьяна Ильинична, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: lavrikova@kspsu.ru

Руковец Татьяна Анатольевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)280769; e-mail: tatyana_xim@mail.ru

Талдыкина Дарья Сергеевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: darya.taldykina@yandex.ru

Халыавина Юлия Геннадьевна, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: khalyavina@kspsu.ru

Штиль Александр Альбертович, Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Российская Федерация, 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, д. 23; тел.: +7(499)6127834; e-mail: shtilaa@yahoo.com

Author information

Leonid M. Gornostaev, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: gornostaev@kspsu.ru

Elena V. Arnold, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: arnold@kspsu.ru

Tatiana I. Lavrikova, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: lavrikova@kspsu.ru

Tatyana A. Rukovets, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)280769 email: tatyana_xim@mail.ru

Darya S. Taldykina, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: darya.taldykina@yandex.ru

Yuliya G. Khalyavina, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: khalyavina@kspsu.ru

Alexander A. Shtil, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115478; Phone: +7(499)6127834; e-mail:shtilaa@yahoo.com

Поступила 29.04.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

© EBERT A. D., ЦХАЙ В. Б., DAVID M., МАГАЛОВ И. С., ПАШОВ А. И., МАКАРЕНКО Т. А., НИКИФОРОВА Д. Е.

УДК [618.145-018-092+618.14-006.36]-08:615.332

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-31-39

АКТИВНО ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ИЗ ЗЕЛЁНОГО ЧАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И МИОМЫ МАТКИ. ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕМЕЦКИХ И РОССИЙСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

A. D. Ebert¹, В. Б. Цхай², M. David³, И. С. Магалов⁴, А. И. Пашов⁵, Т. А. Макаренко², Д. Е. Никифорова²

¹Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства проф. Эберта, Берлин 10787, Германия

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

³Университетская клиника Шарите, Берлин 13353, Германия

⁴Азербайджанский медицинский университет, Баку AZ1022, Азербайджан

⁵Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград 236016, Российская Федерация

Цель исследования. На основании проведения литературного обзора осветить существующие пути лечения миомы матки и эндометриоза и определить возможность применения Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) в лечении данных заболеваний.

Материал и методы. На основании литературного обзора обосновано применение EGCG в лечении миомы матки и эндометриоза как альтернативного, эффективного и доступного лекарственного средства с позиции его действия на патогенез развития данных патологий.

Результаты. При проведении исследований *in-vivo* с применением EGCG установлено, что развитие эндометриоза может быть приостановлено за счет антипролиферативного эффекта и ингибирования ангиогенеза, так же имеется достоверно значимое уменьшение размеров миомы матки в сравнении с группой плацебо.

Заключение. Таким образом, использование EGCG в лечении пациенток с эндометриозом и миомой матки может стать перспективной терапией в силу высокой индукции апоптоза, а также экономической доступности препарата.

Ключевые слова: эндометриоз, миома матки, эпигаллокатехин-3-галлат, медикаментозное лечение, ангиогенез, апоптоз.