

Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил-замещенным производным 2-аминохромена

Е.А. Самышина¹, М.О. Дудина², Е.В. Блинова², И.Р. Сусллова¹, О.Н. Дерябина³,
Д.С. Блинов¹, П.Н. Жданов¹

¹АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
г. Старая Купавна, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Изучение противоопухолевого и антиметастатического действия, а также возможных механизмов его формирования одного из представителей группы – вещества АХ-554 (2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетиламиноэтаноат) на *in vivo*-модели с использованием ксенографта аденокарциномы легкого.

Материалы и методы. На модели гетеротопического ксенографта аденокарциномы легкого в опытах на 40 иммунодефицитных мышях-самках *nu/nu* BALB/c изучили противоопухолевое и антиметастатическое действие вещества АХ-554 при курсовом внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг в течение 7 сут, а также его влияние на количественное содержание в опухолевой ткани онкомаркеров TUBB3, ALK и с-MET/HGF. Животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: интактные мыши, контроль, группа препарата сравнения, основная группа. В качестве препарата сравнения использовали циклофосфамид.

Результаты. Соединение АХ-554 при сравнении с контролем в 7,5 раза ($p=0,001$) замедляет темп роста и размер первичного опухолевого узла, обладает антиметастатическим эффектом, до 103 ± 2 сут увеличивает продолжительность жизни носителей опухоли ($p=0,001$ при сравнении с контролем; $p=0,03$ при сравнении с циклофосфамидом) и способно индуцировать стойкую ремиссию в 60% наблюдений. Установленный эффект обусловлен активацией апоптоза опухолевых клеток и ингибированием процесса их деления вследствие снижения тканевой концентрации ALK до $2,77\pm 0,54$ нг/мл ($p=0,001$ при сравнении с контролем и циклофосфамидом). Результаты получены на опухолевой системе без признаков фармакорезистентности к АХ-554, что подтверждается отсутствием различий уровня с-MET/HGF в ткани опухоли во всех исследуемых группах ($0,16\pm 0,07$ нг/мл – контроль; $0,09\pm 0,03$ нг/мл – циклофосфамид; $0,10\pm 0,04$ нг/мл – АХ-554).

Выводы. Соединение АХ-554 обладает большей, чем циклофосфамид, силой противоопухолевого действия в отношении первичного опухолевого узла и антиметастатической активностью; в 3,3 раза при сравнении с контролем увеличивает продолжительность жизни животных с опухолью и вызывает индукцию ремиссии злокачественного процесса у 60% мышей. Противобластомный эффект соединения обусловлен анти-ALK-опосредованной активацией апоптоза опухолевых клеток и подавлением процессов клеточной пролиферации.

Ключевые слова: АХ-554, ксенографт, аденокарцинома легкого, противоопухолевый эффект, механизм действия, апоптоз, маркеры опухолевой прогрессии.

Рубрики MeSH:

АДЕНОМА - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТЫ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЛЕГКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

АПОПТОЗ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

АЦЕТАТЫ - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

Для цитирования: Самышина Е.А., Дудина М.О., Блинова Е.В. и др. Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил-замещенным производным 2-аминохромена. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 14–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.14-20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Блинова Екатерина Валериевна, д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (927) 640-86-15

E-mail: bev-sechenov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 24.04.2019

Antitumor action of an aminochromene derivative on human-derived lung adenocarcinoma xenograft model

Elena A. Samishina¹, Marina O. Dudina², Ekaterina V. Blinova², Irina R. Suslova¹, Olga N. Deryabina³, Dmitry S. Blinov¹, Pavel N. Zhdanov¹

¹All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety, Staraja Kupavna, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To study antitumor and anti-metastatic action of AKh-554, 2-Aminium-7-(Diethylamino)-4-(4-Metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4H-chromene-3-carbonyl N-Acetyl-amino-ethanoate, on in vivo model of lung adenocarcinoma patient-derived xenograft model.

Materials and methods. In 40 immunodeficient nu/nu BALB/c female mice with heterotopic patient-derived lung adenocarcinoma xenograft model antitumor and anti-metastatic effects of 2-aminochromene derivative, AKh-554 at dose 50 mg/kg intragastrically during 7 days, were explored. Laboratory animals were randomly designated into four groups – intact mice, control, referent drug and main group. We used Cyclophosphamide as referent drug. In the tumor tissue of the animals treated with the derivative through intragastric rout we quantitatively detected TUBB3, ALK and c-MET/HFG levels.

Results. AKh-554 more than 7.5 times decreases both the growth rate and size of xenograft tumor when compared with control group ($p=0.001$), and possesses an anti-metastatic effect. Experimental treatment up to 103 ± 2 days increases the lifespan of tumor carriers ($p=0.001$ when compared with the control; $p=0.03$ when compared with cyclophosphamide), and induces remission in 60% of all cases. The established effect is due to activation of tumor cells apoptosis associated with decrease in tumor tissue ALK concentration (2.77 ± 0.54 ng/ml; $p=0.001$ when compared with the control and cyclophosphamide). Experimental models demonstrate no signs of pharmacological resistance to AX-554, which is confirmed by the absence of differences of c-MET/HFG tissue level in all the studied groups (0.16 ± 0.07 ng/ml – control; 0.09 ± 0.03 ng/ml – Cyclophosphamide; 0.10 ± 0.04 ng/ml – AKh-554).

Conclusions. AKh-554 more effectively than Cyclophosphamide inhibits xenograft tumor growth and its metastatic activity. The compound increases more than 3.3 times when compared with the control the lifespan of experimental animals and induces remission of the malignant process in 60% of tumor carriers. The compound anticancer property is due to anti-ALK-mediated activation of tumor cells' apoptosis and suppression of cell proliferation processes.

Keywords: AKh-554, xenograft, lung adenocarcinoma, antitumor effect, mechanism of action, apoptosis, markers of tumor progression.

MeSH terms:

ADENOMA - DRUG THERAPY - - PHYSIOPATHOLOGY

HETEROGRAFTS - DRUG EFFECTS

LUNG NEOPLASMS - DRUG THERAPY - - PHYSIOPATHOLOGY

ANTINEOPLASTIC AGENTS - THERAPEUTIC USE - - PHARMACOLOGY

APOPTOSIS - DRUG EFFECTS

ACETATES - THERAPEUTIC USE - - PHARMACOLOGY

For citation: Samishina E.A., Dudina M.O., Blinova E.V. et al. Antitumor action of an aminochromene derivative on human-derived lung adenocarcinoma xenograft model. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 14–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.14-20

CONTACT INFORMATION

Ekaterina V. Blinova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (927) 640-86-15

E-mail: bev-sechenov@mail.ru

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 24.04.2019

Список сокращений

ИИМ – индекс ингибирования метастазирования

ТРО – торможение роста опухоли

ALK – рецепторная тирозинкиназа анапластической лимфомы

c-MET/HGF – фактор роста гепатоцитов

TUBB3 – β -тубулин класса 3

Немелкоклеточный рак легкого – наиболее часто встречающаяся форма заболевания, составляющая не менее 80% от всех злокачественных процессов легких, при этом аденокарцинома занимает лидирующие позиции (40% всех случаев онкологического поражения органа). Несмотря на то, что химиотерапевтические методы лечения чрезвычайно широко используются в онкологии, фармакологическое лечение рака легкого имеет ряд сдерживающих факторов, ведущим среди которых является трудность создания высоких действующих концентраций препарата в легочной ткани, даже при введении в высоких дозах [1].

В последние годы в связи с успехами в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии вскрыты разнообразные молекулярные изменения – мутации и генные трансформации, отвечающие за процесс развития опухолевой ткани и, следовательно, определяющие прогноз заболевания [2]. Так, идентифицирован ряд внутриклеточных сигнальных путей, которые могут иметь определяющее значение в лечении рака легких. Среди таких факторов особую прогностическую роль играют фактор роста гепатоцитов (c-MET/HGF) и его рецептор, β -тубулин класса 3 (TUBB3), рецепторная тирозинкиназа анапластической лимфомы (ALK) и некоторые другие [3, 4].

Фармакотерапевтические подходы, базирующиеся на определенных молекулярных механизмах развития опухоли, определяют сущность направленной, таргетной или персонализированной терапии. Подобные химиотерапевтические протоколы воздействуют на конкретные биологические мишени и существенно повышают продолжительность жизни, особенно у пациентов, которым не показано хирургическое лечение [4]. В исследованиях на культуре опухолевых клеток показана перспективность использования соединений – производных аминохромона – для химиотерапии ряда злокачественных новообразований эпителиального происхождения [5].

Цель исследования: изучить противоопухолевое и антиметастатическое действие, а также возможные механизмы его формирования одного из представи-

телей группы – вещества AX-554 – на *in vivo*-модели с использованием ксенографта аденокарциномы легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением требований приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Европейской конвенции по защите позвоночных животных, основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (20 ноября 2017 г., протокол №11). Объектом исследования являлось соединение с лабораторным шифром AX-554(2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетиламиноэтаноат), синтезированное в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «ВНЦ БАВ» (Россия), в виде субстанции (чистота 99,25%).

Фармакологическую активность субстанции и механизм ее противобластомного действия изучили на гетеротопической опухолевой модели с использованием ксенографта немелкоклеточного рака легкого – гистологически подтвержденной аденокарциномы, полученной интраоперационно у пациентки 63 лет, давшей добровольное информированное согласие и не получавшей химиотерапевтического воздействия в анамнезе, наблюдавшейся в клинике онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Опухолевую модель воспроизвели последовательной трехэтапной трансплантацией опухолевой ткани животным подкожно в область левого бедра по Т. Chijiwa и соавт. (2015 г.) [6] в нашей модификации для злокачественных опухолей легких эпителиального происхождения [7].

В работе в качестве носителя опухоли использовали 40 особей 6–8-недельных атимических мышшей-самок линии nu/nu BALB/c, полученных из питомника лабораторных SPF-животных – филиала ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Таблица 1. Характеристика противоопухолевого и антиметастатического эффекта АХ-554 при его внутрижелудочном 14-суточном введении мышам nu/nu BALB/c с гетеротопическим подкожным ксенографтом аденокарциномы легкого
Table 1. Antitumor and anti-metastatic effect pattern of AKh-554 administered intragastrically for 14 days in nu/nu BALB/c mice with subcutaneous heterotopic xenograft of lung adenocarcinoma

Соединение, лекарственный препарат, доза	Объем опухоли, мм ³		Индекс ТРО на 22-е сутки	Частота метастазирования, %	Среднее число метастазов	ИИМ
	14-е сутки	22-е сутки				
Контроль (n=5)	4726±24	8577±31	–	100	97,2±4,3	–
Циклофосфамид (n=5) 18,0 мг/кг/сут	2252±17* p=0,003	2684±28* p=0,001	68,7	60 [#]	42,4±5,5 p=0,025	17,5
Вещество АХ-554 n=5 50,0 мг/кг/сут	1496±19** p=0,001	1176±22** p=0,001	86,2	40 [#]	16,3±2,8** p=0,005	42,0

*Различия при сравнении с группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$; **различия при сравнении с группой контроля и группой препарата сравнения статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса); [#]при сравнении с группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

*When comparing with the control group, the differences are statistically significant at $p < 0,05$; **when comparing the control group and drug group, the differences are statistically significant at $p < 0,05$ (one-dimensional analysis of variance, criterion Newman–Keuls); [#]when comparing with the control group, statistically significant at $p < 0,05$ (Fisher criterion).

РАН (г. Пушино), разделенных на 4 группы по 10 особей в каждой: интактные мыши, контроль, группа препарата сравнения, основная группа.

Субстанцию вещества АХ-554 вводили животным внутрижелудочно ежедневно в дозе, составляющей 1% от показателя ЛД₅₀, определенного при данном пути введения, объемом 0,4–0,5 мл в 2% крахмальном клейстере, через 7 сут после трансплантации опухоли в течение 7 сут. В качестве препарата сравнения использовали циклофосфамид (готовая лекарственная форма Эндоксан производства «Бакстер Онкология ГмбХ», Германия, во флаконах по 200 мг, Cyclophosphamide, субстанция, производства SIGMA-Aldrich, Германия, чистота – 99,6%) в силу его высокой биодоступности при энтеральном введении и эффективности при опухолях эпителиального происхождения [8]. Путь, режим, продолжительность введения, а также расчет вводимой дозы полностью соответствовали таковым вещества АХ-554. На 22-е сутки после прекращения лечения 1/2 животных, отобранных случайным образом, выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Противоопухолевое действие вещества и его антиметастатическую активность оценивали в соответствии с действующими методическими рекомендациями [9] путем измерения размеров первичного опухолевого узла, его массы (в конце эксперимента), расчета индекса торможения роста опухоли (ТРО). Количество поверхностных метастазов в головной мозг подсчитывали после его фиксации в растворе Карнуа с помощью бинокулярной лупы МБС-9 при увеличении 8×2. За оставшимися животными в каждой группе продолжали наблюдение до 90 сут (с момента трансплантации опухоли) для регистрации выживаемости и частоты ремиссий.

В гомогенатах первичных опухолевых узлов (легких – у интактных животных) иммуноферментным

методом проводили количественное определение фактора мезенхимально-эпителиальной трансформации – MET [диагностический набор «Mouse-MET/HGF ELISA Kit» производства Cusabio (США), каталожный номер CSB-E13492m], TUBB3 [«MouseTubulinBeta-3 Chain (TUBB3) ELISA Kit» производства Cusabio (США), каталожный номер CSB-E14123m] и ALK («Mouse ALK Tyrosine Kinase Receptor (ALK) ELISA Kit» производства Abxexa (США), каталожный номер abx515274]. Использовали автоматический ридер StatFax4200 (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [10], использовали параметрический критерий Ньюмена–Кейлса и непараметрический точный критерий Фишера. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. Кривую выживаемости анализировали с помощью критерия Гехана с поправкой Йейтса. Использовали пакет программ по статистике SPSS (версия 16.0, IBM Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования противоопухолевого и антиметастатического действия соединения из группы производных аминокислот на гетеротопической модели ксенографта аденокарциномы легкого представлены в табл. 1. Внутрижелудочное введение изучаемого вещества в дозе 50 мг/кг в сутки на протяжении 7 сут с 7-го дня после трансплантации опухолевой ткани животным сопровождается статистически значимыми различиями в объеме опухоли между контрольной группой и группами животных, получавших препарат сравнения циклофосфамид в эквитоксической дозе, на 14 и 21-е сутки наблюдения. В эти же временные интервалы

Таблица 2. Концентрация онкомаркеров в гомогенате ткани первичного опухолевого узла ксенографта аденокарциномы легкого на фоне курсового внутривенного введения АХ-554 носителям опухоли – мышам-самкам nu/nu BALB/c

Table 2. Concentration of oncomarkers in lung adenocarcinoma xenograft tissue of the tumor carriers, female nu/nu BALB/c mice, treated by AKh-554

Соединение, лекарственный препарат, доза	TUBB3, нг/мл	ALK, нг/мл	c-MET/HGF, нг/мл
Интактные мыши (n=5)	1,23±0,17	0,18±0,04	0,04±0,01
Контроль (n=5)	27,42±2,38*	7,67±0,65*	0,16±0,07
Циклофосфамид (n=5) 18,0 мг/кг/сут	18,51±1,45**	6,94±1,03*	0,09±0,03
Вещество АХ-554 (n=5) 50,0 мг/кг/сут	14,49±1,20#	2,77±0,54#	0,10±0,04

*Различия при сравнении с интактными животными статистически достоверны при $p < 0,05$; **различия при сравнении с интактными животными и группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$; #различия при сравнении с интактными животными, группой контроля и группой препарата сравнения статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса).

*When comparing with intact animals statistically significant at $p < 0,05$; **when comparing the control group and intact animals, the differences are statistically significant at $p < 0,05$; #when comparing the control group, the drug group and the intact animals, the differences are statistically significant at $p < 0,05$ (one-dimensional analysis of variance, criterion Newman–Keuls).

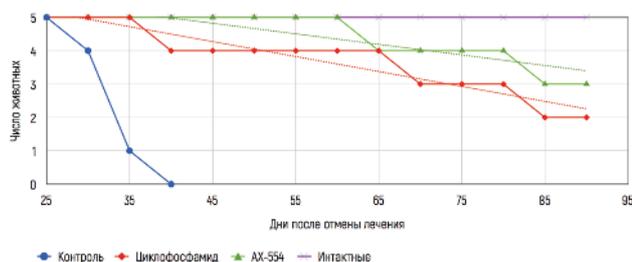


РИСУНОК. Кривые выживаемости животных через 21 день после отмены специфической противоопухолевой терапии.

FIGURE. Survival curves of animals undergone chemotherapy, 21 days after treatment cessation.

статистической значимостью отличался и индекс ТРО.

Курсовое введение исследуемого соединения снижало частоту метастазирования опухоли в головной мозг животных до 40% (см. табл. 1). Формирование антиметастатического эффекта сопровождалось снижением количества видимых поверхностных метастазов при сравнении как с контрольной группой, так и с группой животных, получавших препарат сравнения; отмечали пропорциональный рост индекса ингибирования метастазирования (ИИМ).

При анализе продолжительности жизни животных с опухолью (см. рисунок) в контрольной группе регистрировали начало гибели мышей на 26-е сутки после отмены внутривенного введения плацебо с наибольшей летальностью в интервале 30–40 сут. Средняя продолжительность жизни мышей в контроле составила 31 ± 1 сут. Курсовое внутривенное введение препарата сравнения увеличивало продолжительность жизни животных до 85 ± 2 сут ($p = 0,001$ при сравнении с контролем), у 2 из 5 мы-

шей в группе отмечали стойкую ремиссию. Исследуемое соединение АХ-554 вызывало индукцию ремиссии у 3 животных из 5, включенных в группу наблюдения, при этом средняя продолжительность жизни была спрогнозирована до 103 ± 2 сут ($p = 0,001$ при сравнении с контролем; $p = 0,03$ при сравнении с циклофосфамидом).

В гомогенате первичного опухолевого узла на 22-е сутки после подкожной трансплантации опухолевой ткани иммунодефицитным мышам наблюдали значительный рост количественного содержания онкомаркеров TUBB3 и ALK по сравнению с их содержанием в гомогенате легких интактных животных (табл. 2). При этом концентрация c-MET/HGF, хотя и проявляла тенденцию к росту, сохранялась в рамках референсных значений. Семисуточное внутривенное введение соединения АХ-554 сопровождалось значимым снижением тканевого содержания TUBB3 и ALK как при сравнении с группой контроля, так и с животными, получавшими циклофосфамид. Следует заметить, что в группе мышей, получавших препарат сравнения, не было установлено изменений количественного содержания ALK. Исследуемое соединение и препарат сравнения не оказывали влияния на тканевую концентрацию онкогена cMET/HGF в первичном очаге опухолевого роста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно отметить, что курсовое (в течение 7 сут) внутривенное введение вещества АХ-554, по химической природе являющегося представителем класса аминохромонов, сопровождается формированием противоопухолевого и антиметастатического эффекта, превосходящего по силе референтное противобластомное средство из группы алкилирующих соединений циклофосфамид. При

этом соединении АХ-554 увеличивает продолжительность жизни животных — носителей ксенографта опухоли и вызывает ремиссию в 60% наблюдений. Подавление роста ALK в опухолевой ткани под действием АХ-554 свидетельствует о способности вещества активировать процессы апоптоза опухолевых клеток и таким образом тормозить их пролиферацию и опухолевую прогрессию [11], что также подтверждается снижением концентрации структурного онкогена TUBB3, участвующего в процессе клеточного деления [5]. Отсутствие количественных изменений маркера формирующейся фармакорезистентности с-МЕТ/HGF [12] во всех исследуемых группах обусловлено, по нашему мнению, тем, что опухолевая ткань, использованная для воспроизведения модели, не претерпевала химиотерапевтического воздействия. Полученные результаты позволяют предполагать большую селективность противоопухолевого эффекта исследуемого соединения, позволяющую при сопоставимой активности оказывать меньшее негативное влияние на организм, чем это наблюдается у представителя классической группы химиотерапевтических противоопухолевых средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Long J, Cheang T, Zhuo S et al. Anticancer drug-loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in lung cancer metastasis. *J Nanobiotechnology* 2014; 12: 1–11. DOI: 10.1186/preaccept-9365747481397218
2. Tovar I, Expósito J, Jaén J et al. Pattern of use of radiotherapy for lung cancer: a descriptive study. *BMC Cancer* 2014; 14: 697. DOI: 10.1186/1471-2407-14-697
3. Gold KA, Wistuba II, Kim ES. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: identification of tumor drivers to personalize therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 18: 3002–7. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2055
4. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Firvida Pérez JL. Directed therapies in lung cancer: new hope? *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 367–71. DOI: 10.1016/j.arbr.2012.07.003
5. Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol* 2008; 9: 168–75. DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70029-9
6. Chijiwa T, Kawai K, Noguchi A et al. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. *Int J Oncol* 2015; 47 (1): 61–70. DOI: 10.3892/ijo.2015.2997

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Самышина Елена Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Все-союзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8174>

Дудина Марина Олеговна, соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-1511>

ВЫВОДЫ

1. В отличие от препарата сравнения циклофосфамида производное с лабораторным шифром АХ-554 обладает большей силой противоопухолевого действия ($p=0,01$) в отношении первичного опухолевого узла, формирующегося в месте трансплантации опухолевых клеток в организм мышей, а также антиметастатической активностью.
2. Соединение АХ-554 при курсовом 7-суточном внутривенном введении в 3,3 раза при сравнении с контролем ($p=0,001$) увеличивает продолжительность жизни животных с опухолью, у 60% мышей вызывает индукцию ремиссии злокачественного процесса.
3. Противобластомный эффект соединения обусловлен анти-ALK-опосредованной активацией апоптоза опухолевых клеток и подавлением процессов клеточной пролиферации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

7. Blinova EV, Dudina MO, Suslova IR et al. Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice. *J Adv Pharm Technol Res* 2018; 9 (4): 130–4. DOI: 10.4103/japtr.japtr_313_18
8. Haubitz M. Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide. *Tx Med* 2007; 19: 26–33. DOI: 10.1016/s1097-8690(07)71217-9
9. Geran RI, Greenberg NH, MacDonald MM et al. Protocols for screening chemical agents and natural products against tumor and other biological systems. *Cancer Chemother Rep* 1972; 3: 1–103.
10. Animal models in toxicology. S.C.Gad, Ed. 2nd ed. New York, Taylor and Francis, 2007. 950 p.
11. Cagle PT, Allen TC, Dacic S et al. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 135: 110–6. DOI: 0.5858/arpa.2011-0055-le
12. Pinho L, Mendes F, Rodrigues MM. Molecular targets in lung cancer therapy: a current review. *J Integr Oncol* 2015; 4 (4): 1–12. DOI: 10.4172/2329-6771.1000148

Elena A. Samishina, Ph.D. in Medicine, Senior Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8174>

Marina O. Dudina, Postgraduate at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-1511>

Блинова Екатерина Валериевна, д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>

Суслова Ирина Рудольфовна, научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-4659>

Дерябина Ольга Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-3369>

Блинов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Жданов Павел Николаевич, научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-3889>

Ekaterina V. Blinova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>

Irina R. Suslova, Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-4659>

Olga N. Deryabina, Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Oncology, Ogarev National Research Moravia State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-3369>

Dmitry S. Blinov, Doctor of Medicine, Professor, Principal Investigator of Laboratory of Pharmacology All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Pavel N. Zhdanov, Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-3889>