

Актуальность темы исследования. В 2021 году во всем мире было зарегистрировано около 10 миллионов смертей от онкологической патологии, и, согласно статистическим прогнозам, это число увеличится на 60% к 2040 году.

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения ЗН различной локализации и стадийности онкологического процесса. Противоопухолевые средства относятся к одной из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов (ЛП). В настоящее время в России зарегистрировано более 120 наименований субстанций для применения в онкологической практике, которые широко используются в монокимиотерапии и комбинированном лечении. Эффективность большинства противоопухолевых ЛС ограничена развитием побочных нежелательных реакций и резистентности при курсовом введении.



4 000 000 человек с диагностированными злокачественными новообразованиями различной локализации и стадийности процесса состоит на диспансерном наблюдении

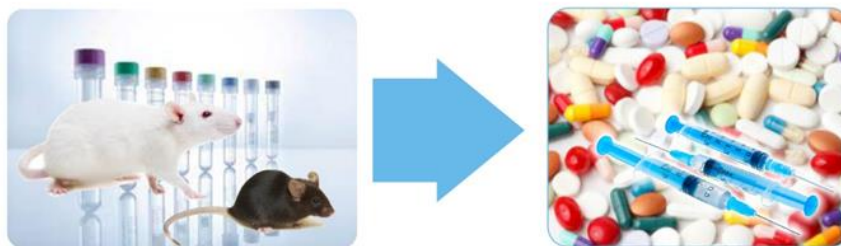
более 120 наименований противоопухолевых субстанций не обеспечивают должную степень эффективности лекарственной терапии

РАЗРАБОТКА ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО КЛАССА ОЛОВСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ КАНДИДАТОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Концептуально новый подход заключается в соединении в пределах одной молекулы 2 фрагментов с разными механизмами действия

В связи с этим актуальной задачей междисциплинарных исследований является разработка новых противоопухолевых ЛП с оптимальным соотношением «активность-токсичность».

Гибридные оловоорганические соединения

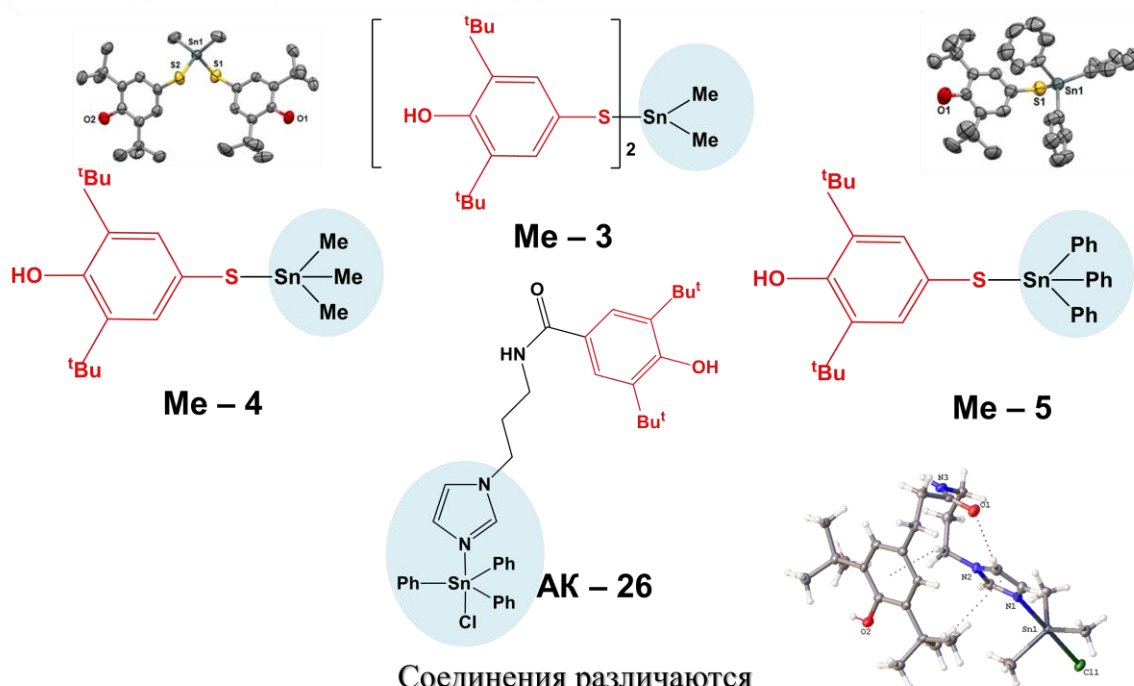


**этап доклинических исследований
от гипотезы к лекарственному препарату**

В настоящее время активно изучается в качестве кандидатов в противоопухолевые ЛС множество субстанций, в состав молекул которых входит атом металла. Металлосодержащие соединения, благодаря отличительным особенностям ионов металлов, которые включают переменные степени окисления, разнообразный диапазон геометрий и координационных чисел, физиологически доступные окислительно-восстановительные состояния и их склонность к координации с различными органическими лигандами, могут стать универсальной платформой для рационального проектирования новых терапевтических и диагностических металлопрепаратов

На мировом фармацевтическом рынке сформировался отдельный сектор, представленный различными препаратами на основе соединений металлов «metal-based drugs». В последние десятилетия особый интерес вызывают соединения олова (IV), относящиеся к классу металлоорганических соединений и содержащие связи «олово-углерод». Оловоорганические соединения (ООС) проявили себя как высокоэффективные антипролиферативные, противоопухолевые и антиметастатические агенты на модельных системах *in vitro* и *in vivo*

ГИБРИДНЫЕ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ



Соединения различаются
числом фенольных групп (1,2),
числом (2,3) и природой (Me, Ph, Cl) групп у атома олова,
а также геометрией комплекса

Соединения были синтезированы в МГУ имени М.В.Ломоносова под руководством проф. Милаевой Е.Р.

Цель исследования – изучить и охарактеризовать влияние гибридных оловоорганических соединений на рост и развитие меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Lewis у мышей линии C57Bl/6 и оценить токсичность; установить патогенетические механизмы их противоопухолевого действия.

Научная новизна исследования. В рамках выполнения данной работы впервые:

1. проведено *in vivo* комплексное изучение инновационных агентов, потенциально обладающих противоопухолевым и антиметастатическим эффектом, в ряду новых гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола;

**ДОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИМАЛЬНОГО НАБОРА
МЕТОДИК ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О СКРИНИНГОВОЙ
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ УГЛУБЛЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

2. продемонстрирована возможность значительного снижения токсичности оловоорганических соединений путем наращивания в молекуле

протекторных антиоксидантных органических групп 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил;

ОБОСНОВАНО ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ПРИЕМА В НАПРАВЛЕННОМ ХИМИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

3. установлено наличие достоверного противоопухолевого и антиметастатического эффектов у соединения бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметиллолова (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифениллолова (Me-5) на моделях перевиваемых опухолей мышей меланомы B16 и эпидермоидной карциномы Lewis;

ВЫЯВЛЕНА УМЕРЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И ВЫСОКАЯ АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НА ДВУХ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ МЫШЕЙ

4. *in vivo* изучен патогенетический механизм действия эффективной и токсической доз соединений Me-3 и Me-5;

ПОЛУЧЕН ОТВЕТ НА ДИССКУССИОННЫЙ ВОПРОС: ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – ДОБРО ИЛИ ЗЛО?

5. предложен и обоснован новый методический подход – «упрощенный» универсальный алгоритм скринингового исследования активности соединений с предполагаемым противоопухолевым действием.

ДОСТИГНУТО СОКРАЩЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА 50% ПРИ СОХРАНЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГОВОГО ОТБОРА

УПРОЩЕННАЯ МЕТОДИКА ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ



УПРОЩЕННАЯ МЕТОДИКА ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ



По теме работы опубликовано более 50 работ, включая 3 патента на изобретение:

1. **СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ В16 В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Патент на изобретение RU 2792561 C1, 22.03.2023.

Заявка № 2022121549 от 05.08.2022.

2. **СРЕДСТВО ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ЛЕГКИХ**

Патент на изобретение RU 2765955 C1, 07.02.2022. Заявка № 2021108740 от 30.03.2021.

3. **СРЕДСТВО ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ЛЕГКИХ**

Патент на изобретение RU 2762730 C1, 22.12.2021.

Заявка № 2021108737 от 30.03.2021.

Наш научный коллектив состоит из сложившихся ученых и совсем еще молодых коллег.

Мы твердо уверены, что за экспериментальной патологической физиологией и фармакологией будущее медицины России.

Желаем успехов всем научным коллективам в области экспериментальной медицины!



«Медицина слагается из науки и искусства,
и над ними простирается чудесный покров героизма».
Гуго Глязер