

МИКРОТРУБОЧКИ ЦИТОСКЕЛЕТА КЛЕТОК КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ МИШЕНЕЙ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. А. Додохова¹, И. М. Котиева¹, А. В. Сафроненко¹, С. В. Шлык¹, Н. В. Дроботя¹,
Д. Б. Шпаковский²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Поиск новых мишеней для противоопухолевой и антиметастатической терапии является приоритетной задачей для междисциплинарных исследований в области медицинской химии, экспериментальной фармакологии и патологической физиологии. Одним из перспективных направлений работы является изучение возможности модифицирования процесса полимеризации тубулина как основного структурного компонента микротрубочек цитоскелета клетки. Стратегии воздействия на микротрубочки могут быть использованы для перепрофилирования уже известных и разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

Ключевые слова: химиотерапия, механизм действия, соединения с предполагаемым противоопухолевым эффектом, доклинические исследования, тубулин, микротрубочки

Для цитирования: Додохова М. А., Котиева И. М., Сафроненко А. В., Шлык С. В., Дроботя Н. В., Шпаковский Д. Б. Микротрубочки как мишень действия противоопухолевых препаратов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31.

Контактное лицо: Маргарита Авдеевна Додохова, dodohova@mail.ru

MICROTUBULES AS A TARGET OF ANTITUMOR DRUGS

М. А. Dodokhova¹, I. M. Kotieva¹, A. V. Safronenko¹, S. V. Shlyk¹, N. V. Drobotya¹, D. B. Shpakovsky²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The search for new antitumor and antimetastatic therapy targets is a priority task for interdisciplinary research in medical chemistry, experimental pharmacology and pathological physiology. One of the promising scopes of research in this direction is to study the possibility of modifying the polymerization process of tubulin, the main structural component of the microtubules in the cellular cytoskeleton. Various options for influencing microtubules can be used to repurpose already known and develop new antitumor drugs.

Keywords: chemotherapy, mechanism of action, compounds with a suspected antitumor effect, preclinical studies, tubulin, microtubules.

For citation: Dodokhova M. A., Kotieva I. M., Safronenko A. V., Shlyk S. V., Drobotya N. V., Shpakovsky D. B. Microtubules as a target of antitumor drugs. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31

Corresponding author: Margarita A. Dodokhova, dodohova@mail.ru

Введение

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных опухолей различных типов и стадийности процесса. Согласно реестру лекарственных средств в России зарегистрировано около 120 лекар-

ственных препаратов¹, которые имеют противоопухолевую и антиметастатическую активность.

¹Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – М-во здравоохранения РФ. М., 2021. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 05.07.2022)

Имеющийся арсенал лекарственных средств не обеспечивает должной терапевтической эффективности, особенно у пациентов с первичной резистентностью к химиотерапии [1].

В этой связи остается актуальной задачей разработка новых лекарственных препаратов для применения в онкологии [2]. Особую роль приобретает в этой связи поиск и направленный синтез новых соединений, обладающих одновременно и противоопухолевой и антиметастатической активностью, а также комплексным механизмом действия [3, 4].

Одним из перспективных направлений работы в этой области является изучение возможности модифицирования процесса полимеризации тубулина, как основного структурного компонента микротрубочек цитоскелета клетки [5, 6].

Микротрубочки (МТ) опосредуют различные клеточные функции, такие как структурная поддержка, сегрегация хромосом и внутриклеточный транспорт [7]. Микротрубочки являются важным компонентом цитоскелета эукариотической клетки и представляют собой полимерную цепь, состоящую из двух доменов тубулина (α - и β -). Путем агрегации димеров тубулина и дезагрегации микротрубочек в клетке происходит регуляция прочности цитоскелета, направленного перемещения внутриклеточных структур и регуляции клеточного цикла. Динамическая нестабильность микротрубочек [8], то есть изменение степени сборки полимера, приводит к сосуществованию в клетке растущих и укорачивающихся микротрубочек, будучи сопряжено с ГТФ-зависимым макроэргическим механизмом. Тубулин существует в различных формах изоформ, экспрессируемых специфическими генами с пространственно и временно регулируемыми уровнями экспрессии. Некоторые изоформы тубулина по-разному экспрессируются в нормальных и опухолевых клетках. Кроме того, специфические изоформы тубулина сверхэкспрессированы и локализованы в ядрах атипичных клеток и/или проявляют биоэнергетические функции посредством регуляции проницаемости митохондриальных ионных каналов [9].

В литературе описаны четыре основных фактора, которые могут способствовать изменению свойств микротрубочек:

1. Состав изоформ, кодируемых генами α - и β -тубулина, которые включены в микротрубочки, то есть разная степень экспрессии генов [10].
2. Посттрансляционные модификации тубулина, которые создают паттерн на поверхности микротрубочек, известный как «тубулиновый код» [11].
3. Аффинность связывания тубулина с ферментным комплексом с ГТФ/ГДФ-активностью [12].
4. Взаимодействия с различными белками, вза-

имодействующими с микротрубочками [13, 14].

В атипичной клетке отмечено нарушение регуляции митоза, что становится основой опухолевой прогрессии и резистентности ко многим лекарственным препаратам [15]. Динамическое равновесие «тубулин-микротрубочки» является важным аспектом выживания клеток. Нарушение сборки микротрубочек приведёт к прямому и опосредованному повреждению опухолевых клеток, это так же нарушит межклеточную кооперацию и повлияет на гематогенное и лимфогенное передвижение клеток, то есть метастазирование. Модуляция этой динамики становится важной мишенью для направленного синтеза соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом. Именно эти стратегии воздействия на микротрубочки и используются для перепрофилирования уже известных и разработки новых противоопухолевых лекарственных препаратов.

Некоторые соединения, которые могут воздействовать на процесс динамического равновесия «тубулин-микротрубочки», являются лекарственными препаратами, другие находятся на разных стадиях изучения: от доклинических исследований до перепрофилирования уже известных лекарственных средств. Антитубулиновые агенты нарушают динамику микротрубочек, которая необходима для сегрегации ДНК и деления клеток во время митоза, что приводит к гибели быстро делящихся клеток, в первую очередь злокачественных.

Обзор лекарственных агентов, нацеленных на микротрубочки, показывает, что эти соединения можно разделить на две основные категории: 1) средства, стабилизирующие микротрубочки, такие как производные подофиллотоксина (паклитаксел, доцетаксел), эпотилоны (эпотилон В, иксабепилон и др.), дискодермолит и др., которые связываются с полимером тубулина и стабилизируют микротрубочки, 2) средства, дестабилизирующие микротрубочки, такие как алкалоиды барвинка (винка-алкалоиды), колхицин и комбретастатин (наиболее эффективный — комбретастатин А-4), которые связываются с димерами тубулина и вызывают дестабилизацию [16].

Эти агенты в конечном итоге изменяют равновесие между тубулином и микротрубочками, что приводит к нарушению митотического веретена, тем самым вызывая критический переход в клеточном цикле, ведущий к гибели клеток [17, 18].

Лекарственные средства

Ряд лекарственных препаратов, которые нарушают динамическое равновесие микротрубочек, является противоопухолевыми лекарствен-

ными средствами. Алколоиды борвинка и производные подофиллотоксина терапевтически эффективны против рака молочной железы, рака яичников, глиобластомы, а также против различных других видов злокачественных новообразований [19].

К группе «L01CA Алкалоиды барвинка и их аналоги» относятся винбластин, винкристин, винорелбин, винфлунин. Механизм противоопухолевого действия связан с дестабилизацией микротрубочек: связыванием с тубулином, ингибированием его полимеризации и торможением образования митотического веретена. Подобно другим винкаалкалоидам ряд данных препаратов может влиять на метаболизм аминокислот, цАМФ, глутатиона, активность кальмодулинзависимой Ca^{2+} -транспортной АТФазы, клеточное дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот и липидов.

К группе «L01CB Производные подофиллотоксина» относятся паклитаксел и доцетаксел. Механизм действия заключается в активации сборки микротрубочек из тубулиновых димеров и их стабилизации, что предохраняет структуру от деполимеризации. Вследствие этого наблюдается ингибирование динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе и в периоде митоза, индукция аномального расположения микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и образование множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза.

Посттрансляционная модификация лизина-40 либо в гистоне либо в α -тубулине играет важную роль в экспрессии генов и сбалансирована между гистоновыми деацетилазами (HDAC) и гистоновыми ацетилтрансферазами (HAT). Ингибиторы HDAC обладают противоопухолевыми свойствами. Они действуют, вызывая остановку клеточного цикла и гибель клеток. Некоторые из ингибиторов HDAC одобрены для использования в качестве противоопухолевых препаратов, в то время как другие находятся на разных этапах клинических испытаний [20, 21, 22].

К группе «L01XH Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)» относят препараты вориностат и панобинонат. Ингибиторы деацетилаз — новый класс противоопухолевых препаратов, которые направленно воздействуют на эпигенетические изменения в клетках посредством модулирования экспрессии генов. Механизм противоопухолевого действия заключается в ингибировании гистон-деацетилазы класса I (HDAC1, HDAC2 и HDAC3) и класса II (HDAC6), в результате чего происходит скопление ацетильных групп на гистон-лизинных участках, что приводит к расправлению хроматина и невозможности деления клетки.

Современным подходом в экспериментальной и клинической фармакологии является перепрофилирование уже известных лекарственных субстанций, то есть выявление новых применений одобренных или исследуемых лекарств, выходящих за рамки первоначального медицинского показания.

Примерами реализации такой стратегии стало изучение колхицина и носкапина в качестве антимитотических средств.

Носкапин — лекарственный препарат, по химической структуре производное бензилизохинолина, природный алкалоид, который используется как противокашлевое лекарство. Однако он также действует, как слабый противораковый агент в некоторых моделях *in vivo* по механизму, который в значительной степени неизвестен и может быть связан со стабилизацией микротрубочек [23]. Носкапин входит в группу «Морфин в сочетании с другими препаратами».

Колхицин-алкалоид, выделяемый из растений родов *Colchicum* и др., является одним из наиболее известных и исторически значимых веществ [24] и по своему первому применению является противовоспалительным средством [25], так как препятствует митотическому делению нейтрофилов и стабилизирует мембраны их лизосом. Колхицин действует путем взаимодействия с тубулином в сайте связывания, расположенном между α - и β -тубулиновыми субъединицами гетеродимеров тубулина. Это вызывает ингибирование полимеризации тубулина и дестабилизацию микротрубочек. Колхицин и его производные входят в группу «Противоопухолевые средства растительного происхождения в комбинациях».

Потенциальные лекарственные средства

Одним из подходов в поиске новых противоопухолевых лекарственных субстанций является исследование природных органических соединений или получение их синтетических аналогов.

Наиболее широко изученным биологически активным сесквитерпеновым лактоном является партенолид, содержащийся в растениях рода пиретрум (*Pyrethrum*), который блокирует детирозинирование α -тубулина в клетках предположительно путём ингибирования активности соответствующей карбоксипептидазы (карбоксипептидаз). Партенолид представляет собой сесквитерпеновый лактон, который образует ковалентные связи преимущественно с доступными тиоловыми группами, например, в остатках цистеина [26]. Детирозинирование участка

С-конца α -тубулина представляет собой посттрансляционную модификацию (ПТМ) микротрубочек, которая является ключевой стадией многих биологических процессов.

Перспективным подходом конструирования новых лекарственных агентов, направленных на модификацию тубулина и микротрубочек является создание гибридных молекул с известными соединениями [27, 28]. Полифункциональные соединения представляют собой комбинацию двух или более фрагментов, в которой фармакофоры включены в единую молекулу для взаимодействия с несколькими мишенями и усиления цитотоксического действия с минимальными побочными эффектами. Такие гибридные системы могут улучшить терапевтическую эффективность и снизить токсичность нового лекарственного средства.

Новые ингибиторы полимеризации тубулина и/или активности гистондеацетилазы (HDAC) были синтезированы путем присоединения алкилсвязанных фрагментов гидроксамовой кислоты различной длины к аналогичным группам комбретастатина А-4 с оксазольными мостиками, в то время как их антипролиферативный эффект и эффект разрушения микротрубочек был наиболее выражен для производных с короткими спейсерами, ингибирование HDAC было наиболее выраженным для производных с более длинными спейсерами. В соответствии со способностью ингибировать сборку микротрубочек, гидроксамовые кислоты с четырёх- и пятиатомными углеводородными линкерами вызвали накопление клеток меланомы 518А2 в фазе G2/М [29].

В настоящее время на этапе доклинического изучения находятся различные конъюгаты и структурные аналоги колхицина [30].

Синтезированные производные 2,4-диаминохиназолина проявляют антипролиферативную активность, ингибируя полимеризацию тубулина. [31].

Получен ряд производных колхицина и тироколхицина, содержащих фрагмент акцептора Михаэля в кольце А. Некоторые из них обладают цитотоксичностью в наномолярном диапазоне, эффективно разрушают митотическое веретено и вызывают накопление клеток на стадии G2/М с последующим развитием апоптоза. Данные производные могут ковалентно взаимодействовать с остатками цистеина в колхициновом сайте тубулина [32].

Смоделированы два новых C(7)-производных природного противоопухолевого агента колхицина с целью изучения возможности проявления ими тубулин-кластеризующего действия в опухолевых клетках. Конъюгат колхицина с производным гуанозина обладает умеренной цитоток-

сичностью по отношению к этим клеткам ($EC_{50} = 13.7$ мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$), вызывает деполимеризацию микротрубочек клеток карциномы лёгких А549, но не стимулирует образование тубулиновых кластеров. Конъюгат колхицина с бифенильным фрагментом вызывает сильную кластеризацию тубулина, сравнимую с таковой для противоопухолевого агента тубулокластина. Этот эффект впервые обнаружен для производного колхицина, не содержащего при ацетильной группе заместителя, способного к образованию водородных связей с белком-мишенью [33].

Новый класс гибридов колхицин-SANA был разработан и синтезирован на основе синергического противоопухолевого действия ингибиторов тубулина и ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC). Это первые молекулярная системы, которые являются двойными ингибиторами тубулина и HDAC. Биологическое исследование этих соединений включало изучение ингибирующей активности HDAC, анализ клеточного цикла *in vitro* в клетках BEL-7402, а также цитотоксичность на примере пяти линий раковых клеток [34].

Изучен конъюгат ДНК-алкилирующего агента хлорамбуцила с подофиллотоксином — лигандом колхицинового сайта тубулина. Результаты биотестирования на клетках карциномы А549 выявили его способность в концентрации 2 мкМ вызвать полную деполимеризацию сети микротрубочек без какого-либо другого действия на свободный тубулин. Полученный конъюгат ингибирует пролиферацию ($IC_{50} = 135 \pm 30$ нМ) и рост ($EC_{50} = 240 \pm 30$ нМ) клеток А549 в наномолярном интервале концентраций. Результаты компьютерного молекулярного докинга нового соединения в трёхмерную модель колхицинового сайта α, β -тубулина и моделирования молекулярной динамики позволяют объяснить различие в действии конъюгатов подофиллотоксина с хлорамбуцилом и колхицина с хлорамбуцилом на сеть микротрубочек [35].

Возможностью модификации сборки тубулина могут обладать и металлоорганические соединения (олово, золото и др.), которые являются перспективными кандидатами в противоопухолевые средства [36, 37]. Для изучения возможных механизмов цитотоксического действия новых оловоорганических тиолатов представляется важным исследование влияния данных соединений на содержание SH-групп в тубулине. В этой части работы определяли влияние оловоорганических тиолатов 3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенилтиолат триметиллола (соединение 1), дигидрат бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолата) олова (соединение 2) и бис(3,5-ди-трет-бутил-4-

гидроксифенилтиолат) диметилолова (соединение 3) на способность SH-групп тубулина к взаимодействию с реактивом Элмана – 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой (ДТНБ). Исследование влияния соединений олова на содержание SH-групп тубулина показало, что в присутствии производного диметилолова 3 концентрация SH-групп не меняется, производное же триметилолова 1 снижает данный показатель на 27%. Наибольшее уменьшение содержания SH-групп (на 45%) наблюдается в присутствии соединения 2. Это соединение можно рассматривать в качестве потенциального антимитотического агента [38, 39].

Заключение

Изменение свойств микротрубочек выявлено при введении многочисленных природных и синтетических молекул, которые ингибируют

образование митотического веретена. Данная мишень является весьма многообещающей для соединений различных химических групп при разработке новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств.

Наиболее перспективным подходом является создание мультимодальных агентов — гибридных молекул, сочетающих в себе фрагменты с различным механизмом действия на атипичную клетку. Данная методика конструирования новых противоопухолевых лекарственных средств позволит усилить цитотоксическое влияние лекарственного препарата с одновременным снижением выраженности побочных эффектов при химиотерапии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-03-00471) и РНФ (грант № 22-23-00295).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
2. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2021;67(6):768-776. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
3. Поройков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия*. 2020;66(1):30-41. DOI: 10.18097/PBMC20206601030
4. Milaeva E. State-of-the-art approaches to creating metal-based drugs. В сборнике: *MedChem-Russia 2021. Материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием*. Волгоград, 2021. С. 112.
5. Zefirov N.A., Evteeva Y.A., Krasnoperova A.I., Mamaeva A.V., Milaeva E.R., Zefirova O.N., et al. Tubulin targeted antimetabolic agents based on adamantane lead compound: synthesis, SAR and molecular modeling. *Mendeleev Communications*. 2020;30(4):421-423. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.07.005
6. Pal D, Song IH, Dashrath Warkad S, Song KS, Seong Yeom G, Saha S, et al. Indazole-based microtubule-targeting agents as potential candidates for anticancer drugs discovery. *Bioorg Chem*. 2022;122:105735. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105735
7. Bår J, Popp Y, Bucher M, Mikhaylova M. Direct and indirect effects of tubulin post-translational modifications on microtubule stability: Insights and regulations. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(6):119241. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2022.119241.
8. Binarová P, Tuszyński J. Tubulin: Structure, Functions and Roles in Disease. *Cells*. 2019;8(10):1294. DOI: 10.3390/cells8101294.
9. Lopes D, Maiato H. The Tubulin Code in Mitosis and Cancer. *Cells*. 2020;9(11):2356. DOI: 10.3390/cells9112356.
10. Verhey KJ, Gaertig J. The tubulin code. *Cell Cycle*. 2007;6(17):2152-60. DOI: 10.4161/cc.6.17.4633.
11. Jana B, Barman S, Roy R, Das G, Mukherjee N, Adak A, et al. Fluorine Substituted Proline Enhances the Tubulin Binding Potential of a Tetrapeptide at the GTP Binding Pocket Causing the Inhibition of Microtubule Motility and an Antimitotic Effect. *J Phys Chem B*. 2021;125(31):8768-8780. DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04323.
12. Feng W, Liu R, Xie X, Diao L, Gao N, Cheng J, et al. SUMOylation of α -tubulin is a novel modification regulating microtubule dynamics. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(2):91-103. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa076.
13. Wloga D, Joachimiak E, Fabczak H. Tubulin Post-Translational Modifications and Microtubule Dynamics. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2207. DOI: 10.3390/ijms18102207.
14. Kamal MA, Al-Zahrani MH, Khan SH, Khan MH, Al-Subhi HA, Kuerban A, et al. Tubulin Proteins in Cancer Resistance: A Review. *Curr Drug Metab*. 2020;21(3):178-185. DOI: 10.2174/1389200221666200226123638.
15. Khwaja S, Kumar K, Das R, Negi AS. Microtubule associated proteins as targets for anticancer drug development. *Bioorg Chem*. 2021;116:105320. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105320.
16. Naaz F, Haider MR, Shafi S, Yar MS. Anti-tubulin agents of natural origin: Targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains. *Eur J Med Chem*. 2019;171:310-331. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.025.
17. Hotta T, Haynes SE, Blasius TL, Gebbie M, Eberhardt EL, Sept D, et al. Parthenolide Destabilizes Microtubules by Covalently Modifying Tubulin. *Curr Biol*. 2021;31(4):900-907.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2020.11.055.
18. Oliva MA, Protá AE, Rodríguez-Salarichs J, Bennani YL, Jiménez-Barbero J, Bargsten K, et al. Structural Basis of Noscapine Activation for Tubulin Binding. *J Med Chem*. 2020;63(15):8495-8501. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00855.

19. Hotta T, Haynes SE, Blasius TL, Gebbie M, Eberhardt EL, Sept D, et al. Parthenolide Destabilizes Microtubules by Covalently Modifying Tubulin. *Curr Biol*. 2021;31(4):900-907.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2020.11.055.
20. Wang Y, Sun M, Wang Y, Qin J, Zhang Y, Pang Y, et al. Discovery of novel tubulin/HDAC dual-targeting inhibitors with strong antitumor and antiangiogenic potency. *Eur J Med Chem*. 2021;225:113790. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113790.
21. Kiweler N, Brill B, Wirth M, Breuksch I, Laguna T, Dietrich C, et al. The histone deacetylases HDAC1 and HDAC2 are required for the growth and survival of renal carcinoma cells. *Arch Toxicol*. 2018;92(7):2227-2243. DOI: 10.1007/s00204-018-2229-5.
22. Schmitt F, Gosch LC, Dittmer A, Rothmund M, Mueller T, Schobert R, et al. Oxazole-Bridged Combretastatin A-4 Derivatives with Tethered Hydroxamic Acids: Structure-Activity Relations of New Inhibitors of HDAC and/or Tubulin Function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):383. DOI: 10.3390/ijms20020383.
23. Haider K, Rahaman S, Yar MS, Kamal A. Tubulin inhibitors as novel anticancer agents: an overview on patents (2013-2018). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(8):623-641. DOI: 10.1080/13543776.2019.1648433.
24. Gracheva IA, Shchegrovina ES, Schmalz HG, Beletskaya IP, Fedorov AY. Colchicine Alkaloids and Synthetic Analogues: Current Progress and Perspectives. *J Med Chem*. 2020;63(19):10618-10651. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00222.
25. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-356. DOI: 10.1111/bjd.15896.
26. Liu D, Han Y, Liu L, Ren X, Zhang H, Fan S, et al. Parthenolide inhibits the tumor characteristics of renal cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2021;58(1):100-110. DOI: 10.3892/ijo.2020.5148.
27. Tangutur AD, Kumar D, Krishna KV, Kantevari S. Microtubule Targeting Agents as Cancer Chemotherapeutics: An Overview of Molecular Hybrids as Stabilizing and Destabilizing Agents. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(22):2523-2537. DOI: 10.2174/1568026617666170104145640.
28. Yang M, Liu H, Zhang Y, Wang X, Xu Z. Moxifloxacin-isatin Hybrids Tethered by 1,2,3-triazole and their Anticancer Activities. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(16):1461-1467. DOI: 10.2174/1568026620666200128144825.
29. Paidakula S, Nerella S, Kankala S, Kankala RK. Recent Trends in Tubulin-Binding Combretastatin A-4 Analogs for Anticancer Drug Development. *Curr Med Chem*. 2022;29(21):3748-3773. DOI: 10.2174/0929867328666211202101641.
30. Zhang X, Kong Y, Zhang J, Su M, Zhou Y, Zang Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of colchicine derivatives as novel tubulin and histone deacetylase dual inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2015;95:127-35. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.035.
31. Herrera-Vázquez FS, Matadamas-Martínez F, Aguayo-Ortiz R, Domínguez L, Ramírez-Apan T, Yépez-Mulia L, et al. Design, Synthesis and Evaluation of 2,4-Diaminoquinazoline Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors. *ChemMedChem*. 2020;15(19):1802-1812. DOI: 10.1002/cmdc.202000185.
32. Молькова Е.А., Щегровина Е.С., Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Малышева Ю.Б., Свищевская Е.В., и др. Синтез и биологическая активность производных колхицина и тироколлицина, содержащих фрагмент акцептора Михаэля в кольце А. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2022;(3):564-571. eLIBRARY ID: 48184125
33. Нуриева Е.В., Зефилов Н.А., Темнякова Н.С., Кузнецов С.А., Зефилова О.Н. C(7)-производные колхицина с гуанозиновым и бифенильным фрагментами: молекулярное моделирование, синтез и эффект кластеризации тубулина в опухолевых клетках. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2020;(11):2222-2227. eLIBRARY ID: 44303447
34. Zhang X, Zhang J, Tong L, Luo Y, Su M, Zang Y, et al. The discovery of colchicine-SAHA hybrids as a new class of antitumor agents. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(11):3240-4. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.049.
35. Зефилов Н.А., Мамаева А.В., Радченко Е.В., Милаева Е.Р., Кузнецов С.А., Зефилова О.Н. Конъюгат подофиллотоксина с хлорамбуцилом: синтез, биотестирование и молекулярное моделирование. *Биомедицинская химия*. 2021;67(3):289-294. DOI: 10.18097/PBMC20216703289
36. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорук Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., и др. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал*. 2021;13(3):11-15. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34
37. Nikitin EA, Shpakovsky DB, Tyurin VYu, Kazak AA, Gracheva YuA, Vasilichin VA et al. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2022;959:122212. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122212.
38. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., и др. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-tert-бутилфенола. *Доклады Академии наук*. 2013;451(1):46. DOI: 10.7868/S0869565213190134
39. Milaeva ER, Shpakovsky DB, Dyadchenko VP, Gryzlov AI, Gracheva YA, Antonenko TA et al. Synthesis and biological activity of novel Au(I) complexes with a protective antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol group. *Polyhedron*. 2017;127:512-519. DOI: 10.1016/j.poly.2016.08.037

Информация об авторах

Додохова Маргарита Авдеевна, к. м. н., доцент кафедры биомедицины и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Котиева Инга Мовлиевна, д. м. н., профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biomedicine and Psychophysiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology, Vice-Rector for Scientific Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Сафроненко Андрей Владимирович, д. м. н., проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, andrejsaf@mail.ru, ORCID 0000-0003-4625-6186.

Шлык Сергей Владимирович, д. м. н., проф., ректор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, sshlyk@mail.ru, ORCID 0000-0003-3070-8424.

Дроботя Наталья Викторовна, д. м. н., проф., заведующая кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, drobotya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6373-1615.

Шпаковский Дмитрий Борисович, к. х. н., старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия, dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, andrejsaf@mail.ru, ORCID 0000-0003-4625-6186.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, sshlyk@mail.ru, ORCID 0000-0003-3070-8424.

Natalia V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Vice-Rector for Academic Affairs, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, drobotya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6373-1615.

Dmitry B. Shpakovsky, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Research Laboratory of the Bioelementoorganic Chemistry of the Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Получено / Received: 14.07.2021

Принято к печати / Accepted: 02.08.2022