

научный журнал (сборник статей). - 2021. - № 23(5). – С.445-447. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstragenitalnyy-endometrioz-klinicheskiy-sluchay> (дата обращения: 20.02.2023)

4.Украинец Р.В. Влияние эндометриоидной гетеротопии на показатели красной крови / Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева – Текст: электронный // Клиническая медицин: научный журнал (сборник статей) . – 2020. - № 65(7). – С.422-427. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-endometrioidnoy-geterotopii-na-rokazateli-krasnoy-krovi> (дата обращения: 24.02.2023)

Сведения об авторах

Е.Т. Тимина* – Студент

Е.Д. Маркова – Студент

Н.С. Фертикова – Старший преподаватель

А.К. Гаврина – Врач акушер – гинеколог высшей категории

Information about the authors

E.T. Timina*- Student

E.D. Markova - Student

N.S. Fertikova – Senior Researcher

A.K. Gavrina – Obstetrician-gynecologist of the highest category

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

Liza.timina2003@mail.ru

УДК 615.012.1

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ АЗОЛОПИРИМИДИНОВОГО РЯДА С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Мария Дмитриевна Тохтуева¹, Всеволод Викторович Мелехин^{1,2}, Даниил Николаевич Ляпустин¹, Светлана Константиновна Котовская¹, Олег Германович Макеев²

¹НОИИЦ ХФТ ХТИ, ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В лечении онкологических больных остается много нерешенных проблем, основные из которых – высокая токсичность химиотерапии и возникновение резистентности. Моноциклические и конденсированные гетероциклические соединения – одно из основных направлений в разработке биологически активных препаратов медицинского значения. **Цель исследования** – изучение влияния новых азолопиримидиновых соединений на жизнеспособность культивируемых опухолевых клеток и выявление перспективных соединений для разработки новых противоопухолевых препаратов. **Материал и методы.** Эксперимент проводился на культурах опухолевых клеток глиобластомы (линия А-172), остеосаркомы (линия НОS),

рабдомиосаркомы (линия Rd) человека и клетках почки эмбриона человека (линия HEK-293). Клеточные культуры инкубировали в 96-луночных планшетах, куда позднее вносили суспензии исследуемых соединений. Значения средней ингибирующей концентрации рассчитывали на основании данных, полученных МТТ-тестом. **Результаты.** В статье представлены результаты исследований по определению цитотоксического эффекта новых азолопиримидиновых соединений, которые в настоящее время еще широко не используются в медицинской практике и находятся на ранних стадиях испытаний, но при этом обладают большим потенциалом, так как подобные аналоги уже доказали свою биологическую активность. **Выводы.** Установлены возможные препараты нового поколения, рекомендуемые к дальнейшему изучению на предмет механизма действия.

Ключевые слова: цитотоксический эффект, глиобластома, остеосаркома, рабдомиосаркома, азолопиримидины.

NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS OF THE AZOLOPYRIMIDINE SERIES WITH PRONOUNCED ANTITUMOR ACTIVITY

Maria D. Tokhtueva¹, Vsevolod V. Melekhin^{1,2}, Daniil N. Lyapustin¹, Svetlana K. Kotovskaya¹, Oleg G. Makeev²

¹Scientific, Educational and Innovation Center of the Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technology, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

²Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. There are many unresolved problems in the treatment of cancer patients, the main of which are the high toxicity of chemotherapy and the emergence of resistance. Monocyclic and condensed heterocyclic compounds are the main structural platform in the development of new biomedical drugs. **The purpose of the study** was to study the effect of new azolopyrimidine compounds on the viability of cultured tumor cells and to identify promising compounds for the development of new antitumor drugs. **Material and methods.** The experiment was carried out on human glioblastoma tumor cell cultures (A-172 line), osteosarcoma (HOS line), rhabdomyosarcoma (Rd line) and human embryo kidney cells (HEK-293 line). Cell cultures were incubated in 96-well plates, where suspensions of the studied compounds were later introduced. The values of the average inhibitory concentration were calculated based on the data obtained by the MTT test. **Results.** The article presents the results of studies to determine the cytotoxic effect of azolopyrimidine compounds. **Conclusions.** Possible new generation drugs recommended for further study for the mechanism of action have been identified.

Keywords: cytotoxic effect, glioblastoma, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, azolopyrimidines.

ВВЕДЕНИЕ

В лечении онкологических заболеваний существуют основные нерешенные проблемы – высокая токсичность химиотерапии и формирование резистентности [1]. В последние годы было синтезировано много новых молекул азотсодержащих гетероциклических соединений, а также доказана их противоопухолевая активность [2].

Публикуется много работ, посвященных методам синтеза, химическим превращениям и применению азолопиримидинов, что указывает на высокую актуальность этого класса соединений. Структурное сходство азолопиримидинов с пуриновыми основаниями делает их способными вмешиваться в ключевые биохимические процессы и объясняет высокую биологическую активность [3].

Цель исследования – изучение влияния новых азолопиримидиновых соединений на жизнеспособность культивируемых опухолевых клеток и выявление перспективных соединений для разработки новых противоопухолевых препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на культурах опухолевых клеток глиобластомы (ГБ, линия А-172), остеосаркомы (ОС, линия НОS), рабдомиосаркомы (РМС, линия Rd) человека и нормальных клеток – почка эмбриона человека (линия НЕК-293), которые были получены от ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург).

Клетки рассеивали за день до внесения исследуемых веществ в лунки 96-луночного планшета, в которых ряд 1 – контроль без клеток, ряд 2 и 3 – контроль с интактными клетками. Среда DMEM/Ham F-12 (Thermo Fisher, США), на которой культивировали клеточные культуры, содержала 10% бычьей фетальной сыворотки (Thermo Fisher, США).

Вносили суспензии исследуемых соединений в культуральной среде, приготовленные серийными разведениями из исходного раствора в различных концентрациях: 8; 16; 32; 64; 128; 256; 512; 1024 мкМ. В качестве цитостатиков использовались новые молекулы азолопиримидинов, синтезированные в УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (таблица 1). Соединения были получены многокомпонентной реакцией с участием аминоазолов, морфолинонитроалкенов и ароматических альдегидов, катализатор – эфират трифторид бора [4].

Таблица 3

Характеристика исследуемых препаратов

Соединение	Молярная масса, г/моль	Физическое состояние	Температура плавления, °С	Растворимость	Структура азолопиримидиновых оснований
L-764	341,33	Мелкокристаллический порошок желтого цвета	240–244	В воде – не растворим, в этаноле –	

L-766	301,32	Мелкокристаллический порошок бледно-зеленого цвета	185–190	мало растворяется, ДМСО, этилацетат, ацетонитрил, ацетон – растворители	Y = CH/CSMe, X = C-COOEt/N
L-646	313,34	Мелкокристаллический порошок желтого цвета	220–226		
L-798	371,42	Мелкокристаллический порошок песочного цвета	175–185		
L-660	327,36	Мелкокристаллический порошок желтого цвета	248–256		
L-664	328,33	Мелкокристаллический порошок желтого цвета	215–218		

Клетки инкубировали при условиях 5% содержания CO₂, t=37 °C и 95% влажности в течение 72 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цитотоксический эффект исследовался с помощью МТТ теста. Полученные данные статистически обрабатывались в программе RStudio (Version 0.99.491 – RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 4.1.1. Средняя ингибиторная концентрация (IC-50) рассчитывается путем построения кривых «доза-эффект» с помощью пакета «drc» [5]. Результаты представлены как «значение IC-50 ± стандартная ошибка» (таблица 2).

Таблица 4

Значение IC-50 после 72 часов инкубации

Соединения	IC-50±Se, μM для клеточных линий			
	A172	HOS	Rd	HEK-293
L-646	77,789 ± 4,0196	92,9149 ± 3,9052	124,6624 ± 6,8018	162,2989 ± 9,95
L-764	566,089 ± 17,115	522,38 ± 16,159	673,436 ± 20,704	581,391 ± 43,896
L-766	110,2324 ±	77,162 ±	89,427 ±	107,57 ±

	2,9709	3,0584	10,457	11,102
L-660	13,3614 ± 0,9805	18,5415 ± 1,7907	27,525 ± 2,772	211,699 ± 10,765
L-664	71,0317 ± 2,0722	92,0292 ± 3,0805	110,107 ± 4,9348	237,4 ± 11,99
L-798	22,4866 ± 2,9304	36,3295 ± 3,3965	28,0923 ± 3,9058	169,297 ± 10,879
Сводная характеристика по значениям IC-50				

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективными препаратами оказались соединения L-660 и L-798, поэтому было проведено дополнительное сравнение этих препаратов между собой (Рис. 1).

Из рисунка 1 видно, что значения по IC-50 по опухолевым клеткам для L-660 лежат на более низкой отметке, чем у L-798, при этом значение IC-50 для нормальных клеток у L-660 выше, чем у L-798. Это говорит о том, что L-660 обладает более выраженным противоопухолевым эффектом и менее выраженной возможной токсичностью.

Соединения L-646, L-764, L-766, L-664 обладают противоопухолевым эффектом, но в то же время оказывают токсическое действие на нормальные клетки (HEK-293).

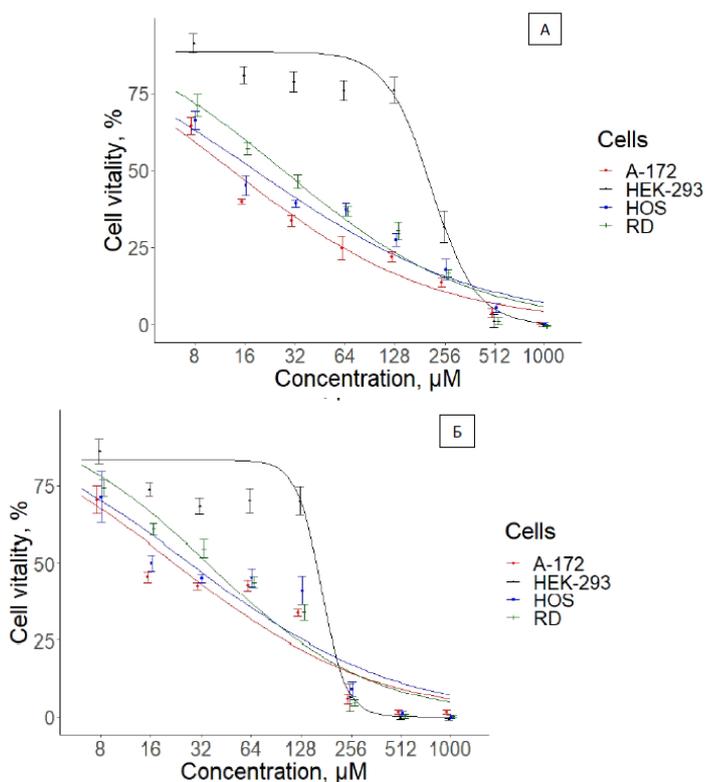


Рис. 2 Сравнительная характеристика и данные по IC-50 для препаратов, показавших наиболее перспективные результаты, А – L-660, Б – L-798

ВЫВОДЫ

В ходе исследования было оценено влияние новых азолопиримидиновых соединений на жизнеспособность культивируемых клеток злокачественных новообразований на примере ГБ, ОС и РМС человека. Анализ полученных данных позволил выявить соединения с высоким потенциалом, рекомендуемые к дальнейшему изучению на предмет механизма действия. К ним относятся соединения L-660 и L-798, обладающие избирательностью. Значения IC-50 по опухолевым клеткам для данных соединений находятся на минимальных уровнях, а нормальные клетки при этих концентрациях не понижают свою жизнеспособность. Предположительно, соединения L-646, L-764, L-766, L-664 отличаются от L-600 и L-798 механизмом действия.

В литературных источниках описано действие подобных соединений на фермент СК2-киназу [6], а также на ключевые сигнальные пути, активированные в опухолевых клетках, например, Wnt и PI3K/АКТ. Но, в любом случае, объяснить избирательность наиболее перспективных препаратов на данном этапе не представляется возможным, поэтому требуется более детальное исследование молекул в будущем.

Соединения, которые показали оптимальный эффект, в дальнейшем будут исследоваться на предмет механизма действия.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42B.325/23).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Наволокин Н. А. Патоморфоз и механизмы гибели опухолевых клеток в культурах и перевитых опухолях под влиянием флавоноидсодержащих экстрактов – Саратов : ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. – 2020. – 230 с.;
2. Ismail, N. S. Pyrazolo [3,4-d] pyrimidine based scaffold derivatives targeting kinases as anticancer agents / N. S. Ismail, E. Ali, D. A. Ibrahim [et al.] // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 20–30.
3. Fedotov, V. V. Benzimidazoazapurines: Design, Synthesis, and Photo-physical Study / V. V. Fedotov, E. N. Ulomsky, N. P. Belskaya [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86, № 12. – P. 8319–8332.
4. Lyapustin, D. N. Three-Component Coupling of Aromatic Aldehydes, 1-Morpholino-2-nitroalkenes, and 3-Aminoazoles via Boron Trifluoride Etherate Catalysis: Reaction Pathway and Features of the Formation of Intermediates / D. N. Lyapustin, E. N. Ulomsky, T. O. Zanakhov, V. L. Rusinov // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84, № 23. – P. 15267–15275.
5. Dose-response analysis using R / C. Ritz, F. Baty, J. C. Streibig [et al.] // *PloS one*. – 2015. – T. 10, № 12. – С. e0146021.
6. Potent and selective CK2 kinase inhibitors with effects on Wnt pathway signaling in vivo / J. E. Dowling, M. Alimzhanov, L. Bao [et al.] // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 7, № 3. – С. 300-305.

Сведения об авторах

М.Д. Тохтуева* – инженер-исследователь лаборатории ПБКиГТ НОиИЦ ХФТ ХТИ УрФУ

В.В. Мелехин – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лаборатории ПБКиГТ

Д.Н. Ляпустин – младший научный сотрудник проблемной лаборатории физиологически активных веществ, ассистент НОиИЦ ХФТ ХТИ УрФУ

С.К. Котовская – кандидат химических наук, старший научный сотрудник проблемной лаборатории физиологически активных веществ, заведующий лабораторией стандартизации химико-фармацевтических субстанций, ведущий научный сотрудник лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий ХТИ УрФУ

О.Г. Макеев – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

M.D. Tokhtueva* – Research Engineer of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies of the Scientific, Educational and Innovation Center of the Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technology, UrFU

V.V. Melekhin – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies

D.N. Lyapustin – Junior researcher of the Problem Laboratory of Physiologically active Substances, assistant, Institute of Chemical Technology, UrFU

S.K. Kotovskaya – Candidate of Sciences (Chemical), senior researcher of the problem laboratory of Physiologically active Substances, Head of the Laboratory of Standardization of Chemical and Pharmaceutical Substances, leading researcher of

the Laboratory of Advanced Materials, Green Methods and Biotechnologies, Institute of Chemical Technology, UrFU

O.G. Makeev – Doctor of Sciences (Medical), Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

lezhneva@icloud.com

УДК 612.111.7

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В ИНФЕКЦИОННОМ ГОСПИТАЛЕ С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ COVID-19

Кристина Викторовна Потапова¹, Ульяна Ринатовна Хасанова¹, Алексей Игоревич Капралов^{1,2}, Елена Игоревна Зерчанинова¹

¹Кафедра нормальной физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ООО «Медицинские технологии»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 стала одной из ведущих проблем современного общества. Было описано, что некоторые гематологические параметры связаны с инфекцией и тяжестью COVID-19. Клиническая значимость заключается в необходимости объективной оценки влияния вируса COVID-19 на форменный состав крови. **Цель исследования** - оценить динамику изменений анализа крови при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и обобщить решающую роль некоторых гематологических параметров в течении заболевания. **Материал и методы.** Был проведен ретроспективный, описательный, одномоментный, наблюдательный анализ. В исследование были включены 200 пациентов (106 женщины и 94 мужчин). Для описания данных использовались медиана, доверительный интервал, стандартное отклонение; для проверки достоверности различия показателей – критерий Фишера при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Пирсона. Достоверно значимые различия принимаются на уровне $p < 0,05$. **Результаты.** У пациентов с новой коронавирусной инфекцией были выявлены общие гематологические нарушения: тромбоциты, гемоглобин и лимфоциты заметно снижены при поступлении, а эритроциты, гранулоциты повышены, что связано с тяжестью заболевания и клиническим исходом. Также была выявлена связь между возрастом пациента с форменными элементами крови. **Выводы.** Данное исследование дает адекватную оценку лабораторных показателей при поступлении и выписке пациентов с COVID-19, может быть полезным для диагностики, коррекции дальнейшего лечения и предотвращения осложнений. **Ключевые слова:** COVID-19, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты.