

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81

УДК: 615.015:616-006-08

Для цитирования: Лопатина К.А., Крылова С.Г., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Кулагина Д.А., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Сысолятин С.В. Новый анальгетик на основе гексаазаизовюрцитана: возможность использования в онкологической практике. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81.
For citation: Lopatina K.A., Krylova S.G., Safonova E.A., Zueva E.P., Kulagina D.A., Churin A.A., Fomina T.I., Sysolyatin S.V. A new analgesic agent based on hexaazaisowurztan: feasibility of using in managing patients with cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81.

НОВЫЙ АНАЛЬГЕТИК НА ОСНОВЕ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.А. Лопатина¹, С.Г. Крылова¹, Е.А. Сафонова¹, Е.П. Зуева¹, Д.А. Кулагина²,
А.А. Чуринов¹, Т.И. Фомина¹, С.В. Сысолятин²

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3. E-mail: k.lopatina@pharmso.ru¹
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук», г. Бийск, Россия²
Россия, 659322, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1²

Аннотация

Цель исследования – изучение гастротоксического и ulcerогенного эффектов длительного курсового введения недавно синтезированного соединения из ряда гексаазаизовюрцитана (тиовюрцин) крысам, а также оценка его влияния на перевиваемую опухоль у мышей. **Материал и методы.** Мышам перевивали карциному легких Льюиса, назначали тиовюрцин длительным курсом совместно с циклофосфаном. В терминальной стадии развития опухоли измеряли массу первичного узла, количество и площадь метастазов в легких мышей. После 90-дневного введения тиовюрцина изучали гистологические срезы желудка. **Результаты.** Тиовюрцин в терапевтических дозировках 50 и 100 мг/кг курсом 19 дней потенцировал действие циклофосфана в отношении торможения диссеминации опухоли и оказывал прямое противоопухолевое действие у мышей с карциномой легких Льюиса. Тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг курсом 90 дней у крыс не вызывал ulcerогенного действия. **Заключение.** Отсутствие стимулирующего влияния на опухолевый рост в экспериментах на животных и интактность в отношении слизистой оболочки желудка при хроническом назначении тиовюрцина позволяют рекомендовать данный инновационный анальгетик для клинического изучения в качестве средства сопутствующей анальгезии у онкобольных на разных этапах.

Ключевые слова: анальгезия, опухоль, тиовюрцин, гексаазаизовюрцитан, карцинома легких Льюиса.

A NEW ANALGESIC AGENT BASED ON HEXAAZAISOWURZITAN: FEASIBILITY OF USING IN MANAGING PATIENTS WITH CANCER

K.A. Lopatina¹, S.G. Krylova¹, E.A. Safonova¹, E.P. Zueva¹, D.A. Kulagina²,
A.A. Churin¹, T.I. Fomina¹, S.V. Sysolyatin²

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
3, Lenina ave., 634028, Tomsk, Russia. E-mail: k.lopatina@pharmso.ru¹
Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences²
1, Socialisticheskaya str., 1659322, Biysk, Russia²

Abstract

Purpose: to study gastrototoxic and ulcerogenic effects of a long-term administration of a newly synthesized compound from the hexaazaisowurzitan (thiowurtzine) series in rats, as well as to assess its effect on the transplantable tumor in mice. **Material and Methods.** Lewis lung carcinoma was transplanted into mice, and thiowurtzine was prescribed for a long course together with cyclophosphamide. In the terminal stage of tumor development the mass of the primary node, the number and area of metastases in the lungs of mice were measured. Histological sections of the stomach were studied in rats after a 90-day administration of thiowurtzine. **Results.** Thiowurtzine at therapeutic dosages of 50 and 100 mg/kg for a course of 19 days potentiated the effect of cyclophosphamide to inhibit tumor dissemination and exerted a direct antitumor effect in mice with Lewis lung carcinoma. A dose of 1000 mg/kg for 90 days did not cause ulcerogenic action of thiowurtzine. **Conclusion.** The absence of a stimulating effect on tumor growth in animal experiments and intactness in relation to the gastric mucosa during chronic administration of thiowurtzine allow us to recommend this innovative analgesic for clinical study as a concomitant analgesia in cancer patients.

Key words: analgesia, tumor, thiowurtzine, hexaazaisowurzitan, Lewis lung carcinoma.

Введение

В России около 2 млн пациентов живут с диагнозом «злокачественная опухоль» 5 лет и более. Значительное число из них испытывают боль разной интенсивности – от слабой до нестерпимой. Боль возникает, с одной стороны, в результате прорастания опухоли и сдавления опухолевыми массами прилежащих тканей, которые чувствительны к механическим воздействиям, либо периферических и центральных структур нервной системы, а с другой стороны, опухоль сама выделяет множество алгогенов. Важно, что боль при онкологическом заболевании не имеет биологической целесообразности, она не выполняет защитной функции. Напротив, длительно существующая боль способствует формированию извращенного патологического восприятия болевых импульсов, что ведет к нарушениям функций органов и систем в организме больного. Кроме того, и само противоопухолевое лечение может становиться причиной боли. В онкологии боль проявляется в виде хронического болевого синдрома, с которым связано развитие депрессивных расстройств, суицидальных намерений и действий, страха и агрессивных реакций [1, 2]. Мультиmodalный подход к анальгезии предполагает одновременное назначение препаратов, обладающих различными механизмами воздействия. Первую линию препаратов анальгетиков в онкопрактике представляют ненаркотические анальгетики, которые дают удовлетворительный уровень обезболивания, однако имеют ряд ограничений, особенно в отношении приема длительными курсами. Нестероидные анальгетики в той или иной степени выраженности обладают токсическим влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [3]. Наркотические анальгетики обладают мощным эффектом против болей средней и высокой интенсивности, однако оборот таких средств ограничен ввиду развития на фоне их применения физиологической и психической зависи-

мости. Проблема обезболивания у онкологических пациентов существует в том числе и по причине сложностей с правилами адекватного определения показаний и назначения опиоидов [4].

Актуальной задачей современной фармакологии остается поиск новых средств анальгезии у онкологических больных на разных этапах лечения. В ИПХЭТ СО РАН синтезированы молекулы – перспективные кандидаты на анальгетическое средство на основе нового фармакофора – производных гексаазазисовурцитана 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (тиовюрцин). На модели острой висцеральной боли «уксусные корчи» и в тесте термического раздражения «горячая пластина» тиовюрцин проявлял выраженную анальгетическую активность [5, 6].

Целью исследования явилось изучение ulcerогенного эффекта длительного курсового введения тиовюрцина крысам, а также оценка его влияния на рост, метастазирование перевиваемой карциномы легких Льюиса и эффективность цитостатической терапии у мышей.

Материал и методы

Исследование выполнено на половозрелых крысах обоих полов стока SD (массой 200–360 г, 10–12 нед) и мышах-самках линии C57Bl/6 (массой 22–28 г, 7–8 нед). Животные аутобредные, конвенциональные, 1 категории, получены из отдела экспериментального биомоделирования НИИ ФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИ ФирМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол IACUC) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; Приказу МЗ РФ № 199н, от 1.08.2016.

Тиовюрцин – полиазотистое полициклическое соединение каркасного строения 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-

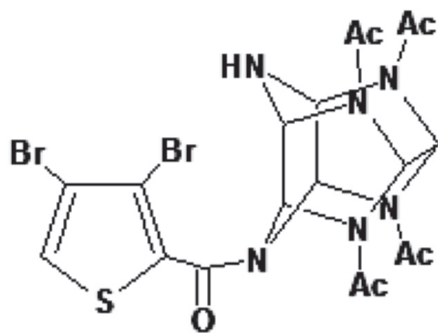


Рис. 1. Химическая формула тиовюрцина
Fig. 1. Chemical formula of thioiwurtzine

тетраацетил2,4,6,8,10,12гексааза-тетрацикло-[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан – бесцветный кристаллический продукт с содержанием основного вещества 99,0 % и единичной примеси не более 0,2 %, синтезирован и предоставлен для исследования ИПХЭТ СО РАН (рис. 1). Для лечения животных порошок растворяли в воде очищенной с добавлением Твин 80.

Хроническая гастротоксичность

В «хроническом» эксперименте каждой крысе внутрижелудочно вводили тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг на протяжении 90 дней. Контрольные животные получали растворитель (вода + Твин 80) в эквивалентном объеме. Первая группа животных (5 самок и 5 самцов) подвергнута эвтаназии через 45 дней введения, вторая (5 самок и 5 самцов) – через 90 дней, остальные (5 самок и 5 самцов) – через 30 дней после отмены препарата.

Коллекция органов для гистологического анализа производилась сразу после некропсии животных. У каждого вскрытого животного взяты образцы ткани желудка и зафиксированы в 10 % нейтральном забуференном формалине. Фиксированные ткани обезжировали, пропитывали парафином и заливали в парафиновые блоки; с помощью микротомы изготавливали тонкие серийные (не более 5 мкм) срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили исследование срезов с помощью световой микроскопии с оценкой и описанием состояния исследуемых тканей [7].

Влияние тиовюрцина на рост и метастазирование опухоли

Трансплантацию карциномы легких Льюиса проводили гомогенатом опухолевой ткани в стерильном физиологическом растворе внутримышечно по 5×10^6 опухолевых клеток в объеме 0,1 мл. Проведено 2 серии экспериментов. В 1-й серии тиовюрцин назначался в дозе 100 мг/кг в режиме монотерапии со 2 по 21-е сут развития опухоли ежедневно внутрижелудочно через зонд, а также в сочетании с циклофосфаном (ОАО «Биохимик», г. Саранск, Россия), который вводили в дозе 125 мг/кг внутривенно однократно на 11-е сут развития опухоли. Во 2-й серии тиовюрцин мышам

вводили в дозах 50 и 100 мг/кг в режиме монотерапии со 2 по 21-е сут развития опухоли ежедневно внутрижелудочно через зонд. Контрольные животные получали растворитель (вода + Твин 80) в эквивалентном объеме. По окончании экспериментов у мышей определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и площадь метастазов в легких, вычисляли процент торможения роста опухоли и частоту метастазирования [7]. Эвтаназия животных производилась в соответствии с требованиями GLP, своевременно по окончании экспериментов с использованием CO_2 -наркоза.

Для представления вариабельности данных по каждому из показателей были рассчитаны элементы описательной статистики – средние арифметические значения и стандартные ошибки среднего. Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

В 1-й серии экспериментов на мышах с перивитой карциномой легких Льюис было показано, что тиовюрцин в дозе 100 мг/кг при курсовом назначении со 2 по 21-е сут развития опухоли приводил к снижению площади метастатического поражения в 3,2 раза, не изменяя количества метастазов в легких по сравнению с контрольными показателями. Масса опухоли после лечения тиовюрцином достоверно снижалась относительно контроля, торможение роста опухоли при этом составило 24 % (табл. 1). Если тиовюрцин назначали совместно с циклофосфаном, то наблюдалось потенцирование антиметастатического действия цитостатика: количество метастазов в группе животных, получавших циклофосфаном в сочетании с тиовюрцином, достоверно уменьшалось – в 12,8 ($p \leq 0,01$) раза относительно группы «Циклофосфан».

Подтверждение ингибирующего влияния тиовюрцина на развитие метастатического процесса получено во 2-й серии экспериментов при его введении в дозах 100 и 50 мг/кг (терапевтические дозы на моделях анальгезии). Тиовюрцин в дозе 50 мг/кг снижал количество и площадь метастазов у мышей в 2,3 и 1,7 раза соответственно по сравнению с контролем. Тиовюрцин в дозе 100 мг/кг также тормозил метастазирование у животных с опухолью: количество метастазов в этой группе животных уменьшалось относительно контроля в 1,6 раза. Массы первичной опухоли у животных в сравниваемых группах не имели значимых различий (табл. 2).

Обязательным этапом разработки анальгетиков является изучение сопутствующих и нежелательных явлений. Местнораздражающее действие препарата изучено при исследовании желудка крыс, получавших препарат в дозе, десятикратно

Таблица 1/Table 1

Влияние тиовюрцина на развитие карциномы легких Льюис у мышей в дозе 100 мг/кг и эффективность циклофосфана

The effect of thiowurtzine 100 mg/kg on the development of Lewis lung carcinoma in C57Bl/6 mice and the effectiveness of cyclophosphamide

Группа животных/ Group of animals	Масса опухоли, г/ Tumor mass (g)	Количество метастазов/ Number of metastases	Площадь метастазов, мм ² / Size of metastases (mm ²)
1. Контроль (n=10)/Control (n=10)	3,30 ± 0,91	17,40 ± 6,10	13,07 ± 13,68
2. Циклофосфан (n=11)/ Cyclophosphamide (n=11)	1,63 ± 0,90 p ₁₋₂ ≤ 0,01	2,55 ± 2,46 p ₁₋₂ ≤ 0,01	0,15 ± 0,32
3. Тиовюрцин 100 мг/кг (n=11)/ Thiowurtzine 100 mg/kg (n=11)	2,52 ± 1,02 p ₁₋₃ ≤ 0,05	11,45 ± 8,70	4,03 ± 3,23 p ₁₋₃ ≤ 0,05
4. Тиовюрцин 100 мг/кг + ЦФ (n=10)/ Thiowurtzine 100 mg/kg + CF (n=10)	1,03 ± 0,58	0,20 ± 0,63 p ₂₋₄ ≤ 0,01	0,20 ± 0,00

Примечание: ЦФ – циклофосфан, перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.

Note: CF – cyclophosphamide, number of compared groups is given before the p-value.

Таблица 2/Table 2

Влияние тиовюрцина на развитие карциномы легких Льюис у мышей C57Bl/6 в дозе 50 и 100 мг/кг
The effect of thiowurtzine 50 & 100 mg/kg on the development of Lewis lung carcinoma in C57Bl/6 mice

Группа животных/ Group of animals	Масса опухоли, г/ Tumor mass (g)	Количество метастазов/ Number of metastases	Площадь метастазов, мм ² / Size of metastases (mm ²)
1. Контроль (n=9)/Control (n=9)	7,13 ± 0,96	45,33 ± 17,24	60,96 ± 22,21
2. Тиовюрцин 50 мг/кг (n=10)/ Thiowurtzine 50 mg/kg (n=10)	7,16 ± 0,86	19,9 ± 10,27 p ₁₋₂ ≤ 0,01	36,07 ± 20,21 p ₁₋₂ ≤ 0,05
3. Тиовюрцин 100 мг/кг (n=9)/ Thiowurtzine 100 mg/kg (n=9)	7,25 ± 0,64	29,00 ± 10,9 p ₁₋₃ ≤ 0,01	40,77 ± 24,75

Примечание: перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.

Note: number of compared groups is given before the p-value.

превышающей терапевтическую – 1000 мг/кг в течение 90 дней. Макроскопический осмотр слизистой оболочки желудка на вскрытии не выявил явлений гиперемии и нарушения целостности слизистой оболочки. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов желудка, окрашенных гематоксилином и эозином, обнаружено, что кровеносные сосуды слизистой и подслизистой оболочек не расширены, не полнокровны, покровно-ямочный эпителий сохраняет целостность; фундальные и пилорические железы не изменены; главные, обкладочные и слизистые клетки имеют обычное строение. Отсутствие ulcerогенного действия тиовюрцина в эксперименте является его значимым преимуществом среди анальгетиков неопиоидной природы.

Одним из современных подходов к лечению боли различной этиологии является использование высокоселективных агентов, способных специфично блокировать рецепторы, которые непосредственно воспринимают болевые стимулы и/или медиаторы воспаления. Некоторые вещества одновременно действуют на несколько биомолекул, связанных с анальгетическим эффектом, а также на другие фармакологически актуальные мишени. Обезболивающее действие тиовюрцина реализуется на различных уровнях проведения

и модуляции ноцицептивной активности с вовлечением системы супрасегментарных и периферических нейрофизиологических механизмов благодаря полимодальному действию [6], что позволяет прогнозировать его перспективность в качестве средства, купирующего боли средней и высокой интенсивности различного генеза, в том числе и при онкопатологии.

Заключение

Тиовюрцин в терапевтическом интервале доз 50 и 100 мг/кг курсом 19 дней потенцировал действие циклофосфана в отношении торможения диссеминации экспериментальной опухоли и оказывал прямое противоопухолевое действие у мышей с карциномой легких Льюиса. Тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг курсом 90 дней у крыс не вызывал ulcerогенного действия. Авторы считают, что отсутствие стимулирующего влияния на опухолевый рост в экспериментах на животных, интактность в отношении слизистой оболочки желудка при хроническом назначении и мультимодальность анальгетического действия тиовюрцина позволяют рекомендовать данный инновационный препарат для клинического изучения в качестве средства анальгезии у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Абузарова Г.Р.* Боль в онкологии: грани проблемы. Медицинский совет. 2018; 19: 97–100. [*Abuzarova G.R.* Cancer pain: facets of a problem. Medical Council. 2018; 19: 97–100. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.

2. *Паравина Е.В.* Обезболивающие препараты в онкологии. Справочник поликлинического врача. 2014; 10: 53–56. [*Paravina E.V.* Pain medications in oncology. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–56. (in Russian)].

3. *Пахомова И.Г., Кучмин А.Н., Павлова Е.Ю.* Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности. Русский медицинский журнал. 2017; 21: 1537–1542. [*Pakhomova I.G., Kuchmin A.N., Pavlova E.Yu.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain: consensus of efficacy and safety. Russian Medical Journal. 017; 21: 1537–1542. (in Russian)].

4. *Каминская И.А., Тюренков И.Н.* Административно-организационные аспекты функционирования системы доступности наркотических и психотропных лекарственных препаратов для нуждающихся в них больных. Фармация и фармакология. 2016; 6(4): 72–83. [*Kaminskaya I.A., Tyurenkov I.N.* Administrative and organizational aspects of functioning of the system of availability narcotic and psychotropic medicinal preparations for patients who need them. Pharmacy & Pharmacology. 2016; 6(4): 72–83. (in Russian)]. doi: 10.19163/2307-9266-2016-72-83

5. *Жданов В.В., Дыгай А.М., Лопатина К.С., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Малихин В.В., Сысолятин С.В., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Калашников А.И., Рыбалкина О.Ю., Ворожцов А.Б., Жуков А.С.* 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазат етрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в качестве аналгетического средства

и способ его получения. Патент №2565766 РФ, МПК C07D 487/22, A61P 29/00 № 2014146024/04; Заявл.17.11.2014. Оpubл. 20.10.2015, Бюл. № 29. [*Zhdanov V.V., Dygay A.M., Lopatina K.S., Zueva E.P., Razina T.G., Malykhin V.V., Sysolyatin S.V., Amosova E.N., Krylova S.G., Kalashnikov A.I., Rybalkina O.Yu., Vorozhtsov A.B., Zhukov A.S.* 4-(3,4-dibromothiophene carbonyl)-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane as analgesic agent and method for production thereof. Patent № 2565766 of the Russian Federation, IPC C07D 487/22, A61P 29/00 № 2014146024/04; Declared 17 Nov 2014. Publ. 10.20.2015, Bull. No 29. (in Russian)].

6. *Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Зуева Е.П., Суслов Н.И., Амосова Е.Н., Разина Т.Г., Лопатина К.А., Рыбалкина О.Ю., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Сысолятин С.В., Кулагина Д.А., Жданов В.В.* Анальгетическая активность производных гексаазаизоворцитана. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 10(166): 451–456. [*Krylova S.G., Povetieva T.N., Zueva E.P., Suslov N.I., Amosova E.N., Razina T.G., Lopatina K.A., Rybalkina O.Yu., Nesterova Yu.V., Afanasyeva O.G., Kiseleva E.A., Sysolyatin S.V., Kulagina D.A., Zhdanov V.V.* Analgesic activity of hexaazaisowurtzitan derivatives. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018; 10(166): 451–456. (in Russian)].

7. *Хабриев Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с. [*Khabriev R.U.* Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian)].

8. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М., 1990. 352 с. [*Lakin G.F.* Biometry. Moscow, 1990. 352 p. (in Russian)].

Поступила/Received 12.02.2019
Принята в печать/Accepted 27.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лопатина Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7720-8149. AuthorID (РИНЦ): 708941. Researcher ID (WOS): N-4500-2015. ORCID: 0000-0003-4445-4859.

Крылова Светлана Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6314-452. AuthorID (РИНЦ): 142191. Researcher ID (WOS): C-8023-2017. ORCID: 0000-0003-0249-1395.

Сафонова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8142-6889. AuthorID (РИНЦ): 770694. Researcher ID (WOS): P-3174-2015. ORCID: 0000-0002-0685-4192.

Зуева Елена Петровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1759-3504. AuthorID (РИНЦ): 142188. Researcher ID (WOS): C-6719-2017. ORCID: 0000-0002-6480-6770.

Кулагина Дарья Александровна, научный сотрудник лаборатории медицинской химии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Бийск, Россия). SPIN-код: 2632-9076. AuthorID (РИНЦ): 919625. Researcher ID (WOS): Q-2359-2017.

Чурин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8730-7188. AuthorID (РИНЦ): 115822. Researcher ID (WOS): J-3206-2017. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

Фомина Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код 8589-8253. Researcher ID (WOS): J-3824-2017. AuthorID (РИНЦ): 159998. ORCID: 0000-0002-9863-9464.

Сысолятин Сергей Викторович, доктор химических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией медицинской химии, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Бийск, Россия). SPIN-код: 7568-5566. AuthorID (РИНЦ): 180624. ORCID: 0000-0002-1405-171X. Researcher ID (WOS): H-9688-2014.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лопатина Ксения Александровна: разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи.

Крылова Светлана Геннадьевна: сбор и интерпретация данных, написание рукописи, критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Сафонова Елена Андреевна: статистическая обработка данных.

Зуева Елена Петровна: составление черновика рукописи, критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Кулагина Дарья Александровна: статистическая обработка данных.

Чурин Алексей Александрович: сбор и интерпретация данных.

Фомина Татьяна Ивановна: сбор и интерпретация данных.

Сысолятин Сергей Викторович: критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме № 0550-2019-0013 «Поиск и разработка лекарственных средств природного и синтетического происхождения, в том числе на основе геномных, постгеномных, био- и нанотехнологий» при финансовой поддержке ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», госконтракт от 15 августа 2017 г. № 14.N08.11.0179 «Доклинические исследования лекарственного средства на основе производных гексаазазисовюрцитана для терапии болевого синдрома различной этиологии».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Lopatina, PhD, Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-4500-2015. ORCID: 0000-0003-4445-4859.

Svetlana G. Krylova, DSc, Principal Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8023-2017. ORCID: 0000-0003-0249-1395.

Elena A. Safonova, PhD, Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-3174-2015. ORCID: 0000-0002-0685-4192.

Elena P. Zueva, Professor, Head of Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-6719-2017. ORCID: 0000-0002-6480-6770.

Daria A. Kulagina, Researcher, Medical Chemistry Department, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Biysk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-2359-2017.

Alexey A. Churin, DSc, Head of Drug Toxicology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3206-2017. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

Tatiana I. Fomina, PhD, Senior Researcher, Drug Toxicology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3824-2017. ORCID: 0000-0002-9863-9464.

Sergey V. Sysolyatin, DSc, Director of Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Biysk, Russia). ORCID: 0000-0002-1405-171X. Researcher ID (WOS): H-9688-2014.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ksenia A. Lopatina: study conception and design, writing of the manuscript.

Svetlana G. Krylova: data collection and interpretation, writing of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Elena A. Safonova: data analysis.

Elena P. Zueva: drafting of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Daria A. Kulagina: data analysis.

Alexey A. Churin: data collection and interpretation.

Tatiana I. Fomina: data collection and interpretation.

Sergey V. Sysolyatin: critical revision for important intellectual content.

Funding

The study was carried out within the framework of the State Assignment № 0550-2019-0013 «Search and development of medicines of natural and synthetic origin, including those on the basis of genomic, postgenomic, bio- and nanotechnologies» with financial support from the Federal Target Program «Development of the pharmaceutical and medical industries of the Russian Federation» for the period until 2020 and beyond», state contract of August 15, 2017 No. 14.N08.11.0179 «Preclinical studies of a medicinal product based on hexaazaisowurtzitane derivatives for the treatment of pain of various etiologies».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.