

Влияние дипептидного миметика 4-й петли NGF ГК-1 на рост опухоли и метастазирование эпидермоидной карциномы лёгкого Lewis у самцов мышей линии C57BL/6

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Поварнина П. Ю., Тарасюк А. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. В статье представлены результаты изучения противоопухолевого и антиметастатического действия дипептидного миметика фактора роста нервов амида N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина ГК-1 в сравнении с гемцитабином. Двукратное введение противоопухолевого препарата гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг привело к значимому торможению роста опухоли (ТРО) на 7-, 9-, 15- и 21-е сутки развития опухоли, ТРО составило 60–61 %. Курсовое введение ГК-1 в дозе 10 мг/кг со 2-го по 15-й дни развития опухоли на 15-е сутки вызвало достоверное торможение роста опухоли, ТРО — 57,8 %. У гемцитабина индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) был равен 75,8 %. У животных-опухоленосителей, которым вводили ГК-1 в дозе 10 мг/кг или 30 мг/кг ИИМ составил, соответственно, 44,9 и 47,7 %. Таким образом, ГК-1 в использованном диапазоне доз проявил антиметастатическую активность.

Ключевые слова: индекс ингибирования метастазирования; торможение роста опухоли; дипептидный миметик; ГК-1; NGF; гемцитабин

Для цитирования:

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Поварнина П. Ю., Тарасюк А. В. Влияние дипептидного миметика 4-й петли NGF ГК-1 на рост опухоли и метастазирование эпидермоидной карциномы лёгкого Lewis у самцов мышей линии C57BL/6. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(1):45–50. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-45-50>

Поступила: 21 февраля 2023 г. **Принята:** 25 февраля 2023 г. **Опубликована:** 24 марта 2023 г.

Effect of GK-1 NGF Loop 4 Dipeptide Mimetic on tumor growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in experiment on male C57BL/6 mice

Kovalenko LP, Zhurikov RV, Povarnina PYu, Tarasiuk AV

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. Article describes results of study of antitumor and antimetastatic action of dipeptide mimetic of the nerve growth factor amide N-monosuccinyl-L-glutanyl-L-lysine (compound GK-1) in comparison with gemcitabine. Two injections of gemcitabine in total dose of 100 mg/kg resulted in significant tumor growth inhibition by 60–61% on 7th, 9th and 15th days of tumor development. Course administration of GK-1 in doses of 10 mg/kg from 2nd to 15th day of tumor development resulted in significant tumor growth inhibition by 57,8 %. Metastasis inhibition index (MI) of gemcitabine was 75,8 %. MI of GK-1 in doses of 10 mg/kg or 30 mg/kg was 44,9 % and 47,7 % accordingly. It was shown that GK-1 in studied range of doses exerts antimetastatic activity.

Keywords: metastasis inhibition index; tumor growth inhibition; dipeptide mimetic; GK-1; NGF; gemcitabine

For citations:

Kovalenko LP, Zhurikov RV, Povarnina PYu, Tarasiuk AV. Effect of GK-1 NGF Loop 4 Dipeptide Mimetic on tumor growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in experiment on male C57BL/6 mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(1):45–50. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-45-50>

Received: February 21, 2023. **Accepted:** February 25, 2023. **Published:** March 24, 2023.

Введение / Introduction

Показана негативная роль NGF в патогенезе онкологических заболеваний, таких как рак лёгкого, поджелудочной железы, рак груди, толстого и тонкого кишечника, предстательной железы [1–3]. Два типа рецепторов нейротрофинов, p75NTR и Trks (TrkA, TrkB, TrkC), были обнаружены не только в нейронах, но и в клетках опухолей, включая глиобластому, нейробластому, миелому, опухоли молочной железы, лёгких, опухоли желудочно-кишечного тракта [1, 3, 4]. При заболеваниях раком активация Trks нейротрофинами стимулирует клеточную пролиферацию и метастазирование [3], а также разрастание нервов в микроокружении опухоли, которые, в свою очередь, экспрессируют нейротрансмиттеры, способствующие ангиогенезу, инвазии и метастазированию клеток опухолей [4].

Предполагается, что для лечения онкологических заболеваний перспективна разработка антагонистов нейротрофиновых тирозинкиназных Trk рецепторов в качестве потенциальных лекарственных средств [4]. Идёт поиск наиболее активных антагонистов Trks, проведены исследования как *in vitro*, так и *in vivo* на мышах на предмет их воздействия на раковые клетки. Было показано, что ряд соединений защищают животных от опухолеобразования, предотвращая пролиферацию клеток и индуцируя апоптоз. В дальнейшем рассматривается применение анти-Trk препаратов в сочетании с классическими противоопухолевыми средствами, для усиления их эффективности и подведения резистентности [3].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в отделе химии был создан мономерный дипептидный миметик 4-й петли фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) амид N-моносукцинил-L-

глутамил-L-лизина (ГК-1) (Середенин С. Б., Гудашева Т. А. Патент RU 2410392 С2), который обладает свойствами антагониста TrkA рецепторов. В экспериментах *in vitro* ГК-1 угнетал фосфорилирование TrkA, снижал жизнеспособность нейронов, подвергнутых окислительному стрессу, и препятствовал нейротрофическим эффектам NGF [5, 6].

Целью настоящей работы было изучение противоопухолевой и антиметастатической активности соединения ГК-1 в сравнении с противоопухолевым препаратом гемцитабином.

Материалы и методы / Materials and methods

Дипептид ГК-1 был синтезирован в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как описано [4]; т.пл. 216 °С (с разложением), $[\alpha]_{25D}^{20} -37,0^\circ$ (с 0.1; вода). $C_{15}H_{26}N_4O_7$.

Спектр 1H -ЯМР (DMCO- d_6 – CF_3COOD): 1.33 (2 H, м, $C^{\gamma}H_2$ Lys), 1.54 (2 H, м, $C^{\delta}H_2$ Lys), 1.50 и 1.72 (2 H, два м, $C^{\beta}H_2$ Lys), 1.74 и 1.92 (2 H, два м, $C^{\beta}H_2$ Glu), 2.29 (2 H, т, $C^{\gamma}H_2$ Glu), 2.44 (4 H, м, $HOOCCH_2CH_2CO-$), 2.78 (2 H, м, $C^{\epsilon}H_2$ Lys), 4.18 (1 H, м, $C^{\alpha}H$ Lys), 4.23 (1 H, м, $C^{\alpha}H$ Glu), 7.08 и 7.30 (2 H, 2 с, NH_2 амид), 7.72 (3 H, м, NH_3^+ Lys), 7.88 (1 H, д, NH Lys), 8.17 (1 H, д, NH Glu). $HOOC(CH_2)_2CO-$ и $-COOH$ Glu обмениваются с HDO.

Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности ГК-1 было проведено на экспериментальной модели эпидермоидной карциномы лёгкого Lewis (LLC), полученной из банка клеточных культур НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей Научного медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина. Взвесь опухолевых клеток LLC (50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на мышь) перевивали 40 самцам мышей линии C57Bl/6 подкожно в область подмышечной впадины. Максимальная прививочная доза составляла не менее 5×10^6 клеток/мышь. День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считался нулевым днём развития опухоли. В настоящей работе в качестве позитивного контроля был выбран гемцитабин (2'-дезоксидифторцитидин монохлорид), который вошёл в первую линию противоопухолевой терапии и успешно применяется в клинической практике при лечении многих видов злокачественных новообразований, в частности немелкоклеточного рака лёгких [7]. Лиофилизат гемцитабина растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида и вводили внутривенно (в/б) в дозе 50 мг/кг на 2-й день и 9-й день развития опухоли. Суммарная доза в 100 мг/кг гемцитабина является субтерапевтической, её выбрали с целью лимитирования токсического действия. Животным опытных 3-й и 4-й групп вводили ГК-1 со 2-го по 15-й день развития опухоли в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг.

В экспериментальных группах было по 10 животных:

1) группа активного контроля с LLC: животные, не получавшие лекарственную терапию; 10 животным с LLC 14 дней в/б вводили 0,2 мл дистиллированной воды;

2) группа животных, которым вводили в/б гемцитабин двукратно на 2-й и 9-й дни развития опухоли (суммарная доза 100 мг/кг);

3) группа животных с LLC, которым вводили в/б в течение 14 дней ГК-1 в дозе 10 мг/кг;

4) группа животных с LLC, которым вводили в/б в течение 14 дней ГК-1 в дозе 30 мг/кг.

Были изучены следующие параметры: ингибирование роста опухоли по объёму, средняя продолжительность жизни (СПЖ), индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) по сравнению с активным контролем. Противоопухолевый эффект регистрировали на 7-, 9-, 16-е, а также на 21-е сутки развития опухоли (7-е сутки после окончания 2-недельного введения ГК-1). Расчёт объёма опухоли проводили после измерения трех её размеров по формуле: $V = A \times B \times C$ на 7-, 9-, 16-е, а также на 21-е сутки развития LLC. Измерение объёма опухоли проводили инженерным микрометром. Торможение роста опухоли (ТРО, %) вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО \%} = [(V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}}] \times 100 \%,$$

где $V_{\text{контроля}}$ — средний объём опухолей в группе активного контроля, (мм^3);

$V_{\text{опыта}}$ — средний объём опухолей в опытной группе, (мм^3).

Согласно методическим рекомендациям, критерии противоопухолевой активности препарата должны учитываться через 7 дней после окончания его введения и ТРО должно быть не менее 70 % [8].

Метастазы в 4 долях правого и одной доли левого лёгкого мышей выявляли под лупой с 8-кратным увеличением (Magnifer Lamp 8608 E-D XВ с кольцевой люминесцентной подсветкой). При оценке интенсивности метастазирования использовали следующие показатели: частоту метастазирования LLC вычисляли в процентах (по отношению числа животных с метастазами к общему числу животных в группе); подсчитывали среднее количество метастазов у одного животного в группе; величину различия метастазирования опухоли между активным контролем и опытными группами оценивали по индексу ингибирования метастазирования. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) определялся по формуле:

$$\text{ИИМ} = (A_k \times B_k) - (A \times B) / A_k \times B_k \times 100 \%,$$

где A_k , A — частота метастазирования в лёгких у мышей контрольной группы и опытной;

B_k , B — среднее число метастазов в лёгких в контрольной и опытной группах.

Степень метастатического поражения лёгких в зависимости от количества и размера метастазов, согласно методическим рекомендациям [9], оценивали по следующим критериям: к лёгкой степени метаста-

тического поражения относится (ЛСП): 0) отсутствие у ряда животных-опухоленосителей метастазов в лёгких; 1) количество метастазов меньше 10 с диаметров не больше 1 мм; 2) количество метастазов от 10 до 30 с диаметром 1 мм.

К высокой степени метастатического поражения относится (ВСП): 3) количество больше 30 метастазов различных размеров, однако отсутствуют сливные; 4) тяжёлое поражение лёгочной ткани, менее 100 штук, однако отсутствуют сливные метастазы; 5) массивное поражение лёгких, более 100 метастазов, наличие сплошных опухолевых узлов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения была определена с применением критерия Шапиро–Уилка. Все регистрируемые характеристики животных представлены в таблицах в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) либо медианы и квартилей $Me (Q1 \div Q3)$. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования с нормальным распределением в исследуемой популяции проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи *t*-критерия Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для сравнения показателей использовались непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценку гомогенности дисперсий проводили по тесту Левена. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Майера, для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости использовался *F*-критерий Кокса. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты представлены в табл. 1–4 и рисунке.

Согласно данным, представленным в табл. 1, введение противоопухолевого препарата гемцитабина привело к значимому торможению роста опухоли на всех сроках регистрации. Например, на 21-е сутки после окончания введения препарата ТРО составило 60 %. Курсовое введение ГК-1 не приводило к значимому торможению роста опухоли (ТРО) ни на одном сроке наблюдения, кроме 15 суток после введения ГК-1 в дозе 10 мг/кг, ТРО составило 57,8 %.

В табл. 2 представлены данные оценки антиметастатической активности ГК-1.

У гемцитабина, используемого как препарат сравнения, ИИМ составил 75,8 %. У животных-опухоленосителей, которым вводили ГК-1 в дозе 10 мг/кг, ИИМ составил 44,9 %, а в дозе 30 мг/кг ИИМ составил 47,7 %. Таким образом, ГК-1 в использованном диапазоне доз проявил антиметастатическую активность.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие степень поражения лёгких в зависимости от количества и размера метастазов. В активном контроле животных с LLC наблюдали по 50 % животных с лёгкой и тяжёлой степенью метастазирования в лёгких. На фоне использования гемцитабина или ГК-1 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг не менее 90 % животных характеризовались лёгкой степенью поражения лёгких. Таким образом, ГК-1 продемонстрировал сходный с гемцитабином антиметастатический эффект.

Согласно данным, представленным в табл. 4 и на рисунке, курсовое введение ГК-1 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг и гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг не вызывает значимого увеличения средней продолжительности жизни и медианы выживаемости животных-опухоленосителей опытных групп по сравнению с активным контролем.

Заключение / Conclusion

Увеличение экспрессии, активация мутаций и перегруппировка слияний рецепторных тирозинкиназ (RTK) может привести к опухолеобразованию, различным формам воспаления и нейродегенеративным заболеваниям [10].

В данной работе было начато изучение противоопухолевого и антиметастатического действия дипептидного миметика фактора роста нервов амида *N*-моноукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина (соединения ГК-1), который обладает свойствами антагониста TrkA рецепторов. При подкожной прививке мышам максимального количества (5 млн) опухолевых клеток LLC, на 7-е сутки после окончания введения ГК-1 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг и гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг не достигнуто эффективного торможения роста опухоли, которое, согласно методическим рекомендациям [8], должно быть не менее 70 %.

Согласно методическим указаниям [9], при изучении антиметастатических свойств соединения, обладающие антиметастатической активностью, должны эффективно ингибировать процесс спонтанного метастазирования перевиваемых опухолей при подкожной или внутримышечной их перевивке в присутствии первичного опухолевого узла на 35–75 %. Этому условию удовлетворяют данные, демонстрирующие, что ИИМ ГК-1 находится на уровне 45–48 %, которые были получены при использовании практически максимальной дозы опухолевых клеток, равной 5×10^6 клеток/мышь, что позволяет надеяться на приращение эффекта ГК-1 при уменьшении прививочной дозы.

Таким образом, полученные данные подтверждают предположение о перспективах поиска соединений для терапии опухолей среди антагонистов TrkA и указывают на целесообразность дальнейшего изучения противоопухолевых и антиметастатических свойств дипептидного миметика фактора роста нервов амида *N*-моноукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизина соединения ГК-1.

Таблица 1

Влияние ГК-1 при 14-дневном внутрибрюшинном введении на рост LLC у мышей C57BL/6

Table 1

Effects of 14-day intraperitoneal administration of GK-1 on tumor growth in C57BL/6 mice with LLC

Группы n = 10	Изменение объёма опухоли LLC							
	7-е сутки развития		9-е сутки развития		15-е сутки развития		21-е сутки развития	
	V _{LLC} мм ³	ТРО %						
Активный контроль, LLC	288,6±43,3	—	565,6±37,8	—	2208,7±478,9	—	3649,5±588,4	—
ГК-1, 10 мг/кг, в/б	189,6 ±34,3	34,4	428,3±65,4	24,4	931,9 ±205,0*	557,8	2535,3±433,1	30,5
ГК-1, 30 мг/кг, в/б	239,7±45,2	17,0	352,8±58,3	37,7	1629,6±296,5	226,2	3423,1±547,5	6,2
Гемцитабин, 50 мг/кг, в/б, двукратно	110,6±14,6*	60,5	268,9±32,2*	52,5	867,3±212,7*	660,8	1457,6±240*	60,0

Примечания: n — число животных в группе; * — p < 0,05 по критерию Тьюки.
Notes: n — number of animals in groups; * — p < 0,05 statistically significant difference in comparison to control group, Tukey's test.

Таблица 2

Влияние ГК-1 при 14-дневном внутрибрюшинном введении на развитие процессов метастазирования у мышей C57BL/6 с LLC

Table 2

Effect of 14-day intraperitoneal administration of GK-1 on metastasis in experiment on C56BL/6 mice with LLC

Группы n = 10	Параметры метастазирования на 21 сутки развития LLC		
	Число животных с метастазами	Количество метастазов на 1 мышь (M±m)	ИИМ, %
Активный контроль, LLC	100	32,5±2,9	—
ГК-1, 10 мг/кг, в/б	100	19,6±2,6*	44,9
ГК-1, 30 мг/кг, в/б	100	17,0±1,2*	47,7
Гемцитабин, 50 мг/кг, в/б, двукратно	90	9,0±1,5*	75,8

Примечания: n — число животных в группе; * — p < 0,05 по критерию Тьюки.
Notes: n — number of animals in groups; * — p < 0,05 statistically significant difference in comparison to control group, Tukey's test.

Таблица 3

Влияние ГК-1 при 14-дневном внутрибрюшинном введении на тяжесть метастатического поражения мышей C57BL/6 с LLC

Table 3

Effect of 14-day intraperitoneal administration of GK-1 on severity of metastatic disease in experiment on C56BL/6 mice

Группа n = 10	Степень поражения лёгких метастазами (%)						
	Число животных с метастазами (в %)	ЛСП			ВСП		
		0	1	2	3	4	5
Контроль, LLC	100	—	—	50	40	10	—
ГК-1, 10 мг/кг*	100	—	20	70	10	—	—
	—	—	p < 0,05		p < 0,05		
ГК-1, 30 мг/кг*	100	—	—	100	—	—	—
	—	—	p < 0,05		p < 0,05		
Гемцитабин, 50 мг/кг, в/б, двукратно	90	10	40	50	—	—	—
	p < 0,01	—	p < 0,01		p < 0,01		

Примечания: n — число животных в группе; p < 0,01 по сравнению с контрольной группой по тесту Манна–Уитни; ЛСП — лёгкая степень метастатического поражения; ВСП — высокая степень метастатического поражения.
Notes: n — number of animals in groups; * — p < 0,05 statistically significant difference in comparison to control group, Mann–Whitney test; ЛСП — LCP — low colonization potential; ВСП — HCP — high colonization potential.

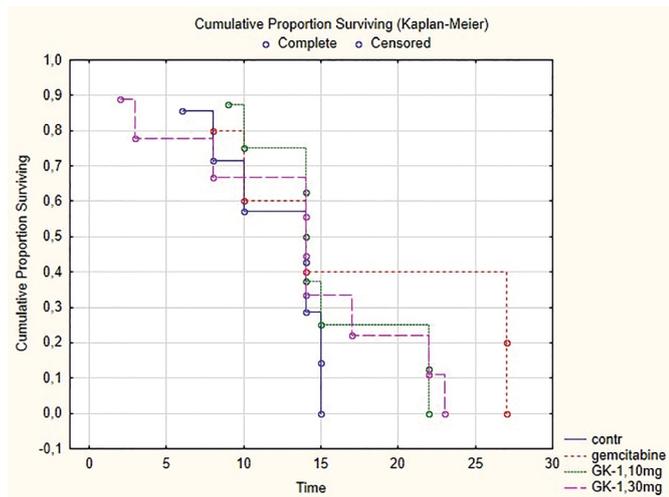


Рис. Влияние ГК-1 при 14-дневном внутрибрюшинном введении на продолжительность жизни мышей C57BL/6 с LLC

Fig. Effect of 14-day intraperitoneal administration of GK-1 on survival rate of C57BL/6 mice with LLC

Таблица 4

Оценка средней продолжительности жизни после курсового введения ГК-1 и гемцитабина мышам C57BL/6 с LLC

Table 4

Median lifespan of C57BL/6 mice with LLC after 14-day intraperitoneal administration of GK-1 and gemcitabine

Группы <i>n</i> = 10	СПЖ, дни	Медиана выживаемости
Контроль LLC	11,7±3,7	14
LLC + ГК-1 10 мг/кг	15,0±4,8	14
LLC + ГК-1 30 мг/кг	13,0±7,4	14
LLC + гемцитабин 50 мг/кг, дважды	17,2±9,2	14

Примечание: *n* — число животных в группе
Notes: *n* — number of animals in groups

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Коваленко Лариса Петровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kovalenko.larisa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

SPIN код: 5185-4250

д. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Kovalenko Larisa P.

Corresponding author

e-mail: kovalenko.larisa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

SPIN code: 5185-4250

Dr. Sci. (Biology), leading researcher of department of drug toxicology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Журиков Руслан Владимирович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

SPIN-код: 6648-1794

м. н. с. отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Zhurikov Ruslan V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

SPIN code: 6648-1794

Junior researcher of department of drug toxicology, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Поварнина Полина Юрьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>

SPIN-код: 5498-6724

к. б. н., с. н. с. отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Povarnina Polina Yu.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>

SPIN code: 5498-6724

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior researcher of the Department of Chemistry of Medicines, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Тарасюк Алексей Валерьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>

SPIN-код: 9670-2415

с. н. с. отдела химии лекарственных средств

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Tarasiuk Aleksey V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9750-4157>

SPIN code: 9670-2415

Senior researcher of the Department of Chemistry of Medicines, FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Demir IE, Tieftrunk E, Schorn S, Friess H, Ceyhan GO. Nerve growth factor & TrkA as novel therapeutic targets in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Aug;1866(1):37–50. DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.05.003.

2. Liu P, Li S, Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 24;22(17):9112. DOI: 10.3390/ijms22179112.

3. Meldolesi J. Neurotrophin Trk Receptors: New Targets for Cancer Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;174:67–79. DOI: 10.1007/112_2017_6.

4. Griffin N, Faulkner S, Jobling P, Hondermarck H. Targeting neurotrophin signaling in cancer: The renaissance. *Pharmacol Res*. 2018 Sep;135:12–17. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.019.

5. Тарасюк А.В., Шульга Н.В., Сазонова Н.М. и др. Синтез и биологическая активность мономерного дипептидного миметика 4-й петли фактора роста нервов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(7):23–29. [Tarasiuk AV, Shul'ga NV, Sazonova NM, et al. Synthesis and biological activity of the ngf 4th loop monomeric dipeptide mimetic. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2019;53(7):23–29. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-7-23-29.

6. Gudasheva TA, Antipova TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Dokl Biochem Biophys*. 2010 Sep-Oct;434:262–265. DOI: 10.1134/S160767291005011X.

7. Гуторов С.Л., Семенов Н.Н., Личиницер М.Р. Роль гемцитабина (гемзара) в терапии неоперабельного немелкоклеточного рака легкого. *Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН*. 1999;10(2):37–41. [Gutorov SL, Semenov NN, Lichinitser MR. Gemcytabine (Gemsar) in therapy for

inoperable non-small cell lung cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 1999;10(2):37–41. (In Russ).].

8. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К; 2012. С. 642–656. [Treschalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK et al. Methodical recommendations for the pre-clinical study of the antitumor activity of drugs. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. / ed by AN Mironov. Moscow: Grif i K; 2012. P. 642–656. (In Russ).].

9. Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина; 2005. С. 674–682. [Zueva EP, Kozlov AM, Gerasimova GK. Metodicheskie ukazaniya po doklinicheskomu izucheniyu sredstv, obladayushih sposobnostyu ingibirovat process metastazirovaniya i povishat effektivnost citostaticheskoy terapii zlokachestvennih opuholey. Rukovodstvo po experimentalnomu doklinicheskomu izucheniyu novih farmakologicheskikh veschestv / ed by RU Khabriev. M.: Medicina; 2005. P. 674–682. (In Russ).].

10. Narayanan R, Yepuru M, Coss CC, et al. Discovery and preclinical characterization of novel small molecule TRK and ROS1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer and inflammation. *PLoS One*. 2013 Dec 26;8(12):e83380. DOI: 10.1371/journal.pone.0083380.