

**АННОТИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ  
О РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ  
НА ЭТАПЕ № 1**

«Приготовление подготовительных материалов. Противоопухолевые  
исследования»

**Соглашение № 8651 от 11 сентября 2012 г.**

**Тема:** «Эффективные, синтетически и технологически доступные соединения с фрагментом О-О для лечения рака с новым механизмом противоопухолевого действия. Синтез, изучение противоопухолевых свойств, выяснение молекулярного и клеточного механизма цитотоксичности»

**Исполнитель:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**Ключевые слова:** органический синтез, наноматериалы, нанотехнологии, катализ, атом-экономичные реакции, наноразмерные катализаторы

**1. Цель проекта**

Обеспечение развития устойчивого и эффективного взаимодействия с российскими учеными, работающими за рубежом (Франция и страны Евросоюза), закрепление их в российской науке и образовании, использование их опыта, навыков и знаний для развития отечественной системы науки, образования и высоких технологий.

Комплексное исследование, включающее в себя: поиск эффективных, синтетически и технологически доступных соединений с фрагментом О-О для лечения рака, обладающих новым и нестандартным для противоопухолевых средств механизмом действия. Синтез, изучение противоопухолевых свойств различных соединений, выяснение молекулярного и клеточного механизма цитотоксичности.

Цель первого этапа НИР – приготовление подготовительных материалов. Противоопухолевые исследования.

**2. Основные результаты проекта**

2.1 на первом этапе выполнения проекта:

- Обоснованы направления исследований противоопухолевой активности соединений с фрагментом О-О.
- Разработаны программы и методики получения катализаторов для синтеза соединений с фрагментом О-О.
- Разработана лабораторная методика по нанесению фосфорномолибденовой кислоты на силикагель с использованием этанола согласно программе и методике.

- Разработана лабораторная методика по нанесению фосфорномолибденовой кислоты на силикагель использованием ацетонитрила согласно программе и методике.
- Разработана лабораторная методика по нанесению фосфорномолибденовой кислоты на силикагель использованием ацетона согласно программе и методике.
- Разработана лабораторная методика по нанесению перхлората меди на силикагель использованием этанола согласно программе и методике.
- Разработана лабораторная методика по нанесению перхлората меди на силикагель использованием ацетонитрила согласно программе и методике.
- Разработана лабораторная методика по нанесению перхлората меди на силикагель использованием ацетона согласно программе и методике.
- Синтезирован силикагель с нанесенной с использованием ацетонитрила фосфорномолибденовой кислотой.
- Синтезирован силикагель с нанесенной с использованием ацетона фосфорномолибденовой кислотой.
- Синтезирован силикагель с нанесенной с использованием этанола фосфорномолибденовой кислотой.
- Синтезирован силикагель с нанесенным с использованием этанола перхлоратом меди.
- Синтезирован силикагель с нанесенным с использованием ацетона перхлоратом меди.
- Исследованы соединения с фрагментом O-O на культуры клеток рака простаты линии PC3.
- Исследованы соединений с фрагментом O-O на культуры клеток рака простаты линии DU145.
- Синтезирован силикагель с нанесенным с использованием ацетонитрила перхлоратом меди.
- Подведены итоги этапа НИР.

2.2 Научная новизна проекта заключается в том, что предлагаемая в проекте тематика связана не с подходами профилактики рака (применение антиоксидантов), а с решением более сложной задачи – лечения рака, получением и изучением соединений, пероксидов, с новым для противоопухолевых средств – прооксидантным механизмом действия.

2.3 На основе предварительных результатов испытаний циклических пероксидов, полученных в рамках настоящего проекта, на противоопухолевую активность можно говорить о том, что результаты работы находятся как минимум на уровне с аналогичными работами мирового уровня.

### **3. Назначение и область применения результатов проекта а) в науке и производстве**

Получение веществ с противоопухолевой и антипаразитарной активностью.

Области применения:

- медицина;
- фармацевтика;
- ветеринария;
- развитие методологии органического синтеза;

Получение фундаментальных знаний о механизме действия нового класса противоопухолевых соединений.

Результаты могут быть востребованы и востребованы в настоящее время крупными и средними зарубежными химическими и химико-фармацевтическими компаниями (институтами) – производителями лекарственных средств и полупродуктов для синтеза лекарственных средств.

Результаты НИР будут внедрены в образовательный процесс для студентов РХТУ им. Д.И. Менделеева и ММА им. И.М. Сеченова.

### **б) образовательном процессе**

План внедрения результатов научно-исследовательской работы (проекта) в образовательный процесс

Ответственный исполнитель проекта д.х.н. Терентьев А.О. является заведующим филиалом кафедры органической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета в ИОХ РАН и заведующим филиалом кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ РХТУ им. Д.И. Менделеева в ИОХ РАН. Со студентами этих ВУЗов регулярно проводятся учебные коллоквиумы и семинары по химии пероксидов и их применению в промышленности и медицине.

На основе результатов этих коллоквиумов и семинаров разрабатывается, не имеющий аналогов, курс лекций по пероксидам и реакциям окисления.

#### **Не раскрыто:**

*3.1. Описание областей применения полученных результатов (области науки и техники; отрасли промышленности и социальной сферы, в которых могут или уже используются полученные результаты или созданная на их основе инновационная продукция).*

Области применения:

- медицина и фармацевтика; На протяжении последних 20 лет, изучение органических пероксидов тесно связано с разработками новых лекарственных препаратов, поскольку было обнаружено, что некоторые из этих соединений показали высокую противомаларийную и противоопухолевую активность. Главной проблемой в лечении онкологических заболеваний является короткий жизненный цикл раковой

клетки, в результате чего за короткий период времени вырабатывается резистентность к применяемым лекарственным средствам, а следовательно, снижается селективность препарата и на здоровые клетки организма оказывается большая токсическая нагрузка. В связи с этим, крайне важно направить исследования по разработке противораковых препаратов в область изучения механизмов прерывания жизненного цикла раковой клетки, а именно, изучения механизмов апоптоза и способов воздействия на этот процесс. По данным испытаний, проведенных в Нантском университете под руководством Д. О. Левицкого, соединения с фрагментом О-О показывают высокую противоопухолевую активность. Существуют предварительные данные, согласно которым, механизм противоракового действия испытанных соединений связан с влиянием их на жизненный цикл раковой клетки. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят создать соединения – действующие вещества для противораковых препаратов – для которых, априори, не возникнет проблема резистентности, что позволит избежать рецидивов в лечении рака. Детальное изучение противораковой активности соединений с фрагментом О-О, обладающих новым механизмом действия, позволит решать острую проблему онкологических заболеваний целенаправленно и эффективно.

- ветеринария;

- развитие методологии органического синтеза;

*3.2.1. Описание направлений практического внедрения полученных результатов или перспектив их использования.*

Полученные результаты имеют непосредственное применение в медицине и фармацевтике, а именно в области лечения онкологических заболеваний.

*3.2.2. Оценка или прогноз влияния полученных результатов на развитие научно-технических и технологических направлений; на разработку новых технических решений; на изменение структуры производства и потребления товаров и услуг в соответствующих секторах рынка и социальной сферы.*

Развитие в нашей стране медицинской химии органических пероксидов, обладающих новым механизмом противораковой активности, позволит повысить уровень развития фармацевтических наук, а также приблизиться к созданию отечественных противораковых препаратов.

*3.2.3. Описание ожидаемых социально-экономических и др. эффектов от использования товаров и услуг, созданных на основе полученных результатов (повышение производительности труда, снижение материало- и энергоёмкости производства, уменьшение отрицательного техногенного воздействия на окружающую среду, снижение риска смертности, повышение качества жизни и т.п.).*

Товары и услуги, созданные на основе результатов исследований соединения с фрагментом О-О для лечения рака с новым механизмом противоопухолевого действия, позволят снизить риск смертности среди онкологических больных и повысить качество жизни людей из группы риска раковых заболеваний, а именно – людей преклонного возраста, людей с генетической предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, людей, занятых во вредных областях промышленности.

3.2.4. *Описание существующих или возможных форм коммерциализации полученных результатов: организация производства продукции и/или оказание услуг, в том числе с образованием нового юридического лица или без него; заключение лицензионных договоров, заключение договоров уступки прав на РИД. Либо указывается: «Коммерциализация проектом не предусмотрена».*

Коммерциализация проектом не предусмотрена.

3.2.5. *Описание видов новой и усовершенствованной продукции (услуги), которые могут быть созданы или уже созданы на основе полученных результатов интеллектуальной деятельности (РИД); указание предполагаемых или фактических рынков сбыта.*

Исследования соединений с фрагментом О-О для лечения рака с новым механизмом противоопухолевого действия позволят:

- создать биологически активные вещества нового поколения;
- создать новые эффективные действующие вещества с широким спектром активности;
- создать на мировом фармацевтическом рынке принципиально новый более эффективный и доступный лекарственный препарат;
- снизить смертность;
- снизить себестоимость лечения за счет большей активности действующего вещества и снижения себестоимости его получения.

#### **4. Перспективы развития исследований**

1) *Информация о том, насколько участие в ФЦП способствовало формированию новых исследовательских партнерств. Участвует ли научный коллектив в проектах по 7-й рамочной Программе Евросоюза (с указанием названия проектов и перечня партнеров по ним).*

В настоящее время идет формирование коллектива, предположительно Россия-Франция-Израиль-Швейцария, который будет подавать заявку на участие в четырехстороннем международном проекте по созданию биоцидов на основе органических пероксидов.

2) *Краткая информация о проектах научного коллектива по аналогичной тематике.*

Под руководством Prof. Jennifer Keiser из Швейцарского института тропической медицины и общественного здоровья (Swiss Tropical and Public Health Institute), Швейцария, г. Базель разработаны теоретические основы антипаразитарного действия органических пероксидов на основе ди- и трикарбонильных соединений и проанализирована вероятность наличия антипаразитарной активности пероксидов на основе которых разработана программа проведения экспериментальных исследований по синтезу органических пероксидов на основе ди- и трикарбонильных соединений с целью получения соединений с антипаразитарными свойствами.

3) *Информация о том, сотрудничество с какими странами и исследовательскими центрами может способствовать наибольшей отдаче для развития в России технологий в области исследования, а также для выхода российской продукции на региональные и глобальные рынки.*

Наиболее перспективно сотрудничество с США, Германией, Великобританией, Францией и Китаем, которые активно работают в области получения противоопухолевых средств.

**5. Опыт закрепления молодых исследователей – участников проекта (1 этапа проекта) в области науки, образования и высоких технологий**

*Закреплены следующие специалисты:*

Платонов Максим Михайлович - 02.02.1992 года рождения, принят на работу на должность нс Исполнителя.

Ярёменко Иван Андреевич - 25.07. 1988 года рождения, зачислен в очную аспирантуру Исполнителя;

Крылов Игорь Борисович - 25.07. 1988 года рождения, зачислен в очную аспирантуру Исполнителя;

Симакова Александра Павловна - 25.07. 1988 года рождения, зачислена в очную аспирантуру Исполнителя;

Кокорекин Владимир Алексеевич - 25.07. 1988 года рождения, принят на работу на должность мнс Исполнителя.

Шарипов Михаил Юрьевич - 03.08.1989 года рождения, зачислен в очную аспирантуру Исполнителя;

Виль Вера Андреевна - 09.07.1990 года рождения, студент РХТУ;

Терентьев Александр Олегович - 14.03.1973 года рождения, принят на работу на должность в.н.с. Исполнителя;

Кох Наталья Алексеевна - 08.07.1986 года рождения, принята на работу на должность инженера Исполнителя;

Никишин Геннадий Иванович - 1929 года рождения, принят на работу на должность заведующего лабораторией Исполнителя.

Сыроешкин Михаил Александрович - 26.01.1985 года рождения, принят на работу на должность н.с. Исполнителя.

Кисленко Евгения Юрьевна - 12.02.1991 года рождения, студент РХТУ;

Подуруев Петр Алексеевич - 10.12.1991 года рождения, студент РХТУ.

**6. Вклад приглашенного руководителя в проект (1 этап проекта)**

ФИО	Левицкий Дмитрий Олегович
Страна проживания	Франция
Город проживания	Нант
Место работы за рубежом	Нантский университет (Université de Nantes)
Должность	Профессор
Ученая степень	Доктор биологических наук
Ученое звание	Профессор

<p>Вклад приглашенног о иностранного исследователя в качестве руководителя проекта</p>	<p><b>Руководство проектом приглашенным ученым Д.О. Левицким, Лауреатом государственной премии СССР</b> – одним из ведущих мировых специалистов по молекулярной биологии – позволяет разрабатывать, грамотно использовать и модифицировать предложенные методы получения веществ с необходимыми видами активности. Опыт Д.О. Левицкого помогает значительно сократить объем работы по направленному поиску активных соединений и грамотно спланировать стратегию синтеза.</p> <p>Широкий круг международных контактов и эрудиция Д.О. Левицкого в области молекулярной биологии дает возможность направленно, квалифицированно и на современном научном уровне совместно с зарубежными учеными (Швейцария, Великобритания, Израиль и, в перспективе, Китай) проводить исследования получаемых соединений на заданные виды активности, выполнять расчетные работы по теме «структура-активность», использовать потенциал ведущих мировых институтов для определения мишеней и установления механизма противоопухолевого действия пероксидов.</p> <p>Хорошее знание Д.О. Левицким международной ситуации по защите интеллектуальных прав, опыт международного патентования и сотрудничества позволяет с одной стороны активно взаимодействовать с иностранными учеными, с другой стороны сохранять ключевую информацию (например, особенности строения и методологию поиска структур) нераскрытой.</p> <p>Д.О. Левицкий будет непосредственно руководить работами в сентябре-октябре 2012 и 2013 года. На него возлагается планирование эксперимента, литературная работа, контакт с зарубежными исследователями, проведение семинаров по основам синтеза и поиска биологически активных веществ, молекулярных и клеточных основ теории терапии рака, оформление и представление части полученных результатов.</p> <p>Привлечение Д.О. Левицкого к руководству работами является уникальной возможностью направленного поиска противоопухолевых веществ с новым механизмом действия, исследования механизма их действия на недоступном в России оборудовании с применением современных методов исследования, которые пока только начинают появляться в России.</p> <p>Поскольку исследование носит комплексный</p>
--	--

	<p>характер и затрагивает различные сферы научной деятельности к работе над проектом Д.О. Левицкий привлек:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>А.В. Лебедева</b>, специалиста по фундаментальной медицине (Кардиологический центр, г. Москва)</li> <li>- <b>профессора В.М. Дембицкого</b> (Иерусалимский университет), специалиста по медицинской и фармацевтической химии</li> </ul> <p>- и, из университета г.Нант в исследованиях задействованы <b>Prof. F. Fleury</b> и <b>Dr. M. Takahashi</b>, специалисты в области канцерогенеза.</p> <p>Курс лекций, подготовленный Д.О. Левицким для студентов Нантского университета (специализация «биология-биохимия-здравоохранение») по тематике «МЛР: Множественная лекарственная резистентность опухолевых клеток» может быть прочитан в одном из ВУЗов Москвы. В данный курс включены разделы, связанные с описанием (1) молекулярных механизмов функционирования ABC-транспортёров (маркеров МЛР), (2) механизмов действия медикаментов, используемых в антираковой терапии (в том числе таксанов, винка-алкалоидов, адриамицина, фторурацила), (3) этиологии различных видов рака (рак простаты, молочной железы, поджелудочной железы, легких, а также множественной миеломы), (4) про- и антиапоптотических систем, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и репарацию ДНК. Данный курс основан исключительно на результатах, полученных за последние несколько лет и на современных теориях канцерогенеза.</p>
--	---

Вклад Д.О. Левицкого в работу состоит в руководстве коллективом в плане синтеза органических пероксидов направленного на получение противоопухолевых веществ, с пониманием основ действия этих веществ на клеточном уровне. Д.О. Левицкий помогает осуществлять взаимосвязь отечественных химиков с ведущими специалистами мира в области биологии раковых заболеваний.



## **Аннотация о семинаре.**

**Во время посещения Д.О. Левицким ИОХ РАН состоялся семинар по проблемам терапии раковых заболеваний, основное содержание которого представлено ниже.**

На семинаре обсуждалась роль предстоящего исследования для получения противоопухолевых соединений и план работы в рамках контекста известных научных представлений о раке.

Говорилось о том, что радиотерапия рака, а также некоторые виды химиотерапии основаны на селективном повреждении ДНК раковых клеток, опосредованном реактивными формами кислорода (РФК, ROS: Reactive Oxygen Species). РФК обычно представляются токсичными для живой клетки, однако их генерация является естественным и неизбежным процессом для аэробных организмов и их уровень строго регулируется соотношением про- и антиоксидантных внутриклеточных молекул и ферментов. В случае ослабления антиоксидантной защиты или резкого увеличения генерации свободных радикалов в нормальной клетке количество соматических мутаций может возрастать до критического уровня, так что системы, ответственные за репарацию ДНК (в частности Rad51, белок, отвечающий за гомологическую репарацию ДНК) или за регуляцию клеточного цикла (например, p51) оказываются неспособными обеспечивать целостность генома. В результате возрастает число трансформированных клеток, обладающих способностью к неограниченному делению.

### **Обсуждение существа работы над проектом.**

Предлагаемая в проекте тематика связана не с подходами профилактики рака (применение антиоксидантов), а с решением более сложной задачи – лечения рака, получением и изучением соединений, пероксидов, с новым для противоопухолевых средств – прооксидантным механизмом действия.

А ргіогі, свободные радикалы в равной степени токсичны для нормальной и для раковой ткани. Тем не менее, последняя гораздо более чувствительна к ионизирующей радиации и многочисленным классам антираковых медикаментов. Отчасти это объясняется снижением активности ДНК-репарирующих и антиапоптотических систем в неопластических тканях, однако основной фактор, делающий раковые клетки более чувствительными к агрессивному воздействию, в частности при резком увеличении уровня РФК, связан с их высокой пролиферативной активностью. Именно при вхождении в клеточный цикл ДНК оказывается наиболее уязвимой для РФК.

### **Основы действия анти-неопластических соединений.**

Большинство анти-неопластических соединений (антифолиаты, таксаны, винка-алкалоиды, нуклеотидные аналоги) не обладают способностью генерировать свободные радикалы. В то же время, для других высокоэффективных лекарств (таких как препараты на основе платины, антрациклины, большинство алкилирующих агентов) помимо вполне

специфического действия доказана способность оказывать побочное токсическое воздействие на опухолевую клетку посредством оксидативного стресса.

Согласно проведенному нами расширенному поиску, число природных высокоактивных соединений, обладающих специфическим прооксидантным действием и являющихся потенциальными антиопухолевыми агентами, крайне ограничено. Возможно, в природе синтез высокотоксичных пероксидов просто не может иметь место.



Директор ИОХ РАН

\_\_\_\_\_ 2012г.

М.П.

Руководитель работ

\_\_\_\_\_ Егоров М.П.

\_\_\_\_\_ Левицкий Д.О.