

УДК 615.277.3.015.35



Исследование токсикологических свойств и оптимальных терапевтических доз соединения T1084 с противоопухолевой активностью

А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова,
Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев,
О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

Получена 12.02.2026

После рецензирования 15.04.2026

Принята к печати 20.04.2026

Антиангиогенная терапия, несмотря на свою эффективность, ограничена системной токсичностью, развитием резистентности организма и высокой стоимостью лечения. В связи с этим разработка новых, более безопасных и эффективных антиангиогенных средств является актуальной задачей современной онкологии.

Цель. Оценка токсикологических характеристик и экспериментальное обоснование оптимального диапазона терапевтических доз NOS/PDK-ингибитора (соединение T1084) при энтеральном применении.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 118 мышах линии BALB/c и 79 гибридах F1 (CBA×C57BL/6j). Острую токсичность соединения T1084 изучали при однократном энтеральном введении. Кумулятивное действие оценивали по методу Лима при парентеральном введении. Оценка диапазона оптимальных противоопухолевых доз проводили на модели терапии солидной карциномы Эрлиха при субхроническом энтеральном введении соединения T1084 в дозах 200–400 мг/кг.

Результаты. Установлены параметры острой токсичности для соединения T1084 при энтеральном (внутрижелудочном) введении: LD_{10} — 2031 мг/кг, LD_{16} — 2100 мг/кг, LD_{50} — 2356 ± 15 мг/кг, LD_{84} — 2644 мг/кг. По данным токсикологических исследований соединение T1084 при энтеральном применении относится к III классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007–76 и V классу по ГОСТ 32419–2022 для ЕАЭС. Выявлено 5-кратное снижение токсичности T1084 при энтеральном применении по сравнению с парентеральным введением. Установлено отсутствие кумулятивных свойств у T1084, что позволяет применять это соединение продолжительными курсами. На модели терапии карциномы Эрлиха показан дозозависимый противоопухолевый эффект: при 200 мг/кг торможение роста опухоли (ТРО) составило 15–20%; при 300 мг/кг — 28–31%; при 400 мг/кг — 30–35%. Отсутствие значимых различий между дозами (300 и 400 мг/кг) при более благоприятной переносимости позволило выбрать дозу 300 мг/кг как оптимальную.

Заключение. Полученные данные обосновывают перспективность доклинической разработки пероральной лекарственной формы T1084 для длительной терапии в онкологии, в том числе в схемах адъювантного лечения.

Ключевые слова: противоопухолевые средства; производные изотиурония; острая токсичность; кумулятивное действие; оптимальные дозы

Список сокращений: ЗНО — злокачественные новообразования; NO — оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; DCA — дихлорацетат; PDK — киназы пируватдегидрогеназы; СКЭ — солидная карцинома Эрлиха; РШМ-5 — рак шейки матки; ТРО — торможение роста опухоли.

Для цитирования: А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова, Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев, О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов. Исследование токсикологических свойств и оптимальных терапевтических доз соединения T1084 с противоопухолевой активностью. *Фармация и фармакология*. 2026;14(2):189-200. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-189-200

© А.А. Шитова, М.В. Филимонова, О.В. Солдатова, Д.И. Филатова, Е.А. Просовская, А.О. Косаченко, К.А. Николаев, А.Ю. Горбачев, О.С. Измestьева, В.А. Рыбачук, А.С. Филимонов, 2026

For citation: A.A. Shitova, M.V. Filimonova, O.V. Soldatova, D.I. Filatova, E.A. Prosovskaya, A.O. Kosachenko, K.A. Nikolaev, A.Yu. Gorbachev, O.S. Izmezteva, V.A. Rybachuk, A.S. Filimonov. Investigation of toxicological properties and optimal therapeutic doses of compound T1084 with anti-tumor activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(2):189-200. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-2-189-200

Investigation of toxicological properties and optimal therapeutic doses of compound T1084 with anti-tumor activity

A.A. Shitova, M.V. Filimonova, O.V. Soldatova, D.I. Filatova,
E.A. Prosovskaya, A.O. Kosachenko, K.A. Nikolaev, A.Yu. Gorbachev,
O.S. Izmesteva, V.A. Rybachuk, A.S. Filimonov

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (MRRC) –
branch of the National Medical Research Center of Radiology,
10 Marshal Zhukov Str., Obninsk, Russia, 249031

E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

Received 12 Feb 2026

After peer review 15 Apr 2026

Accepted 20 Apr 2026

Antiangiogenic therapy, despite its effectiveness, is limited by systemic toxicity, the development of organism resistance, and high treatment costs. In this regard, the development of new, safer, and more effective antiangiogenic agents is a relevant task in modern oncology.

The aim. Assessment of toxicological characteristics and experimental substantiation of the optimal range of therapeutic doses of an NOS/PDK inhibitor (compound T1084) for enteral administration.

Materials and methods. The study was conducted on 118 BALB/c mice and 79 F1 hybrids (CBA×C57BL/6j). The acute toxicity of compound T1084 was studied following a single enteral administration. Cumulative effects were assessed using the Lim method with parenteral administration. The optimal range of anti-tumor doses was investigated on a model of Ehrlich's solid carcinoma therapy with subchronic enteral administration of compound T1084 at doses of 200–400 mg/kg.

Results. Parameters of acute toxicity for compound T1084 upon enteral (intra-gastric) administration were established: LD₁₀ — 2031 mg/kg, LD₁₆ — 2100 mg/kg, LD₅₀ — 2356±15 mg/kg, LD₈₄ — 2644 mg/kg. According to toxicological studies, compound T1084, when administered enterally, belongs to hazard class III (moderately hazardous substances) according to GOST 12.1.007–76 and class V according to GOST 32419–2022 for the EAEU. A 5-fold decrease in the toxicity of T1084 was revealed with enteral administration compared to parenteral administration. The absence of cumulative properties in T1084 was established, which allows for prolonged courses of this compound. On the Ehrlich's carcinoma therapy model, a dose-dependent anti-tumor effect was shown: at 200 mg/kg, tumor growth inhibition (TGI) was 15–20%; 300 mg/kg — 28–31%; 400 mg/kg — 30–35%. The absence of significant differences between doses (300 and 400 mg/kg) with more favorable tolerability allowed the selection of 300 mg/kg as the optimal dose.

Conclusion. The obtained data substantiate the promise of preclinical development of an oral dosage form of T1084 for long-term therapy in oncology, including in adjuvant treatment regimens.

Keywords: anti-tumor agents; isothiouonium derivatives; acute toxicity; cumulative effect; optimal doses

Abbreviations: MNs — malignant neoplasms; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; iNOS — inducible nitric oxide synthase; DCA — dichloroacetate; PDKs — pyruvate dehydrogenase kinases; ESC — Ehrlich's solid carcinoma; CC — cervical cancer; TGI — tumor growth inhibition.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации, являясь второй по частоте причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно официальным данным, в 2024 году впервые выявлены 698 693 случая ЗНО¹, при этом ежегодно число онкологических пациентов продолжает неуклонно расти. Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и совершенствовании методов лечения, проблема эффективной терапии многих распространённых и метастатических форм онкологических заболеваний

сохраняет свою актуальность. В современных схемах противоопухолевой терапии важная роль отводится антиангиогенным препаратам, механизм действия которых направлен на подавление васкуляризации опухолевой ткани [1, 2]. Однако клиническое применение этих препаратов ограничено рядом факторов, включая недостаточную терапевтическую эффективность, развитие системных побочных эффектов и высокую стоимость лечения [3, 4]. Кроме того, опухолевые клетки обладают способностью адаптироваться к условиям гипоксии, активируя альтернативные пути метаболизма и формируя резистентность к проводимой терапии [5]. Указанные обстоятельства определяют актуальность поиска и разработки новых антиангиогенных агентов с хорошей переносимостью и способностью преодолевать резистентность к терапии.

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с.

Открытие в 1980-1990-х годах роли оксида азота (NO) как универсальной сигнальной молекулы существенно расширило понимание механизмов опухолевого ангиогенеза [6, 7]. NO/eNOS-сигналинг играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе [8]. Под действием проангиогенных факторов (VEGF, bFGF и др.) в эндотелиальных клетках активируется экспрессия эндотелиальной NO синтазы (eNOS), что приводит к устойчивому повышению продукции NO. Образующийся NO выступает в качестве плейотропного медиатора, запуская каскад событий, необходимых для формирования новых сосудов. К ним относятся: расслабление гладкомышечных клеток сосудов (вазодилатация), повышение проницаемости сосудистой стенки за счет ремоделирования эндотелиальных контактов, а также стимуляция миграции и пролиферации эндотелиоцитов [9]. В совокупности эти процессы обеспечивают формирование функциональной сосудистой сети, питающей опухолевую ткань. Логичным следствием этих открытий стала стратегия фармакологического подавления ангиогенеза путем неспецифического ингибирования эндогенного синтеза NO химическими ингибиторами NOS. В лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба была показана антиангиогенная активность у ряда тиамидиновых ингибиторов NOS — N,S-замещённых производных изотиурония. В частности, в исследованиях показано, что конкурентные ингибиторы iNOS/eNOS из класса изотиурония при хроническом парентеральном введении в безопасных дозах (1/9–1/5 ЛД₁₆) подавляют рост и метастазирование солидных опухолей мышей [10]. Однако, как и в случае с фармакопейными антиангиогенными препаратами, длительное применение ингибиторов NOS сопровождается адаптацией неоплазий и развитием резистентности к терапии [11].

Значительное число современных исследований посвящено поиску путей преодоления гипоксической резистентности, возникающей при проведении антиангиогенной терапии. Одним из наиболее изученных агентов, используемых для этих целей, является структурный аналог пирувата дихлорацетат натрия (DCA) — единственный ингибитор киназы пируватдегидрогеназы, прошедший I и II фазу клинических испытаний [12, 13]. DCA реактивирует пируватдегидрогеназный комплекс, переключая метаболизм опухолевых клеток с аэробного гликолиза на окислительное фосфорилирование, что сопровождается накоплением активных форм кислорода до уровня, достаточного для развития токсического эффекта в опухолевой клетке [14].

Способность тиамидиновых ингибиторов NOS (слабые основания) к солеобразованию с сильными кислотами, в частности, с дихлоруксусной

кислотой открыла возможность для создания гибридных молекул. Реализацией этого сочетания стал синтез соединения T1084 (1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетат), в структуре которого объединены NOS- и PDK-ингибирующие фрагменты. В полученной молекуле ингибирование NOS способствует вазоконстрикторному эффекту и подавлению ангиогенеза [10], а блокада PDK нарушает метаболическую адаптацию опухолевых клеток к условиям гипоксии, индуцируя их апоптоз [15]. Благодаря такому бифункциональному действию соединение T1084 при парентеральном введении в безопасной дозе — 70,7 мг/кг (1/4 ЛД₁₀) — не только подавляет рост экспериментальных опухолей (карцинома Эрлиха, рак шейки матки (PШМ-5), меланома В-16), но и предотвращает развитие гипоксической резистентности неоплазий [16], а также усиливает противоопухолевые эффекты однократного и фракционированного γ -облучения [17].

Поскольку соединение T1084 продемонстрировало выраженную противоопухолевую активность при парентеральном введении (курс 1–2 недели), экстраполяция такой схемы на клиническое применение требует выбора пути и способа введения, оптимального для длительной терапии. Широкое использование пероральных лекарственных форм в стандартных адъювантных режимах (капецитабин при раке молочной железы, темозоломид при глиомах, ингибиторы тирозинкиназ при различных солидных опухолях и т.д.)^{2,3,4} подтверждает, что энтеральный путь является предпочтительным для продолжительного лечения. Пероральное применение обеспечивает возможность амбулаторной терапии, исключает необходимость инвазивных манипуляций, снижает риск инфекционных осложнений и уменьшает психологическую нагрузку на пациентов [18], что особенно важно при длительных курсах лечения в адъювантном режиме. В связи с этим доклинические исследования T1084 ориентированы на разработку пероральной лекарственной формы этого соединения.

ЦЕЛЬ. Исследовать токсикологические характеристики и экспериментально обосновать оптимальные противоопухолевые терапевтические дозы NOS/PDK-ингибитора T1084 при энтеральном применении.

² Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4

³ Клинические рекомендации «Глиобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/652>

⁴ Клинические рекомендации «Рак легкого». Министерство здравоохранения Российской Федерации. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_5

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемое соединение

Объект исследования — противоопухолевое бифункциональное средство на основе 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетат (соединение Т1084), которое было теоретически обосновано и синтезировано в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск). Структура соединений подтверждалась данными элементного анализа С, Н, N на анализаторе EA 1108 (Carlo Erba Instruments, Италия) и ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии на Фурье-спектрометре AVANCE AV 300 (Bruker, Германия). Чистоту Т1084 контролировали методами тонкослойной, высокоэффективной жидкостной, газовой хроматографии и температуре плавления [16]. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол-этанол-триэтиламин 9:1:0.1. Исследования методом ВЖЭХ проводили на Hitachi Chromaster HPLC System (Hitachi High-Tech Corp., США). Измерение температуры плавления проводили на автоматической нагревательной системе RTP-M (LOIP, Россия).

Лабораторные животные

Исследования выполнены на 118 самцах мышей линии Balb/c и 79 самках мышей F1 (СВАхС₅₇/Bl/6j) возрастом 3–4 месяца и массой тела 22–25 г. Лабораторные животные получены из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА и содержались в виварии МРНЦ им. А.Ф. Цыба в условиях, соответствующих санитарно-эпидемиологическим правилам содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев)⁵. Мыши содержались в клетках Т-3 со стерильной древесной подстилкой по 5–10 особей, имели свободный доступ к воде и стандартному полнорационному корму ПК-120-1 (ООО Лабораторкорм, Россия). Клетки располагались в комнате при температуре 18–20°C, влажности 40–70% и естественном освещении. В исследования были отобраны животные без признаков отклонений в состоянии здоровья. Все работы с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 1-Д-00041 от 20.10.2023). После завершения исследований опытные животные выводились из эксперимента в соответствии с биоэтическими нормами с использованием CO₂-эвтаназера (Aw-Tech, Россия).

⁵ СП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [Текст]: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51: введ. впервые: дата введ. 17.02.2015. – Москва: Роспотребнадзор, 2014. – 23 с.

Острая токсичность соединения Т1084 при энтеральном введении

Острую токсичность соединения Т1084 оценивали при однократном энтеральном (внутрижелудочном, в/ж) введении с использованием двухэтапного протокола. На первом этапе (ориентировочном) на 10 мышах линии Balb/c была определена ориентировочная ЛД₅₀ по методу Дейхмана и Лебланка⁶. На втором этапе (развернутом) 48 мышей линии Balb/c были разделены на 7 групп (по 6–12 особей), которые получали дозы выше и ниже ориентировочной ЛД₅₀ (в диапазоне доз 2000–3000 мг/кг). Соединение Т1084 вводили внутрижелудочно в виде 10% раствора, свежеприготовленного на воде для инъекций (ОАО Дальхимфарм, Россия). Для введения использовали стальные изогнутые желудочные зонды (ГК Виварий, Россия). Параметры острой токсичности (ЛД₁₀, ЛД₁₆, ЛД₅₀ и ЛД₈₄) рассчитывали с помощью пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона⁷. Наблюдение за животными осуществляли непрерывно в первые 4–6 часов после введения, а затем ежедневно в течение 14 суток. В эти сроки проводили визуальную оценку общего состояния животных по совокупности клинических признаков (поведение, аппетит, двигательная активность, состояние шерсти).

Кумулятивное действие соединения Т1084 при парентеральном введении

Кумулятивное действия Т1084 оценивали при парентеральном применении (внутрибрюшинном, в/б) соединения по методике Лима и соавт. в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований⁸. Метод основан на регистрации показателей летальности при поэтапном увеличении доз каждые четыре дня, начиная с 0,1 ЛД₅₀ до 0,75 ЛД₅₀. Дизайн исследования разработан на основе ранее установленных параметров острой токсичности Т1084 при однократном парентеральном введении мышам и представлен в таблице 1 [15]. В эксперименте 60 самцов мышей Balb/c распределяли на 6 групп (n=10) по числу исследуемых доз и временных точек. После каждого этапа введения одну из групп оставляли для учёта летальности, а оставшимся животным продолжали введения согласно схеме исследования (табл. 1). Соединение Т1084 вводили животным в/б в виде 0,4–2,5% растворов, приготовленных с применением воды для инъекций.

⁶ Deichmann W.B., LeBlanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals // J Ind Hyg Toxicol. – 1943. – Vol. 25. – P. 415–417.

⁷ Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J Pharmacol Exp Ther. – 1949. – Vol. 96, No. 2. – P. 99–113.

⁸ Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.

Точные токсикометрические показатели (LD_{10} , LD_{16} , LD_{50} и LD_{84}) рассчитывали с помощью пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона⁹. Коэффициент кумуляции (Кк) определяли, как отношение суммарной LD_{50} при многократном введении к LD_{50} при однократном введении.

Экспериментальная оценка диапазона оптимальных противоопухолевых доз соединения T1084

Экспериментальная оценка диапазона оптимальных доз T1084 проведена на модели терапии солидной карциномы Эрлиха (СКЭ) у 79 самок мышей F1 (СВАхС57Bl/6j). Опухоль трансплантировали подкожным введением в бедро $2,5 \times 10^6$ клеток в 0,2 мл среды 199 (Пан-Эко, Россия). На 7 сутки после трансплантации, когда опухолевые узлы достигли надежно измеряемых размеров (100–150 мм³), животных распределяли на 5 групп (контроль и 4 опытных) по 17–21 особи. С этого дня и по 21 сутки роста опухоли мышам опытных групп ежедневно в/ж вводили соединение T1084 в дозах 200–400 мг/кг (2–4% растворы), а животным контрольной группы ежедневно в/ж вводили 0,9% раствора натрия хлорида.

Противоопухолевый эффект оценивали морфометрически по динамике относительных объемов опухолей и торможению их роста в соответствии с методикой, описанной в работе [16]. Для экспериментальных данных были рассчитаны стандартные параметры вариационной статистики, а их значения приведены графически в виде $M \pm SD$. Уровень значимости межгрупповых различий оцениваемых показателей определяли непараметрическими критериями с использованием ANOVA теста Краскела-Уоллиса с апостериорным U-тестом Манна-Уитни по процедуре множественного сравнения Холма-Бонферрони. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистические расчеты выполнены с применением программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острая токсичность при энтеральном введении

В тесте острой токсичности установлено, что клиническая картина интоксикации при однократном внутрижелудочном введении соединения T1084 носила дозозависимый характер. В дозах 2000–2300 мг/кг интоксикация у животных была слабо выраженной и в первые минуты после введения проявлялась снижением двигательной

активности, нахождением в лежачем положении, слабой реакцией на внешние раздражители. При увеличении дозы до 2300–3000 мг/кг токсические эффекты имели более выраженный характер, и проявлялись в течение 10–20 мин после введения соединения в виде тахипноэ, дыхательной аритмии, атаксии, тремора и клонических судорог. Летальные исходы при токсических дозах регистрировались в первые 20–60 мин после введения соединения T1084. У выживших животных проявления интоксикации начинали регрессировать через 2 часа с полным исчезновением неврологической симптоматики к 4–5 часу наблюдения. В отдаленном периоде (24 часа и на протяжении последующих 14 суток) выжившие мыши по общему состоянию визуально не отличались от контрольной группы интактных животных, что, в целом, свидетельствовало об отсутствии остаточных токсических эффектов и восстановлении функций организма.

Данные по летальному действию соединения T1084 при однократном внутрижелудочном введении мышам линии BALB/c, полученные на двух этапах исследования, отражены в таблице 2.

Методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону установлены токсикометрические параметры T1084 при внутрижелудочном введении, которые представлены в таблице 3. LD_{50} исследуемого соединения составила 2356 ± 15 мг/кг, что соответствует III классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 (LD_{50} при введении в желудок — от 151 до 5000 мг/кг) и V классу по ГОСТ 32419-2022 для ЕАЭС ($2000 < LD_{50} < 5000$ мг/кг, в/ж).

Кумулятивное действие соединения T1084 при парентеральном введении

Исследование кумулятивного действия соединения T1084 позволило оценить возможность субхронического применения этого соединения. При длительном парентеральном введении T1084 в возрастающих дозах первые признаки интоксикации и случаи гибели животных были зарегистрированы на 15 день эксперимента после достижения суммарной дозы 1296,2 мг/кг. Суммарные дозы и показатели летальности представлены в таблице 4.

Параметры токсикометрии T1084, определённые методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону, представлены в таблице 5. Установлено, что LD_{50} при многократном парентеральном применении T1084 составила 2227 ± 15 мг/кг. Рассчитанные коэффициенты кумуляции значительно превышали единицу для всех уровней летальности, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств у мультитаргетного соединения T1084.

⁹ Litchfield J.T. Jr., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J Pharmacol Exp Ther. – 1949. – Vol. 96, No. 2. – P. 99–113.

**Таблица 1 — Схема изучения кумулятивных свойств
 мультитаргетного соединения T1084 на мышах линии BALB/c**

Группы, дни введения	Число животных В группе	Вводимые дозы		
		Оставленных для введения последующих доз	Доля от ЛД ₅₀	При парентеральном введении (мг/кг)
1–4	10	60	0,1	44,7
5–8	10	50	0,15	67,1
9–12	10	40	0,22	98,3
13–16	10	30	0,34	152,0
17–20	10	20	0,5	223,5
21–24	10	10	0,75	335,3

**Таблица 2 — Оценки токсичности соединения T1084
 при однократном энтеральном (в/ж) введении мышам линии Balb/c**

Дозы соединения T1084, мг/кг	Погибшие мыши/ число мышей в группе
Первый этап исследования (ориентировочный)	
2000	0/2
2300	1/2
2600	2/2
3000	2/2
3500	2/2
Второй этап исследования (развернутый)	
2000	0/6
2125	1/6
2375	4/8
2500	9/12
2750	7/8
3000	8/8

Примечание: увеличение выборки в области, близкой к ЛД₅₀, повышает точность расчёта токсикометрических параметров и снижает стандартную ошибку.

**Таблица 3 — Показатели острой токсичности соединения T1084
 при однократном энтеральном (в/ж) введении мышам линии Balb/c**

Соединение	ЛД ₁₀		ЛД ₁₆		ЛД ₅₀		ЛД ₈₄	
	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг	мг/кг	мМ/кг
T1084 в/ж	2031	6,40	2100	6,61	2356±15	7,40	2644	8,33

**Таблица 4 — Суммарные дозы и показатели смертности мышей-самцов линии BALB/c,
 получавших парентеральные инъекции соединения T1084**

Группы, дни введения	Испытуемые дозы, при введении в течение 4 дней		Планируемые максимальные суммарные дозы		Число погибших/ число в группе	Индивидуальные суммарные дозы, вызывавшие гибель	
	мг/кг	доля от ЛД ₅₀	мг/кг	доля от ЛД ₅₀		мг/кг	доля от ЛД ₅₀
1–4	44,7	0,10	178,8	0,4	0/10	–	–
5–8	67,1	0,15	447,0	1,0	0/10	–	–
9–12	98,34	0,22	840,6	1,88	0/10	–	–
13–16	152,0	0,34	1448,6	3,24	1/10	1296,2	2,90
17–20	223,5	0,50	2342,6	5,24	0/10	–	–
21–24	335,3	0,75	3683,8	8,24	5/10	2581,1	5,78
					7/10	2677,5	5,99
					10/10	3012,8	6,74

Таблица 5 — Показатели токсичности мультитаргетного соединения T1084 при длительном парентеральном введении мышам-самцам линии BALB/c в повышающихся дозах

Соединение	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄
T1084 в/б, однократно*	302	330	448±13	608
T1084 в/б, многократно	1410	1562	2227±15	3174
K _к	4,67	4,73	4,97 (3,77÷6,97)	5,22

Примечание: * параметры острой токсичности соединения T1084 при парентеральном применении, полученные ранее [16]; K_к — коэффициент кумуляции.

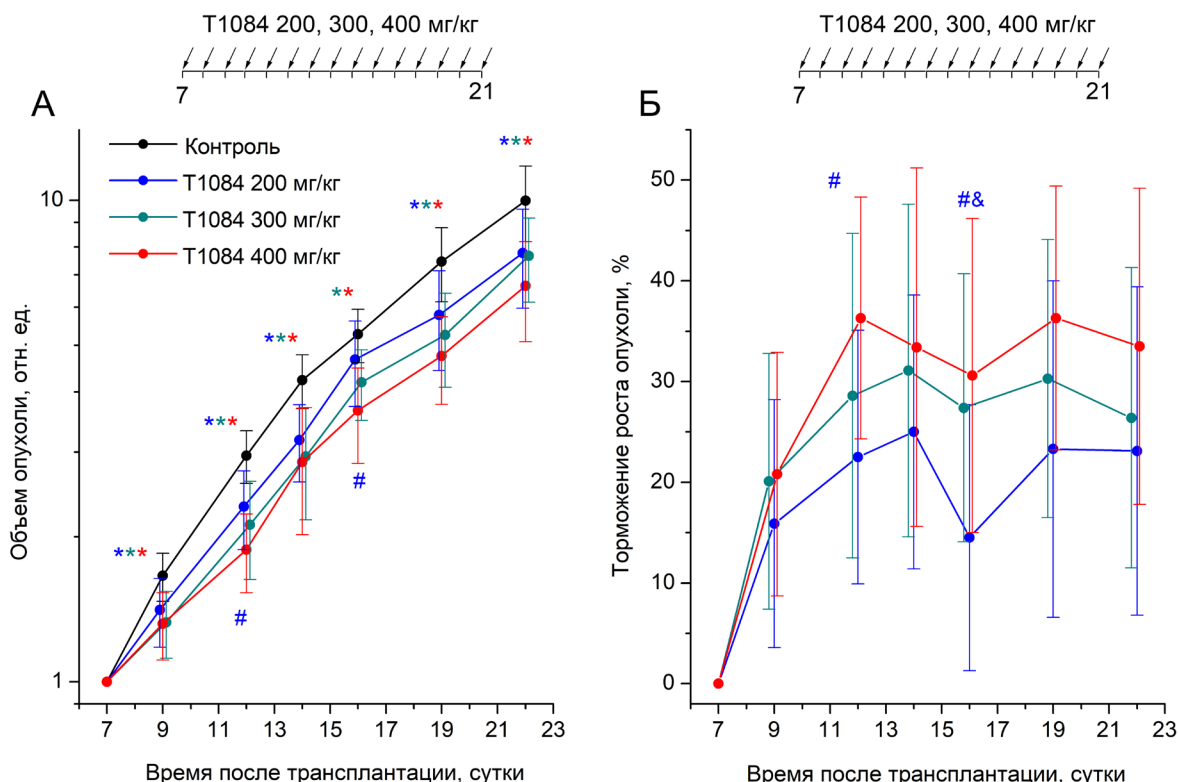


Рисунок 1 — Влияние соединения T1084 при хроническом энтеральном введении в дозах 200–400 мг/кг на рост солидной карциномы Эрлиха у самок мышей F1 (CBA×C57BL6j).

Примечание: А — кривые роста опухолей в группах животных. Показатели по каждой мыши нормированы на объем опухоли перед началом воздействий. Графические отклонения соответствуют SD ($n=17-21$). Символ * — статистически значимые различия опытных групп с контролем (цвет символа соответствует сравниваемой кривой): Контроль/T1084 200 мг/кг ($p=0,008344$, $p=0,000180$, $p=0,000042$, $p=0,004452$, $p=0,004880$), Контроль/T1084 300 мг/кг ($p=0,000330$, $p=0,000040$, $p=0,000045$, $p=0,000290$, $p=0,000040$, $p=0,001005$), Контроль/T1084 400 мг/кг ($p=0,000156$, $p<0,000001$, $p=0,000120$, $p=0,004456$, $p=0,000006$, $p=0,000012$); # — между группами T1084 400 мг/кг и T1084 200 мг/кг ($p=0,002109$, $p=0,032400$). Б — динамика торможения роста опухоли (ТРО) в группах животных. & — статистически значимые различия между группами T1084 300 мг/кг и T1084 200 мг/кг ($p=0,046870$); # — статистически значимые различия между группами T1084 400 мг/кг и T1084 200 мг/кг ($p=0,002109$, $p=0,003270$).

Экспериментальная оценка диапазона оптимальных доз T1084 на модели терапии Карциномы Эрлиха у мышей

В результате проведенного исследования на модели терапии карциномы Эрлиха установлено, что соединение T1084 при субхроническом внутрижелудочном введении (14 инъекций) оказывало статистически значимый противоопухолевый эффект на всех этапах наблюдения ($p < 0,05$) (Рис. 1 А, Б). При этом выраженность эффектов носила дозозависимый характер. При минимальной

из исследованных доз (200 мг/кг), в целом, наблюдался слабый противоопухолевый эффект, который сопровождался торможением роста опухоли на 15–20%. Повышение дозы до 300 мг/кг усилило противоопухолевое действие T1084: эффект был более выраженным и стабильным, и сохранялся на значимом уровне на всех сроках наблюдения ($p=0,0003-0,001$). Соединение T1084 в этой дозе тормозило рост опухоли на 28–31%. При этом уровень противоопухолевых эффектов T1084, применяемого в этой дозе, оказался сопоставим с эффективностью парентерального



Рисунок 2 — Макроскопический вид опухолевых узлов солидной карциномы Эрлиха, выделенных у мышей экспериментальных групп на 22 сутки роста.

применения этого соединения в дозе 70,7 мг/кг, установленной в более ранних исследованиях [16]. Дальнейшее увеличение дозы T1084 до 400 мг/кг не обеспечило значимый прирост противоопухолевой эффективности: максимальное торможение роста опухоли составило 30–35%, что практически не отличалось от показателей, полученных при применении T1084 в дозе 300 мг/кг.

Макроскопическая оценка опухолевых узлов, выделенных на 22-е сутки после трансплантации (Рис. 2), подтвердила дозозависимый характер противоопухолевого действия соединения: в группах мышей, получавших T1084 в дозах 300 и 400 мг/кг, опухолевые узлы были визуально меньше, чем в контрольной группе, но, в целом, слабо отличались между собой.

Оценка переносимости терапии по динамике массы тела показала (Рис. 3), что при дозах 200 и 300 мг/кг отмечалось незначительное (на 3–5%) снижение прироста массы тела мышей, которое регистрировалось только на поздних этапах наблюдения (19–23 сутки). В этих дозах наблюдаемое снижение прироста массы тела не носило угрожающего характера для жизни животных. При повышении дозы T1084 до 400 мг/кг изменения этого показателя стали более ощутимыми, и регистрировались в более ранние сроки. К концу эксперимента масса тела мышей этой группы была практически на 10% меньше массы контрольных и опытных животных, что, скорее

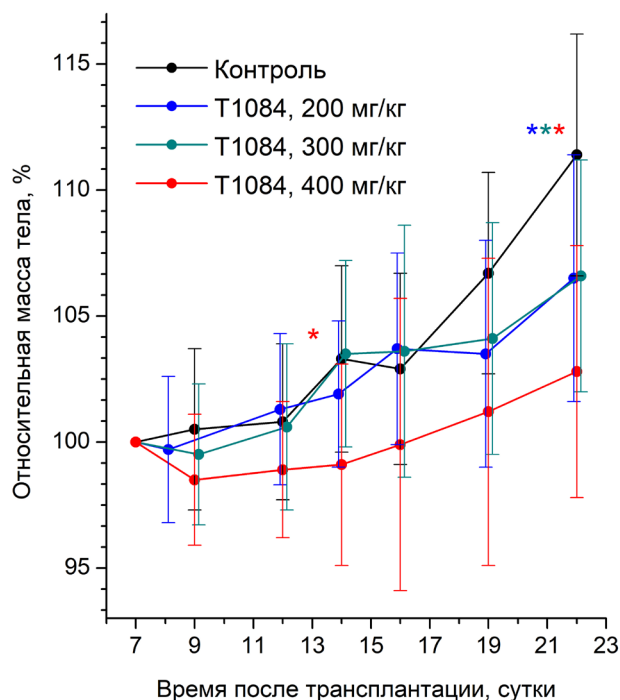


Рисунок 3 — Влияние соединения T1084 при хроническом энтеральном введении в дозах 200–400 мг/кг на динамику относительной массы тела мышей-опухоленосителей.

Примечание: * — статистически значимые различия опытных групп с контролем ($p < 0,05$).

всего, можно расценивать как начальный признак токсического действия T1084.

Учитывая сопоставимую противоопухолевую эффективность доз 300 и 400 мг/кг (ТРО 26,4–31,5% и 30–36% соответственно) при более благоприятном профиле переносимости, оптимальной терапевтической дозой T1084 для внутрижелудочного применения является 300 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы T1084 до 400 мг/кг оказалось нецелесообразным: значимого усиления противоопухолевого эффекта не наблюдалось, но уже отмечалось проявление токсичности соединения.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента фундаментального открытия J. Folkman (1971) роли ангиогенеза в опухолевой прогрессии [19] и появления первого антиангиогенного препарата бевацизумаба (2004) [20] прошло более полувека. За это время арсенал антиангиогенных средств существенно расширился, а их клиническое применение вошло в рутинную практику химиотерапевта. Однако, как свидетельствуют многочисленные исследования [21–23], первоначальные ожидания от антиангиогенной терапии не оправдались. Эффективность монотерапии антиангиогенными средствами остается умеренной, а улучшение выживаемости в комбинированных схемах редко превышает

несколько месяцев [24]. Главным препятствием к достижению устойчивого клинического ответа, по мнению многих исследователей [25–27], является быстрое формирование резистентности опухолей к гипоксическому микроокружению, индуцированному антиангиогенным воздействием.

Возможным путем повышения стабильности и эффективности антиангиогенной терапии рака может являться применение антивазкулярных препаратов в сочетании с гипоксия-ориентированными цитотоксинами, мишенью которых являются преимущественно гипоксические опухолевые клетки. Идея комбинирования этих агентов нашла экспериментальное подтверждение в работе J.H. Baker и соавт., где сочетанное применение ингибитора NOS L-NNA с биоредуктивным гипоксическим токсином тирапазамином привело к усилению противоопухолевого эффекта [28]. В наших собственных исследованиях перспективность этой стратегии подтвердилась при использовании ингибитора NOS из класса N,S-замещённых производных изотиурония и дихлорацетата натрия. Совместное применение этих агентов не только усиливало противоопухолевый эффект, но и блокировало развитие гипоксической резистентности карциномы Эрлиха (ТРО 50–55% на всем протяжении наблюдения) [29]. Полученные результаты стали основой для создания на основе этих соединений новой бифункциональной молекулы T1084, сочетающей антиангиогенную (NOS-ингибирующую) и гипоксия-ориентированную цитотоксическую (PDK-ингибирующую) активность.

Большинство современных антиангиогенных препаратов, в частности, ингибиторы тирозинкиназ, предназначены для курсового перорального применения в схемах терапии многих распространённых онкологических заболеваний [30]. Разработанное нами мультитаргетное соединение антиангиогенной направленности T1084 показало свою эффективность при курсовом парентеральном применении [16], однако его активность при энтеральном пути введения оставалась неизученной. В связи с этим целью настоящей работы стала токсикологическая оценка и экспериментальное обоснование оптимальной терапевтической дозы T1084 при энтеральном введении. Установленные параметры острой токсичности T1084 при внутрижелудочном введении (LD_{50} 2356±15 мг/кг) соответствуют III классу (умеренно опасные вещества) и V классу опасности^{10,11}. Сравнение этих показателей с ранее

полученными данными при парентеральном применении T1084 (LD_{50} 447 мг/кг) выявило значительное, 5-кратное снижение токсического действия T1084 при внутрижелудочном введении по сравнению с его внутрибрюшинным применением. Данное различие может быть обусловлено особенностями абсорбции и метаболизма соединения в желудочно-кишечном тракте [31]. Подобная зависимость токсичности от пути введения является благоприятным фактором для разработки пероральной лекарственной формы T1084, поскольку позволяет снизить риск системных побочных эффектов при сохранении терапевтической эффективности. Полученные результаты, в целом, согласуются с данными литературы о более благоприятном профиле безопасности пероральных форм препаратов [32, 33].

Важным результатом работы является экспериментальное подтверждение отсутствия кумулятивной токсичности у T1084. Полученное значение кумуляции (4,97) существенно превышает единицу и свидетельствует не только об отсутствии накопления токсических эффектов, но и о развитии адаптационного ответа организма при повторном введении соединения в возрастающих дозах. Отсутствие кумулятивной токсичности является важным преимуществом T1084 и выгодно отличает разрабатываемое соединение от многих классических цитостатических и антиангиогенных средств, применение которых ограничено развитием кумулятивных дозозависимых токсических эффектов [34]. Так, для ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб) известна кумулятивная кардиотоксичность, лимитирующая длительность терапии и требующая тщательного мониторинга функции сердечно-сосудистой системы [35, 36]. Для бевацизумаба и других анти-VEGF агентов характерны кумулятивные эффекты в виде протеинурии, артериальной гипертензии и нарушений свертывающей системы, которые нарастают при продолжительном применении [37]. Проведённая оценка кумулятивных свойств T1084 указывает на низкий риск накопления токсического действия при повторном применении этого средства, а полученные в этом исследовании результаты открывают перспективы использования соединения T1084 в длительных схемах адьювантной терапии.

На модели карциномы Эрлиха установлена оптимальная терапевтическая доза T1084 при энтеральном введении — 300 мг/кг. При дозе 200 мг/кг противоопухолевое действие T1084 было недостаточно эффективным (ТРО 15–20%). Увеличение дозы до 300 мг/кг сопровождалось значимым ростом противоопухолевой активности (ТРО 28–31%), тогда как дальнейшее повышение до 400 мг/кг не приводило к существенному усилению эффекта (ТРО 30–35%), но вызывало развитие начальных признаков токсического

¹⁰ ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977-01-01. – М.: Стандартинформ, 2007. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/5200233>

¹¹ ГОСТ 32419-2022. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – Введ. 2023-01-01. – М.: Российский институт стандартизации, 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gostinfo.ru/catalog/Details?id=7023565>

действия исследуемого средства. Важно отметить, что достигнутый при энтеральном введении в дозе 300 мг/кг уровень торможения роста опухоли (28–31%) практически сопоставим с эффективностью парентерального введения T1084 в дозе 70,7 мг/кг, что подтверждает сохранение активности соединения T1084 при пероральном пути введения. Для сравнения, при переходе с внутривенного на пероральное применение этопозида его эффективность может снижаться на 20–40%, что обусловлено вариабельной биодоступностью препарата [38]. В случае T1084 потери эффективности практически не происходит.

При пересчёте оптимальной терапевтической дозы T1084 на другие виды животных и человека (с учетом площади поверхности тела)¹² эквивалентные дозы составили: для крыс — 150 мг/кг, для кроликов — 75 мг/кг, для человека — 24 мг/кг (1700 мг/человека при массе 70 кг). Полученные данные формируют необходимый задел для перехода к следующим этапам доклинической разработки данного средства, предназначенного для адъювантной терапии опухолевых заболеваний (оценка специфической активности и фармакокинетики).

Ограничения исследования

Настоящая работа имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Оценка острой токсичности T1084 проведена только на одном виде животных (мыши-самцы линии BALB/c), тогда как согласно методологии доклинических исследований для

¹² Deichmann W.B., LeBlanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals // J Ind Hyg Toxicol. – 1943. – Vol. 25. – P. 415–417.

полноты токсикологической характеристики необходимы исследования на двух видах животных (мыши и крысы) обоего пола с оценкой возможных половых различий в чувствительности к соединению. Кумулятивное действие изучено при парентеральном, а не при энтеральном введении, фармакокинетические параметры (биодоступность, метаболизм, распределение по тканям) не оценивались. Указанные ограничения определяют направления дальнейших исследований соединения T1084, но не снижают значимости полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённых токсикологических исследованиях определён показатель LD_{50} для мультитаргетного противоопухолевого средства на основе 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин дихлорацетата (соединение T1084) при энтеральном пути введения — 2356 ± 15 мг/кг, значения которого соответствуют третьему классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (умеренно токсичные вещества) и пятому классу опасности по ГОСТ 32419-2022 для ЕАЭС. Показано значительное снижение токсичности при энтеральном применении T1084 по сравнению с парентеральным введением этого соединения. Экспериментально подтверждено отсутствие кумулятивного действия у T1084, что обосновывает возможность его субхронического применения в схемах адъювантной терапии без риска накопления токсических эффектов. На модели солидной карциномы Эрлиха установлена оптимальная энтеральная терапевтическая доза 300 мг/кг, которая обеспечивает выраженный противоопухолевый эффект (торможение роста опухоли 28–31%) при удовлетворительной переносимости терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России «Фармацевтическая разработка и доклинические исследования комплексного антиангиогенного и гипоксия-ориентированного противоопухолевого средства на основе бифункционального ингибитора NOS/PDK» CAHN-2026-0003, Регистрационный номер И126011334704-2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шитова А.А. — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи;
Филимонова М.В., Филимонов А.С. — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи; Филатова Д.И., Просовская Е.А. — проведение исследования, написание черновика рукописи; Солдатов А.О., Рыбачук В.А., Косаченко А.О., Николаев К.А., Горбачев А.Ю. — проведение исследования, анализ данных, валидация; Измestьева О.С. — анализ данных, визуализация.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Liu Z.L., Chen H.H., Zheng L.L., Sun L.P., Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer // *Signal Transduct Target Ther.* – 2023. – Vol. 8, No. 1. – P. 198. DOI: 10.1038/s41392-023-01460-1
- Guo Z., Jing X., Sun X., Sun S., Yang Y., Cao Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy // *Chin Med J (Engl).* – 2024. – Vol. 137, No. 17. – P. 2043–2051. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003231
- Filippelli A., Ciccone V., Donnini S., Ziche M., Morbidelli L. Molecular Mechanisms of Resistance to Anti-Angiogenic Drugs // *Crit Rev Oncog.* – 2021. – Vol. 26, No. 2. – P. 39–66. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2020035422
- Neves K.B., Montezano A.C., Lang N.N., Touyz R.M. Vascular toxicity associated with anti-angiogenic drugs. *Clin Sci (Lond).* – 2020. – Vol. 134, No. 18. – P. 2503–2520. DOI: 10.1042/CS20200308
- Huang M., Lin Y., Wang C., Deng L., Chen M., Assaraf Y.G., Chen Z.S., Ye W., Zhang D. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: Mechanisms and therapeutic aspects // *Drug Resist Updat.* – 2022. – Vol. 64. – P. 100849. DOI: 10.1016/j.drug.2022.100849
- Lancaster J.R. Jr. Historical origins of the discovery of mammalian nitric oxide (nitrogen monoxide) production/physiology/pathophysiology // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – Vol. 176. – P. 113793. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113793
- Girotti A.W., Fahey J.F., Korytowski W. Role of nitric oxide in hyper-aggressiveness of tumor cells that survive various anti-cancer therapies // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2022. – Vol. 179. – P. 103805. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103805
- Soundararajan L., Dharmarajan A., Samji P. Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling // *Cell Signal.* – 2023. – Vol. 101. – P. 110496. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110496
- Mohsin M.D., Salihi A. Mechanistic Insights and Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Reactive Oxygen Species in Breast Cancer // *Clin Breast Cancer.* – 2026. – Vol. 26, No. 1. – P. 330–345. DOI: 10.1016/j.clbc.2025.08.004
- Филимонова М.В., Южаков В.В., Филимонов А.С., Макачук В.М., Бандурко Л.Н., Корнеева Т.С., Самсонова А.С., Цыганова М.Г., Шевченко Л.И., Севаньяева Л.Е., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Яковлева Н.Д. Сравнительное исследование влияния ингибитора NOS T1023 и бевацизумаба на рост и морфологию карциномы легких Льюис // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 89–98. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.89-98. EDN: DCXVIF
- Zhao C., Zeng Y., Kang N., Liu Y. A new perspective on antiangiogenic antibody drug resistance: Biomarkers, mechanisms, and strategies in malignancies // *Drug Dev Res.* – 2024. – Vol. 85, No. 6. – P. e22257. DOI: 10.1002/ddr.22257
- Dunbar E.M., Coats B.S., Shroads A.L., Langaee T., Lew A., Forder J.R., Shuster J.J., Wagner D.A., Stacpoole P.W. Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors // *Invest New Drugs.* – 2014. – Vol. 32, No. 3. – P. 452–464. DOI: 10.1007/s10637-013-0047-4
- Powell S.F., Mazurczak M., Dib E.G., Bleeker J.S., Geeraerts L.H., Tinguely M., Lohr M.M., McGraw S.C., Jensen A.W., Ellison C.A., Black L.J., Puumala S.E., Reed V.J., Miskimins W.K., Lee J.H., Spanos W.C. Phase II study of dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase, in combination with chemoradiotherapy for unresected, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma // *Invest New Drugs.* – 2022. – Vol. 40, No. 3. – P. 622–633. DOI: 10.1007/s10637-022-01235-5
- Bianchi C., Martinelli R.P., Rozados V.R., Scharovsky O.G. Use of sodium dichloroacetate for cancer treatment: a scoping review // *Medicina (B Aires).* – 2024. – Vol. 84, No. 2. – P. 313–323.
- Chelakkot C., Chelakkot V.S., Shin Y., Song K. Modulating Glycolysis to Improve Cancer Therapy // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, No. 3. – P. 2606. DOI: 10.3390/ijms24032606
- Filimonova M., Shitova A., Soldatova O., Shevchenko L., Saburova A., Podosinnikova T., Surinova V., Shegay P., Kaprin A., Ivanov S., Filimonov A. Combination of NOS- and PDK-Inhibitory Activity: Possible Way to Enhance Antitumor Effects // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 2. – P. 730. DOI: 10.3390/ijms23020730
- Шитова А.А., Солдатова О.В., Рыбачук В.А., Косаченко А.О., Шегай П.В., Каприн А.Д., Николаев К.А., Корякин С.Н., Сабуров В.О., Филимонов А.С., Филимонова М.В. Противоопухолевая эффективность комбинации NOS/PDK ингибитора T1084 и гамма-излучения в эксперименте // *Research and Practical Medicine Journal.* – 2025. – Т. 12, № 4. – С. 22–33. DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-4-2. EDN: FUFZQP
- Hester A., Henze F., Debes A.M., Schubert C.L., Koenig A., Harbeck N., Wuerstlein R. What are the needs in oral antitumor therapy? An analysis of patients' and practitioners' preferences // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1388087. DOI: 10.3389/fonc.2024.1388087
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N Engl J Med.* – 1971. – Vol. 285, No. 21. – P. 1182–1186. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108
- Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook // *Cancer Treat Rev.* – 2020. – Vol. 86. – P. 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017
- Al-Ostoot F.H., Salah S., Khamees H.A., Khanum S.A. Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities // *Cancer Treat Res Commun.* – 2021. – Vol. 28. – P. 100422. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100422
- Ansari M.J., Bokov D., Markov A., Jalil AT., Shalaby M.N., Suksatan W., Chupradit S., Al-Ghamdi H.S., Shomali N., Zamani A., Mohammadi A., Dadashpour M. Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review // *Cell Commun Signal.* – 2022. – Vol. 20, No. 1. – P. 49. DOI: 10.1186/s12964-022-00838-y
- Zirlik K., Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives // *Oncol Res Treat.* – 2018. – Vol. 41, No. 4. – P. 166–171. DOI: 10.1159/000488087
- Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T., Sakai Y. Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 1232. DOI: 10.3390/ijms19041232
- Mou J., Li C., Zheng Q., Meng X., Tang H. Research progress in tumor angiogenesis and drug resistance in breast cancer // *Cancer Biol Med.* – 2024. – Vol. 21, No. 7. – P. 571–585. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0515
- Yan X., Guo Y., Sun D.L., Wu N., Jin Y. Drug resistance mechanism of anti-angiogenesis therapy in tumor // *Yi Chuan.* – 2024. – Vol. 46, No. 11. – P. 911–919. DOI: 10.16288/j.ycz.24-110
- Patel V.K., Shirbhate E., Singh V., Parveen S., Veerasamy R.,

- Tiwari A.K., Rajak H. Strategies to Combat Resistance to Anti-angiogenesis Therapies in Cancer: Current Status and Future Prospects // *Curr Top Med Chem.* – 2025. – Vol. 25, No. 18. – P. 2196–2214. DOI: 10.2174/0115680266324868250123052818
28. Baker J.H., Kyle A.H., Bartels K.L., Methot S.P., Flanagan E.J., Balbirnie A., Cran J.D., Minchinton A.I. Targeting the tumour vasculature: exploitation of low oxygenation and sensitivity to NOS inhibition by treatment with a hypoxic cytotoxin // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 10. – P. e76832. DOI: 10.1371/journal.pone.0076832
 29. Filimonova M.V., Podosinnikova T.S., Samsonova A.S., Makarchuk V.M., Shevchenko L.I., Filimonov A.S. Comparison of Antitumor Effects of Combined and Separate Treatment with NO Synthase Inhibitor T1023 and PDK1 Inhibitor Dichloroacetate // *Bull Exp Biol Med.* – 2019. – Vol. 168, No. 1. – P. 92–94. DOI: 10.1007/s10517-019-04655-1
 30. Ferrer F., Tetu P., Dousset L., Lebbe C., Ciccolini J., Combarel D., Meyer N., Paci A., Bouchet S. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part II // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2024. – Vol. 200. – P. 104385. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104385
 31. Kwan K.C. Oral bioavailability and first-pass effects // *Drug Metab Dispos.* – 1997. – Vol. 25, No. 12. – P. 1329–1336. Erratum in: *Drug Metab Dispos.* – 1998. – Vol. 26, No. 3. – P. 288–289.
 32. Chionh F., Lau D., Yeung Y., Price T., Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 7, No. 7. – P. CD008398. DOI: 10.1002/14651858.CD008398.pub2
 33. Hirsch B.R., Zafar S.Y. Capecitabine in the management of colorectal cancer // *Cancer Manag Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 79–89. DOI: 10.2147/CMR.S11250
 34. Biard L., Andrillon A., Silva R.B., Lee S.M. Dose optimization for cancer treatments with considerations for late-onset toxicities // *Clin Trials.* – 2024. – Vol. 21, No. 3. – P. 322–330. DOI: 10.1177/17407745231221152
 35. Van Nguyen T., Hamdan D., Falgarone G., Do K.H., Van Le Q., Pamoukdjian F., Bousquet G. Anti-Angiogenic Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Toxicities Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Target Oncol.* – 2024. – Vol. 19, No. 4. – P. 533–545. DOI: 10.1007/s11523-024-01067-8
 36. Franczyk B., Rysz J., Ławiński J., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. Cardiotoxicity of Selected Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Renal Cell Carcinoma // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, No. 1. – P. 181. DOI: 10.3390/biomedicines11010181
 37. Dobbin S.J.H., Petrie M.C., Myles R.C., Touyz R.M., Lang N.N. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors // *Clin Sci (Lond).* – 2021. – Vol. 135, No. 1. – P. 71–100. DOI: 10.1042/CS20200305
 38. Toffoli G., Corona G., Basso B., Boiocchi M. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide // *Clin Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 43, No. 7. – P. 441–466. DOI: 10.2165/00003088-200443070-00002

АВТОРЫ

Шитова Анна Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5512-9096. E-mail: AnnaRedRose@mail.ru

Филимонова Марина Владимировна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России ORCID ID: 0000-0002-9690-4746. E-mail: mari_fil@mail.ru

Солдатова Ольга Васильевна — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1178-3560. E-mail: ovsoldatova97@gmail.com

Филатова Дарья Ивановна — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-3866-2792. E-mail: filatovadaria.nik@gmail.com

Просовская Екатерина Александровна — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0004-0707-0471. E-mail: ekaterina.prosovskaya@gmail.com

Косаченко Александр Олегович — биолог лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2173-388X. E-mail: br.shepard@list.ru

Николаев Кирилл Анатольевич — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0518-8228. E-mail: nirealki@gmail.com

Горбачев Александр Юрьевич — лаборант лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-6475-9004. E-mail: axel.gorbach@gmail.com

Измestьева Ольга Семеновна — старший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2572-6145. E-mail: olgaizmestieva@mail.ru

Рыбачук Виталий Александрович — младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8820-9965. E-mail: rybachukvitaliy@gmail.com

Филимонов Александр Сергеевич — научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4398-1764. E-mail: filimonov_alex@mail.ru