

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ФИЦ ПХФ И МХ РАН)**

На правах рукописи



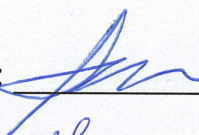
Глоба Анастасия Алексеевна

**Биохимические основы кардиотоксичности антрациклиновых
антибиотиков**

Научная специальность - 1.5.4. Биохимия

Научный доклад

Об основных результатах научно-квалификационной работы

Научный руководитель:  к.б.н. Аникина Лада Владимировна

Рецензент:  к.б.н. Болтнева Наталья Павловна

Черноголовка, 2023

Актуальность работы

Несмотря на успехи в изучении развития опухолевого процесса и в разработке новых препаратов и подходов к лечению онкологических заболеваний, классические химиотерапевтические средства остаются препаратами выбора при лечении большого числа опухолей. Одним из таких препаратов является даунорубицин, относящийся к группе антрациклиновых антибиотиков, применяемых для лечения гематологических и солидных опухолей, в числе которых острые и хронические формы лимфобластного и миелобластного лейкозов, карциномы органов ЖКТ, дыхательной и мочеполовой системы, а также саркомы опорно-двигательного аппарата неуточненных локализаций (остео- и хондросаркомы). Однако наряду с высокой цитотоксической активностью антрациклиновые антибиотики имеют низкую избирательность действия, в результате чего проявляют сильные органотоксические эффекты, основным из которых считается кумулятивная кардиотоксичность, и к ним быстро развивается резистентность клеток опухолей. В клинической практике данные побочные эффекты пытаются снизить путем изменения схемы лечения и использования лекарственных средств с выраженным антиоксидантным эффектом. Однако даже такие подходы не позволяют нивелировать нежелательные последствия химиотерапии, и через несколько месяцев после отмены антиоксидантов появляются признаки кардиомиопатии.

Соответственно, в наше время поиск аналогов антрациклиновых антибиотиков, которые обладали бы высокой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток и небольшими токсическими эффектами для нормальных клеток, главным образом кардиомиоцитов, является очень актуальной задачей. Один из возможных подходов к решению данной проблемы заключается в применении препаратов, которые по химической структуре представляют собой конъюгаты известных противопухолевых средств с природными соединениями различных классов.

Объектами исследования являются конъюгаты даунорубицина (DNR) с сесквитерпеновыми лактонами, вторичными метаболитами растений семейства сложноцветных, а именно: эпоксиизоалантолактоном (L04), телекином (SL-20), изотелекином (SL-17), рейнозином (SL-73), костунолидом (SL-63), дегидрокостуслактоном (SL-62), сантамарином (SL-72).

Данные соединения были синтезированы Семаковым А.В. в лаборатории природных соединений ИФАВ РАН по реакции Михаэля – присоединением лактона по 3'-аминогруппе антрациклинового антибиотика.

Цель исследования

Установить возможные механизмы биохимического действия новых конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами на линии опухолевых клеток и влияние на миокард левого желудочка мышей, что позволит выявить соединение, которое проявляет меньшее кардиотоксическое действие в сравнении с исходным антрациклиновым антибиотиком.

Задачи

1. Оценить цитотоксичность синтезированных конъюгатов в отношении некоторых опухолевых клеточных линий
2. Изучить влияние синтезированных конъюгатов на клеточный цикл и индукцию апоптоза/некроза
3. Выбрать наиболее активные и интересные по эффектам соединения для дальнейшего изучения
4. Определить влияние конъюгатов-лидеров на актиновый цитоскелет и морфологию клеток
5. Оценить кардиотоксичность выбранных соединений даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами на мышцах линии C57Bl/6

Научная новизна

Большая часть тестируемых конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами была впервые синтезирована и проверена на цитотоксическую активность, влияние на клеточный цикл и запуск апоптоза/некроза.

Оценено влияние на актиновый цитоскелет клеток линии A549 даунорубицина, немногочисленные литературные данные по которому довольно противоречивы, и конъюгатов даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостуслактоном, данные по которым в литературе отсутствуют. Описано влияние как непосредственно даунорубицина, так и двух его конъюгатов на морфологию клеток (ядерность, форма и размер), которое практически не освещено в литературе.

Для изучения выраженности кардиотоксических эффектов в сравнении с даунорубицином конъюгаты впервые протестированы на мышцах линии C57Bl/6.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты работы были представлены на V Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 16–18 декабря 2019 г.) и X Конференции молодых ученых ИФАВ РАН (Черноголовка, 14 декабря

2020 г.); Международной научной конференции (Екатеринбург, 18–21 ноября 2020 г.) и XI Конференции молодых ученых ИФАВ РАН (Черноголовка, 10 декабря 2021 г.); 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием (Волгоград, 16–19 мая 2022 г.) и XII Конференции молодых ученых ИФАВ РАН (Черноголовка, 16 декабря 2022 г.); VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 21–23 декабря 2022 г.).

Публикации

По теме исследования опубликовано 9 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, индексируемом в РИНЦ и Web of Science, и 8 тезисов докладов в сборниках российских конференций.

Работа выполнена в лаборатории природных соединений ИФАВ РАН в рамках госзадания по теме № FFSN-2021-001 и гранта РФФИ № 19-73-00343.

Личный вклад автора

Результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор осуществлял поиск и анализ литературы по теме исследования. Совместно с научным руководителем к.б.н. Аникиной Л.В. были сформулированы цель и задачи исследования, а также разработаны методики проведения экспериментов.

Автором были проведены *in vitro* тесты на опухолевых клеточных линиях и *in vivo* эксперимент по оценке кардиотоксичности на мышах линии C57Bl/6.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Цитотоксичность конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами

Одна из первостепенных задач данной работы заключалась в проверке синтезированных соединений на предмет сохранения цитотоксической активности, поскольку изменение структуры часто приводит к снижению или потере активности в сравнении с исходным веществом.

С этой целью конъюгаты тестировали на опухолевых клеточных линиях по стандартной методике оценки выживаемости клеток при помощи МТТ- и ресазурин-тестов и расчета дозы 50%-ного ингибирования роста клеток (IC₅₀). Оценку цитотоксической активности проводили в отношении трех суспензионных (Jurkat – острый T-клеточный лейкоз, HL-60 – промиелоцитарный лейкоз, K562 – хронический миелогенный лейкоз) и одной адгезионной (A549 – немелкоклеточный рак легкого) клеточных

линий, время инкубации с соединениями составляло 72 часа. Полученные значения IC₅₀ представлены в табл. 1. Из приведенных данных видно, что практически все соединения сохраняют активность, сравнимую с активностью даунорубицина или уменьшенную в два раза, на всех клеточных линиях, за исключением линии K562.

Таблица 1 – Значения IC₅₀ (±SE) тестируемых соединений

Соединение	IC ₅₀ , μM			
	Jurkat	HL-60	K562	A549
DNR	0,182±0,001	0,028±0,005	1,20±0,554	0,726±0,182
DNR-SL17	0,147±0,021	0,175±0,04	8,03±0,673	0,612±0,067
DNR-SL20	0,189±0,016	0,152±0,035	4,83±0,3	1,751±0,220
DNR-SL62	0,403±0,043	0,154±0,020	2,05±0,119	1,337±0,185
DNR-SL63	0,165±0,014	0,179±0,049	3,05±0,173	1,109±0,170
DNR-SL72	0,446±0,026	0,241±0,029	3,26±0,269	1,296±0,283
DNR-SL73	0,209±0,018	0,140±0,033	4,66±0,232	1,437±0,151
DNR-L04	0,407±0,029	0,165±0,023	3,06±0,191	0,689±0,119

Таким образом, присоединение данных сесквитерпеновых лактонов к 3'-аминогруппе даунорубицина не приводит к значительному снижению активности в сравнении с эффектом исходного антрациклинового антибиотика.

Влияние конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами на клеточный цикл и индукцию апоптоза/некроза

Вторым этапом изучения активности синтезированных соединений являлась оценка их влияния на фазы клеточного цикла и апоптоз/некроз, поскольку основные эффекты антрациклиновых антибиотиков – антипролиферативное действие и индукция гибели клеток путем апоптоза.

Исследование влияния конъюгатов на клеточный цикл было проведено в отношении тех же клеточных линий, что и оценка цитотоксичности. Соединения тестировали в дозах, приблизительно равных IC₅₀ даунорубицина, и инкубировали с клетками в течение 24 и 48 часов, после чего клетки окрашивали реагентом FxCycle и при помощи проточной цитофлуориметрии получали данные по распределению клеток относительно фаз клеточного цикла. На рис. 1 приведены гистограммы распределения клеток по фазам клеточного цикла, в качестве отрицательного контроля (С) использовали интактные клетки соответствующей опухолевой линии клеток. Из представленных данных видно, что все конъюгаты, кроме DNR-SL72 и

DNR-L04, вызывают относительно сравнимый с даунорубицином арест клеток в G₂/M фазе клеточного цикла в зависимости от опухолевой клеточной линии. В ходе исследования было также выявлено наличие небольших по количеству событий, но имеющих более интенсивную флуоресценцию пиков, которые располагались чуть правее основного графика распределения клеток относительно фаз клеточного цикла.

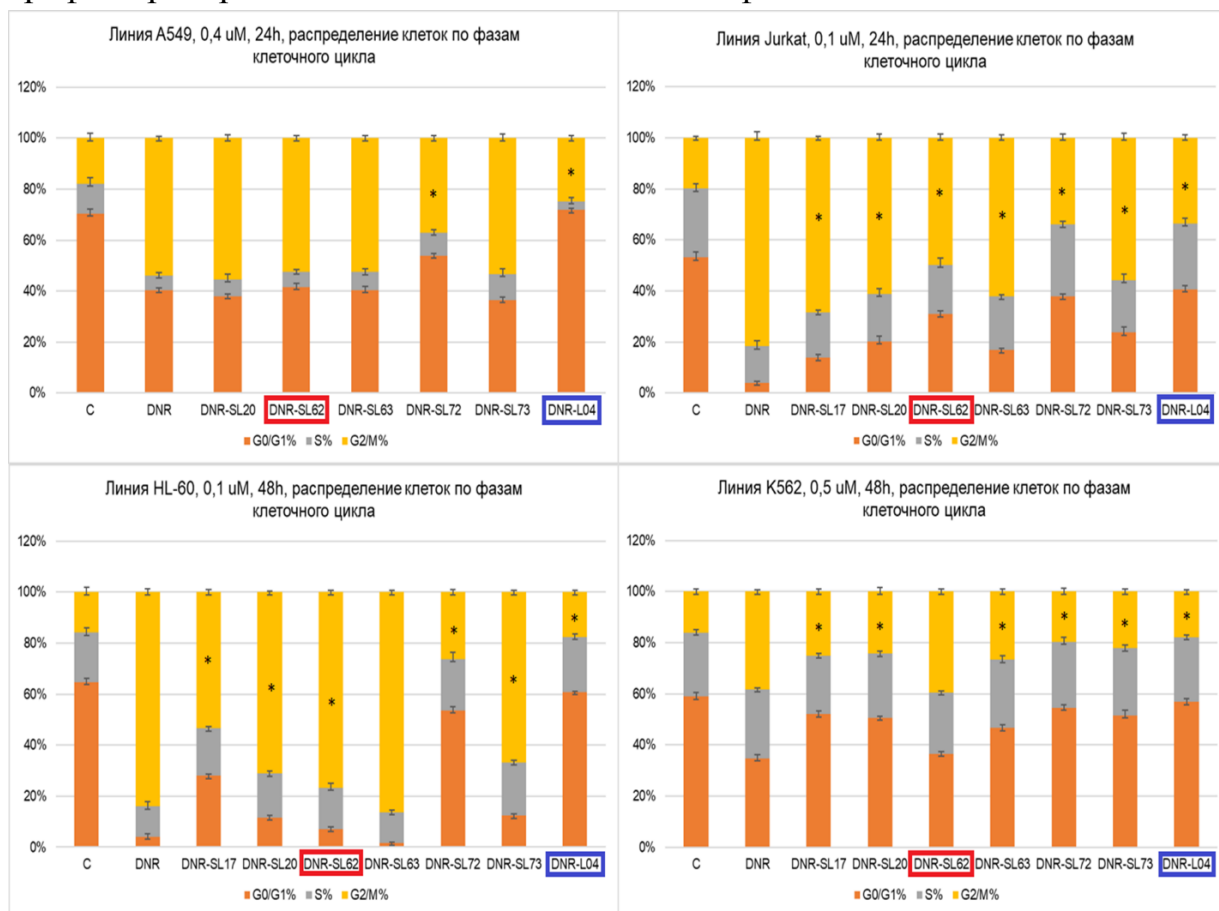


Рисунок 1. Гистограммы распределения клеток по фазам клеточного цикла

* $p < 0,05$ - статистически значимые отличия от DNR по G₂/M фазе

Исследование влияния на запуск апоптоза/некроза было проведено в отношении клеток Jurkat и HL-60, дозы и условия инкубации оставались теми же, что и при изучении клеточного цикла. Данные по состоянию клеток (популяции клеток: живые – V, апоптоз – A, некроз – N) получали при помощи окрашивания реагентами Annexin V и SYTOX Blue и проточной цитофлуориметрии. Было установлено, что, как и сам даунорубицин, так и его конъюгаты с сесквитерпеновыми лактонами не вызывали выраженной индукции клеточной гибели в установленные часы инкубации. Как пример, на рис. 2 представлены дотограммы клеточных популяций интактных клеток (untreated), а также образцов с даунорубицином и его конъюгата с дегидрокостуслактоном.

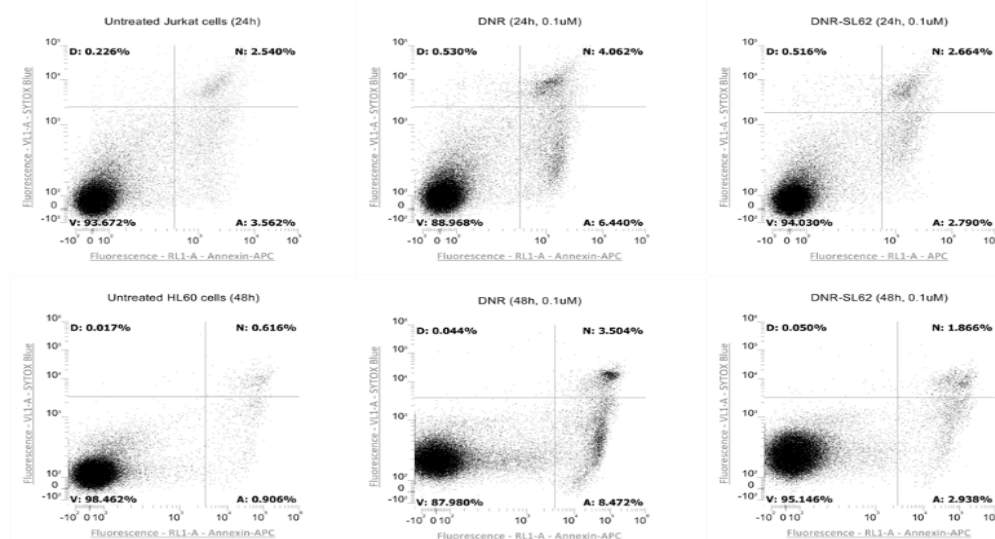


Рисунок 2. Дотограммы распределения клеток по популяциям. Верхний ряд – Jurkat, нижний ряд – HL-60

Таким образом, в выбранной нами дозе даунорубицин вызывает арест клеток в G_2/M фазе клеточного цикла, причем без выраженной индукции гибели клеток, которая, скорее всего, проявляется при инкубации с веществом, превышающей 48 часов. Большая часть конъюгатов сохраняет антипролиферативный эффект исходного антрациклинового антибиотика и имеет сходное с ним влияние на индукцию гибели клеток, но в разной степени по отношению к различным опухолевым клеточным линиям.

Арест клеток в фазе G_2/M клеточного цикла и появление при проточной цитофлуориметрии небольших пиков с большой интенсивностью флуоресценции (сигналов многоядерных клеток) правее основного графика могут свидетельствовать о нарушении цитокинеза. Так как цитокинез напрямую связан с актиновыми филаментами, были выбраны два соединения для дальнейшего изучения влияния на структуру фибриллярного актина и морфологию клеток линии A549: конъюгаты DNR с дегидрокостуслактоном (DNR-SL62), который имеет сходные с даунорубицином цитотоксичность и влияние на G_2/M фазу клеточного цикла, и с эпоксиизоалантолактоном (DNR- L04), который проявляет высокую цитотоксичность, но практически не влияет на клеточный цикл.

Структура актинового цитоскелета и морфология клеток A549 при действии конъюгатов даунорубицина с дегидрокостуслактоном и эпоксиизоалантолактоном

Успешно была осуществлена визуализация актинового цитоскелета при помощи окрашивания как реагентами Rhodamine phalloidin (f-актин) и

Ноеchst 33342 (ядра), которое представлено на рис. 3, так и при использовании антител к β -актину (рис. 4).

Методом флуоресцентной микроскопии (рис. 3) установлено, что актиновые филаменты в интактных клетках A549 имеют разную структурную организацию. В большей части клеток актин представляет собой ярко выраженные тяжи протяженностью от одного конца клетки до другого (чаще всего упорядоченные), у делящихся и недавно поделившихся клеток актин концентрируется у одного из полюсов ядра, а также присутствуют клетки с дезорганизованным актиновым цитоскелетом (вероятно, происходит подготовка к делению). В опытных образцах актин больше напоминает светящиеся агрегаты (что может свидетельствовать о нарушении сборки актиновых филаментов) или разнонаправленные нити актина (ремоделирование актинового цитоскелета), однако присутствуют и клетки с неизменными актиновыми филаментами. При этом снижается также количество делящихся клеток, но увеличивается количество многоядерных клеток.

Визуально оценить состояние цитоскелета очень сложно, поскольку клетки в культуре не синхронизированы (находятся в разных фазах деления, и актиновые филаменты характеризуются разным состоянием на момент воздействия тестируемых соединений). По этой причине при помощи микроскопии и компьютерной морфометрии проведена количественная оценка ядерности, формы и размера клеток, так как эти параметры также отражают состояние актинового цитоскелета. Методом флуоресцентной микроскопии (рис. 4) установлено, что в контроле большая часть клеток небольшие и средние по размеру, имеют округлую или неправильную форму, причем присутствуют и делящиеся клетки. В образцах, обработанных DNR и DNR-SL62, появляются в большом количестве отростчатые клетки с нейроноподобной морфологии, при этом в первом случае данный феномен более выражен. В случае конъюгата DNR-L04 подобные клетки тоже присутствуют, но в незначительном количестве, однако более заметно выражено увеличение размеров клеток в сравнении с контролем и другими опытными образцами.

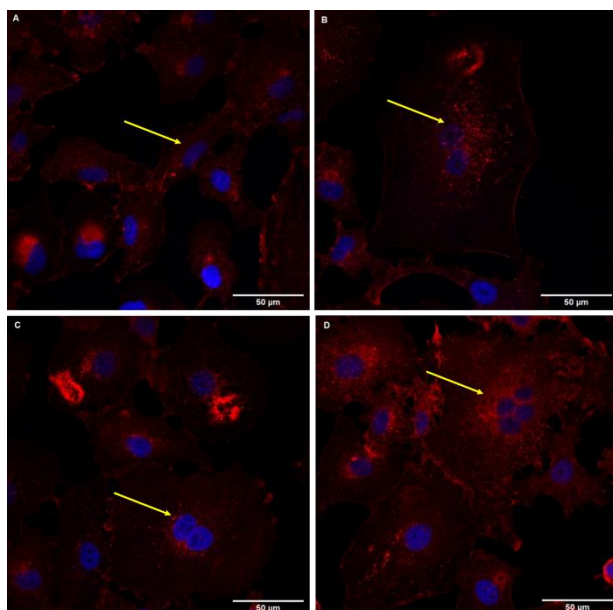


Рисунок 3. Клетки A549, 0,4 мкм, 24 ч, Ув. 400

A – контрольные клетки; B – DNR-SL62; C – DNR-L04; D – DNR

Стрелочки указывают на актиновые филаменты

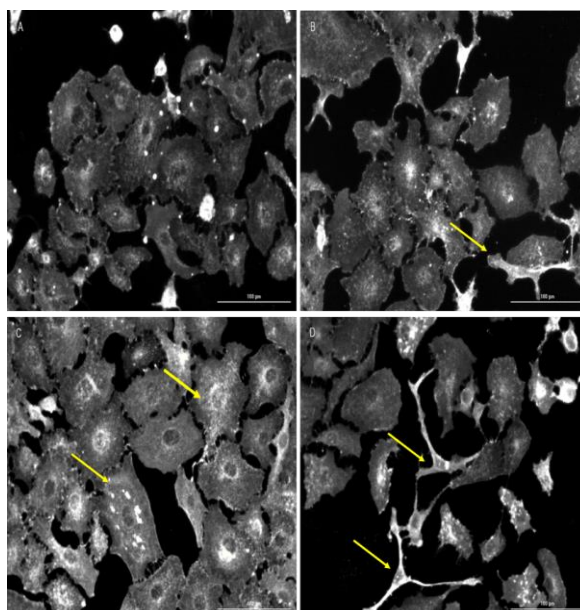


Рисунок 4. Клетки A549, 0,4 мкм, 24 ч, Ув. 200

A – контрольные клетки; B – DNR-SL62; C – DNR-L04; D – DNR

Стрелочки указывают на отростчатые клетки в случае DNR и DNR-SL62, на увеличенные в размере клетки для DNR-L04

При морфометрическом исследовании установлено, что количество многоядерных клеток в контроле составляет 6,7% (рис. 5). При обработке исследуемыми соединениями в течение 24 и 48 часов число моноядерных клеток увеличивается в 1,5, 2 и 3 раза для конъюгатов DNR-SL62, DNR-L04 и DNR соответственно.

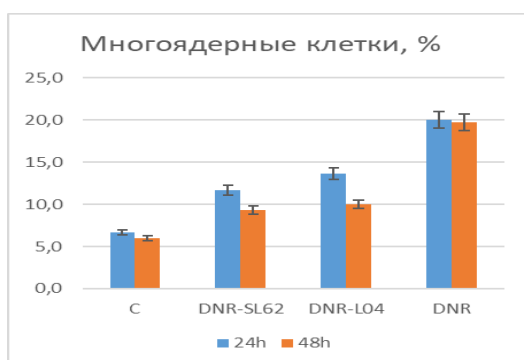


Рисунок 5. Гистограмма количества многоядерных клеток в линии A549

Изменение формы клеток также было оценено количественно и представлено на рис. 6. Установлено, что форма клеток в контрольных образцах преимущественно круглая, овальная или неправильная. Видно также незначительное число отростчатых клеток, но их морфология резко

отличается от морфологии отростчатых клеток, которые наблюдаются в опытных образцах.

При обработке исследуемыми соединениями снижается популяция клеток округлой и круглой формы, маленьких по размеру и, скорее всего, являющиеся клетками после деления или делящимися клетками. Кроме того, наблюдается смещение преобладающей формы клеток в сторону отростчатой, которая после 48 часов инкубации составляет почти половину и четверть клеточной популяции при обработке даунорубицином и его конъюгатом с дегидрокостуслактоном соответственно. Конъюгат с эпоксиизоалантолактоном вызывает изменение формы клеток в сторону неправильной (многоугольной), количество отростчатых клеток, как и в контроле, не превышает 10% от всей популяции клеток.

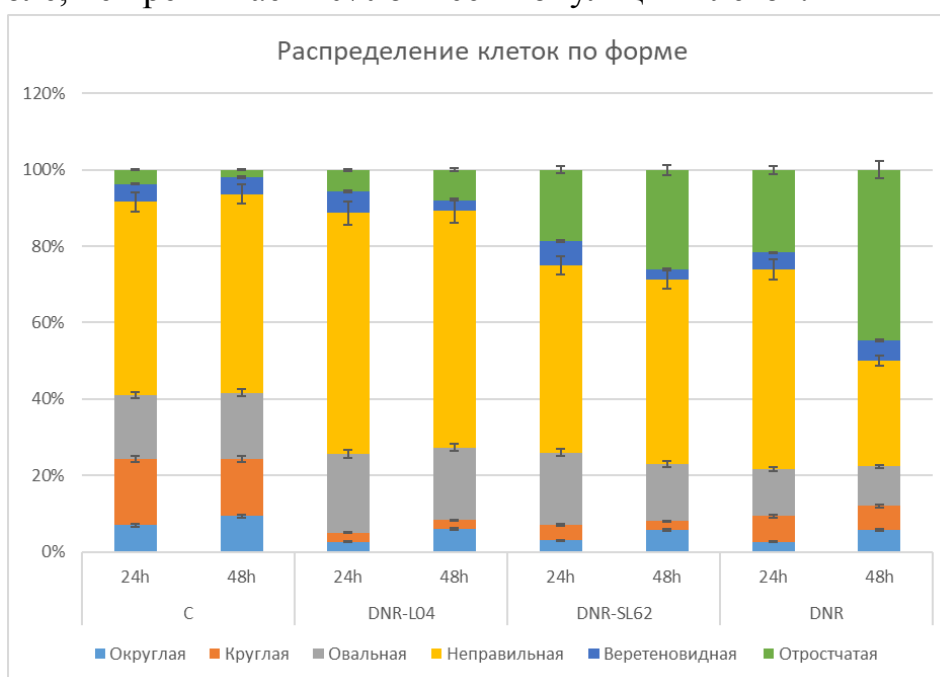


Рисунок 6. Гистограмма распределения клеток линии A549 по форме

Изменение размера клеток также ярко выражено (представлено на рис. 7). Контрольные клетки в основном локализуются в 1-м и 2-м диапазонах значений удельного объема – небольшие (делящиеся) и средние по размеру клетки.

При обработке клеток конъюгатом DNR с эпоксиизоалантолактоном наблюдается изменение их размера в области 3-, 4-, 5- и даже 6-го диапазонов. Популяция клеток диапазона 1 резко уменьшается. Даунорубицин и его конъюгат с дегидрокостуслактоном также влияют на размер клеток, однако эти изменения компенсируются наличием отростчатых клеток, которые по размерам укладываются в 1 и 2 диапазоны значений удельного объема.

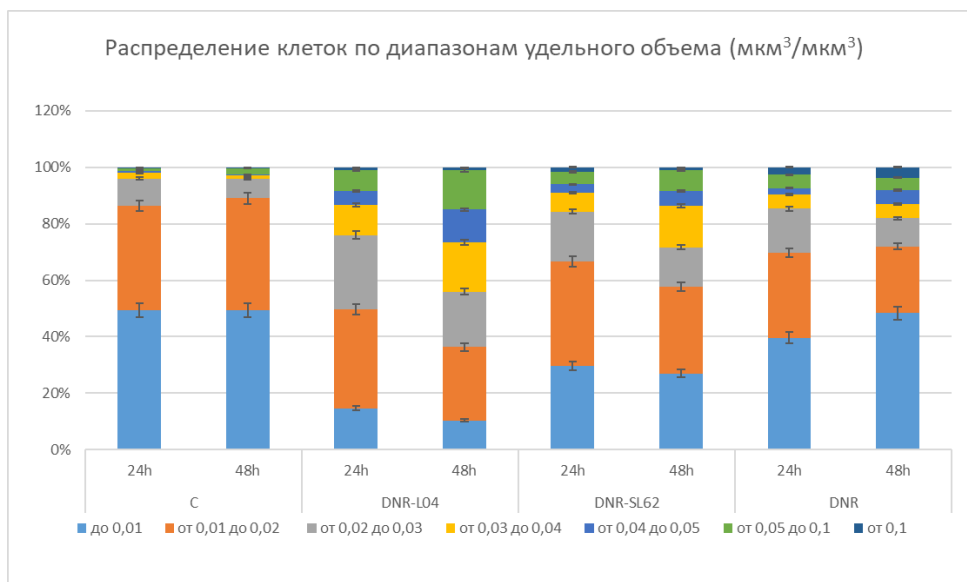


Рисунок 7. Гистограмма распределения клеток линии A549 по размеру

Таким образом, исследуемые соединения действуют на структуру актинового цитоскелета, приводя к его нарушению или ремоделированию и, как следствие, к изменению формы и размера клеток, а также к отсутствию цитокинеза. Как и в случае с влиянием на клеточный цикл, конъюгат DNR-SL62 проявляет сходное с даунорубицином действие на морфологию клеток, в то время как конъюгат DNR-L04 показывает совершенно иные эффекты по сравнению с другими производными. Следовательно, данные соединения целесообразно использовать для дальнейшего изучения, особенно в плане исследования их кардиотоксических свойств.

Гистологическая оценка кардиотоксичности конъюгатов даунорубицина с дегидрокостуслактоном и эпоксиизоалантолактоном

Дизайн-исследование кардиотоксических свойств конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами представлен на схеме 1.

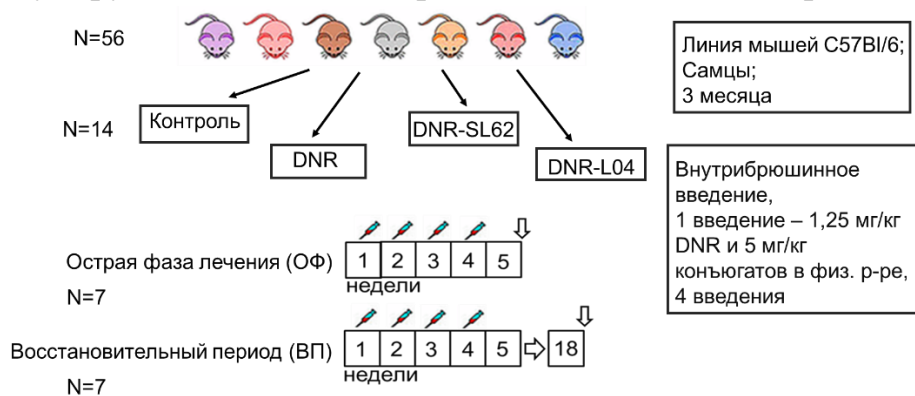


Схема 1. Дизайн *in vivo* эксперимента по изучению кардиотоксичности конъюгатов даунорубицина с дегидрокостуслактоном и эпоксиизоалантолактоном

Для общего представления о структурных компонентах миокарда левого желудочка и их соотношении при действии исследуемых соединений проводили компьютерное морфометрическое исследование методом точечного счета. Были рассчитаны удельные объемы (УО) компонентов паренхимы (кардиомиоцитов – КМЦ, ядер кардиомиоцитов – ЯКМЦ, перинуклеарного пространства – ПП) и стромы (соединительной ткани – СТ и сосудов), а также УО паренхимы и стромы, и паренхиматозно-стромальное отношение (ПСО). Из представленных на рис. 8 и 9 данных видно, что в целом конъюгат с дегидрокостуслактоном по влиянию на структуру миокарда в большей степени сходен с даунорубицином, чем конъюгат с эпоксиизоалантолактоном. Кроме того, в группе с даунорубицином наблюдается выраженное расширение перинуклеарного пространства, которое, как известно по работам Льва Моисеевича Непомнящих о морфогенезе важнейших общепатологических процессов в сердце, в том числе и антрациклиновой кардиомиопатии, является перинуклеарным отеком.

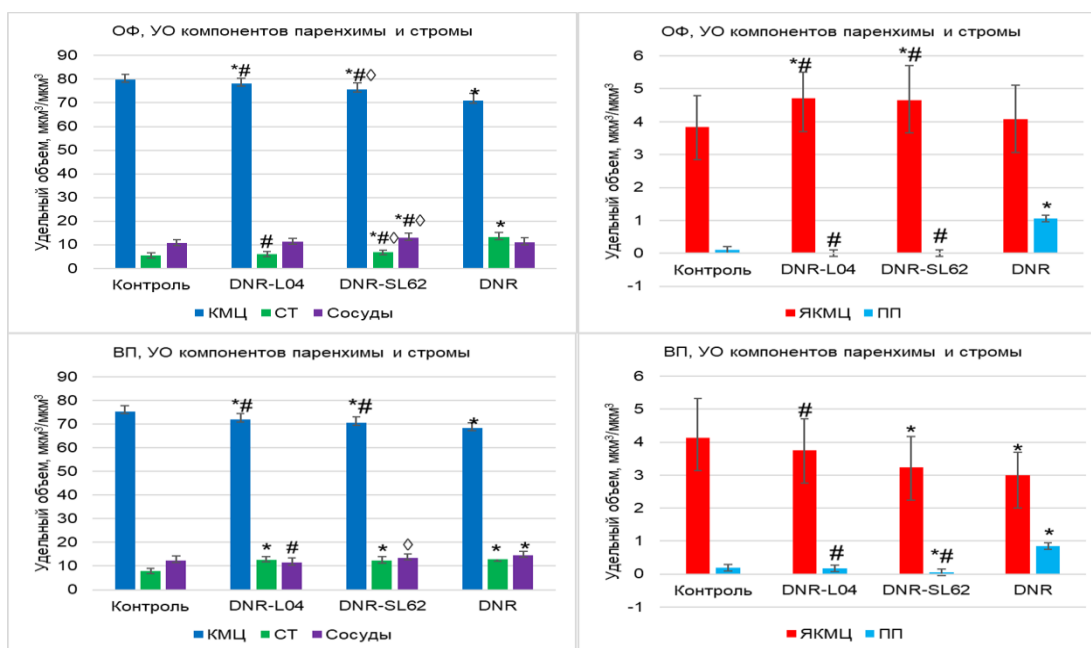


Рисунок 8. Гистограммы распределения УО компонентов паренхимы и стромы

Примечание: * – статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$

– статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$

◇ – статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$

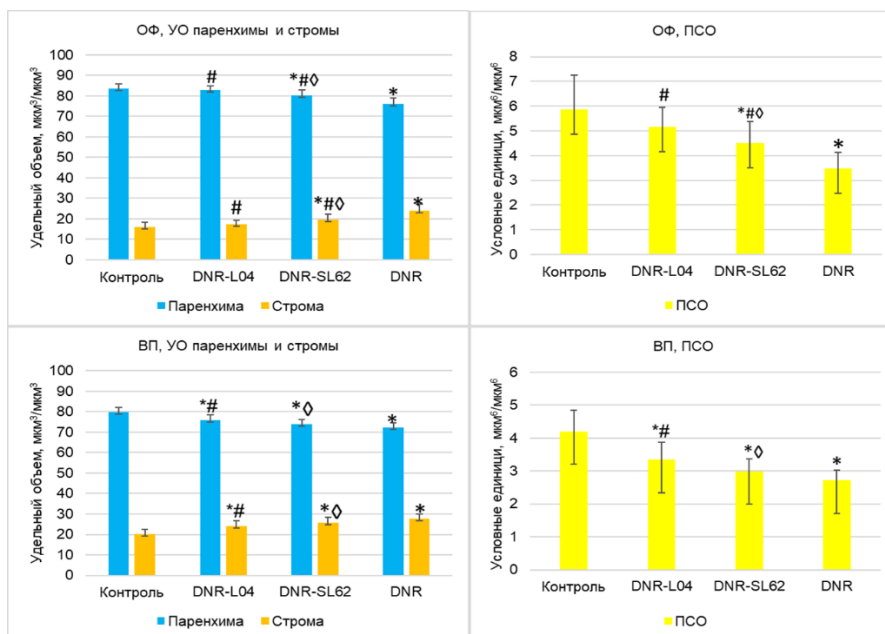


Рисунок 9. Гистограммы распределения УО паренхимы и стромы, а также ПСО

Примечание: * – статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$

– статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$

◇ – статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$

Для более достоверной оценки влияния соединений на кардиомиоциты – одну из основных мишеней антрациклиновой кардиотоксичности – проводили микроскопическое исследование состояния кардиомиоцитов и компьютерную морфометрию. Измеряли диаметры кардиомиоцитов (а также ЯКМЦ и ПП) с последующим расчетом средних значений.

Методом световой микроскопии (рис. 10) было установлено, что в контроле кардиомиоциты имеют равномерную окраску, сократительный аппарат хорошо визуализирован и миофибриллы плотно прилегают друг к другу. В группе с DNR в ОФ и ВП у кардиомиоцитов окраска неравномерная, часто встречается расширенное ПП и миофибриллы в некоторых участках имеют просветления между друг другом (вероятно некоторая дезорганизация сократительного аппарата). Конъюгат с дегидрокостуслактоном в ОФ лечения показывает подобные даунорубину эффекты, но в ВП видно, что состояние сократительного аппарата становится сравнимым с контролем. В группе DNR-L04 в ОФ и ВП состояние кардиомиоцитов сходно с контролем, однако в ОФ лечения кардиомиоциты визуально имеют больший диаметр, чем в других группах сравнения.

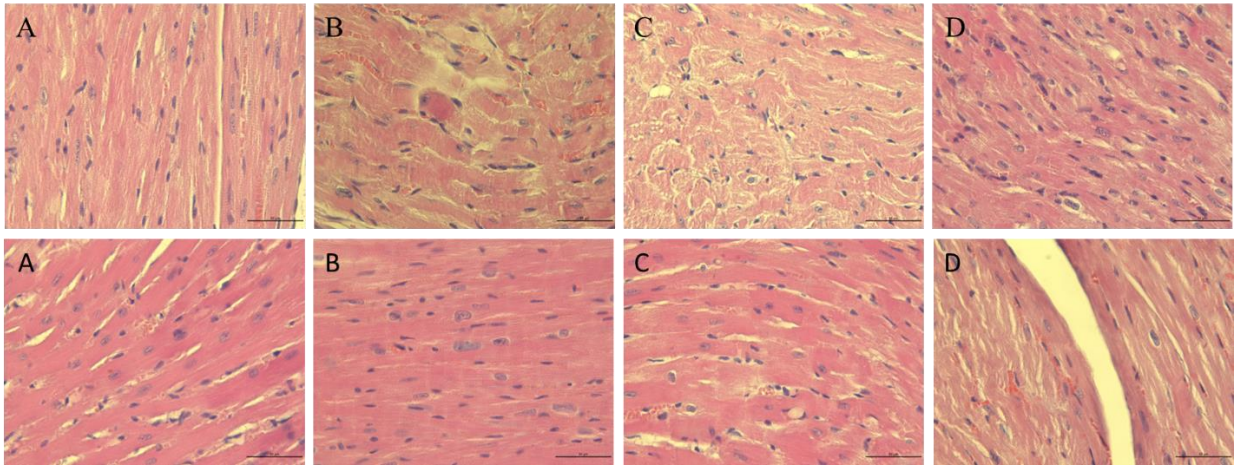


Рисунок 10. Миокард левого желудочка. А – Контроль, В – DNR-L04, С – DNR-SL62, D – DNR. Верхний ряд – ОФ, нижний ряд – ВП. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400

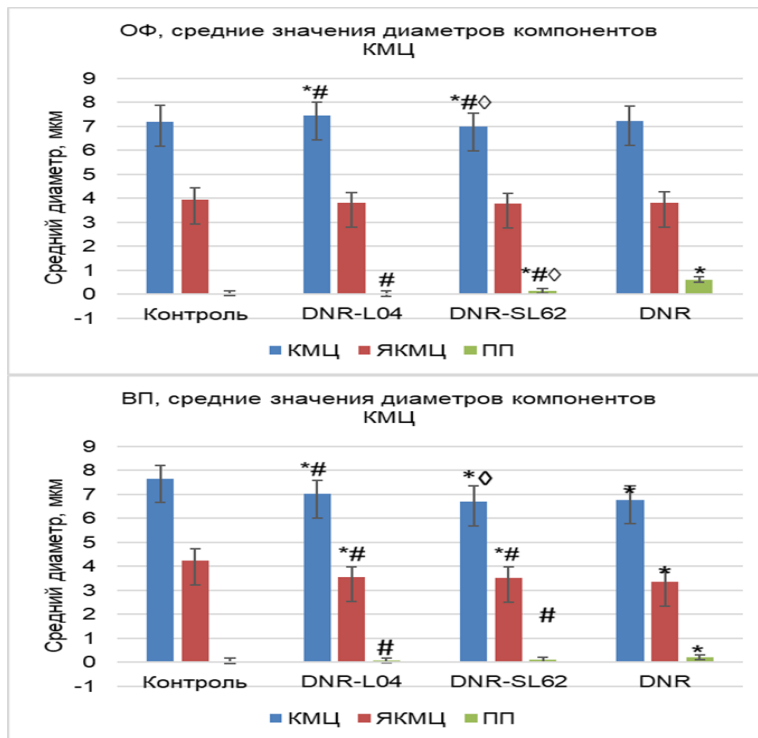


Рисунок 11. Гистограммы распределения средних значений диаметров

Примечание: * – статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$

– статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$

◇ – статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$

По результатам морфометрического исследования (рис. 11) установлено, что в группе с даунорубицинов в ОФ лечения большой вклад в диаметр кардиомиоцитов вносит перинуклеарный отек, который в ВП уменьшается; кроме того, проявляются атрофические изменения кардиомиоцитов. Соединение DNR-SL62 вызывает уменьшение диаметра кардиомиоцитов как в ОФ, так и в ВП. При этом вклад отека ПП в средний

диаметр кардиомиоцитов практически отсутствует. При использовании конъюгата с эпоксиизоалантолактоном в ОФ лечения средний диаметр кардиомиоцитов больше, чем в контроле, а после ВП – меньше контрольных значений, причем перинуклеарный отек практически отсутствует.

Таким образом, из представленных данных по гистологии видно, что влияние на морфологию миокарда левого желудочка уменьшается в ряду DNR > DNR-SL62 > DNR-L04 > Контроль. Конъюгат с дегидрокостуслактоном, который проявляет сходное с даунорубицином действие на клеточный цикл и морфологию клеток линии A549, также показал более близкое к DNR действие на миокард, чем конъюгат с эпоксиизоалантолактоном.

ВЫВОДЫ

1. Модификация сесквитерпеновыми лактонами даунорубицина по 3'-аминогруппе не приводит к значительному снижению цитотоксичности в отношении трех опухолевых культур из четырех. Основная часть соединений имеет активность, сравнимую с активностью даунорубицина или не более, чем в два раза ниже.
2. В дозе, сравнимой с IC₅₀ даунорубицина, исходный антрациклиновый антибиотик и практически все его конъюгаты с сесквитерпеновыми лактонами вызывают накопление клеток в G₂/M фазе клеточного цикла и не вызывают выраженную индукцию апоптоза/некроза в течение 48 часов инкубации.
3. На основании данных о цитотоксичности и влиянии на клеточный цикл были выбраны два соединения: конъюгат даунорубицина с дегидрокостуслактоном (DNR-SL62), который имеет сходную с DNR цитотоксичность и влияние на G₂/M фазу клеточного цикла, и конъюгат даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном (DNR-L04), который проявляет высокую цитотоксичность, но отличные от DNR и DNR-SL62 эффекты.
4. Исследуемые соединения по-разному влияют на актиновые филаменты, приводя к нарушению или ремоделированию актинового цитоскелета и, как следствие, к изменению формы и размера клеток, а также к отсутствию цитокинеза. Конъюгат DNR-SL62 проявляет более сходное с даунорубицином действие на морфологию клеток.
5. Влияние на морфологию миокарда левого желудочка изменяется в ряду DNR > DNR-SL62 > DNR-L04 > Контроль, что подтверждает выявленную в *in vitro* тестах тенденцию. DNR-L04 имеет значения параметров сравнения, более близкие к контролю, и на основании этого выбирается в качестве соединения-лидера с меньшей кардиотоксичностью.

ПУБЛИКАЦИИ

Статьи – 1

1. Sergey A. Pukhov, Alexey V. Semakov, Anastasiya A. Globa, Lada V. Anikina, Svetlana V. Afanasyeva, Ekaterina Y. Yandulova, Yulia R. Aleksandrova, Margarita E. Neganova, Sergey G. Klochkov \ \ *New Conjugates of Daunorubicin with Sesquiterpene Lactones and Their Biological Activity* // *ChemistrySelect*. 2021; 32(6):8446-8451 <https://doi.org/10.1002/slct.202102244>

Тезисов – 8

2. А. А. Глоба, Л. В. Аникина, А. В. Семаков, С. А. Пухов, С. Г. Клочков *Цитотоксичность производных даунорубицина по отношению к резистентным линиям клеток.* Материалы V Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, Москва, 16–18 декабря 2019 г., журнал «Успехи молекулярной онкологии.» 2019. Том 6. № 4. Приложение. 1–186. С.145 (стендовый доклад)
3. С. А. Пухов, А. В. Семаков, А. А. Глоба, Л. В. Аникина, С. В. Афанасьева С. Г. Клочков *Конъюгаты антрациклиновых антибиотиков с сесквитерпеновыми лактонами.* Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург: ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – 253-254 с. (устный доклад)
4. Глоба А.А. «Антипролиферативная активность конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами» X Конференция молодых ученых ИФАВ РАН. Тезисы докладов, 14 декабря 2020 г., Черноголовка, Россия. С.4 (устный доклад)
5. Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Аникина Л.В., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. *Антипролиферативная активность даунорубицина, модифицированного по атому азота сесквитерпеновыми лактонами.* В сборнике: *MedChem-Russia 2021.* материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. Волгоград, 2021. С. 368. (стендовый доклад)
6. Аникина Л.В., Семаков А.В., Пухов С.А., Глоба А.А., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. *Цитотоксичность конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами в отношении резистентной линии клеток A549/DNR.* В сборнике: *MedChem-Russia 2021.* материалы

- конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. Волгоград, 2021. С. 290. (стендовый доклад)
7. Глоба А.А. *Влияние конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами на цитоскелет*. XI Конференция молодых ученых ИФАВ РАН. Тезисы докладов, 10 декабря 2021 г., Черноголовка, Россия. С.5 (устный доклад)
 8. Глоба А.А. *Механизмы действия и кардиотоксичность конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами*. XII Конференция молодых ученых ИФАВ РАН. Тезисы докладов, 16 декабря 2022 г., Черноголовка, Россия. С.8 (устный доклад)
 9. Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Аникина Л.В., Афанасьева С.В. *Гистологическая оценка кардиотоксичности конъюгатов даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостуслактоном*. Материалы VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, Москва, 21–23 декабря 2022 г., журнал «Успехи молекулярной онкологии.» 2022. Том 9. № 4. Приложение. 1–150. С.96 (стендовый доклад)