



Биолог. журн. Армении, 2 (70), 2018

**ДОКИНГ АНАЛИЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ФУРФУРИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЛЛИЛ-5-[2-(4-
АЛКОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-4-ИЛ]-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ**

**М.А. ИРАДЯН¹, Н.С. ИРАДЯН¹, А.А. АМБАРЦУМЯН², Л.Э. НЕРСЕСЯН¹,
А.С. АГАРОНЯН¹, И.С. ДАНИЕЛЯН¹, Р.Е. МУРАДЯН¹,
Р.В. ПАРОНИКЯН¹, Г.М. СТЕПАНЯН¹**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА

¹*Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА*

²*Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА*

melkon.iradyan@mail.ru

Проведен докинг анализ и исследованы противоопухолевая активность на саркоме 180, влияние на уровень метилирования опухолевой ДНК на модели саркомы 180 in vitro и антибактериальные свойства по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям фурфурильных производных 4-аллил-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов. В химиотерапевтических опытах выявлено, что некоторые соединения угнетают рост саркомы 180 на 37-44 %, ингибируют уровень метилирования ДНК опухолевой ткани и проявляют слабую антибактериальную активность в отношении использованных штаммов, заметно уступая фуразолидону.

Фурфурильные производные – докинг анализ – саркома 180 – деметилирование ДНК – антибактериальная активность

իրականացվել է դոկինգ անալիզ եվ հետազոտվել են 4-ալլիլ-5-[2-(4-ալկօքսիֆենիլ)խինոլին-4-իլ]-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների ֆուրֆուրիլային ածանցյալների հակաուռուցքային ակտիվությունը in vivo պայմաններում, ազդեցությունը ուռուցքային ՂՆԹ-ի մեթիլացման մակարդակի վրա in vitro՝ սարկոմա 180 շտամի վրա, ինչպես նաև հակաբակտերիալ ակտիվությունը զրամդրական և զրամբացասական բակտերիաների հանդեպ: Քիմիոթերապևտիկ փորձերում բացահայտվել է, որ որոշ միացություններ ճնշում են սարկոմա 180-ի աճը (37-44 %), ինչպես նաև նվազեցնում են ուռուցքային ՂՆԹ-ի մեթիլացման մակարդակը, և ցուցաբերում են հակաբակտերիալ ակտիվություն օգտագործված շտամների նկատմամբ՝ միևնույն ժամանակ զգալի զիջելով ֆուրազոլիդոնին:

*ֆուրֆուրիլային ածանցյալներ – դոկինգ անալիզ – սարկոմա 180 – ՂՆԹ-ի
դեմեթիլացում – հակաբակտերիալ ակտիվություն*

The docking analyses was carried out and the antitumor activity on sarcoma 180, the effect on the level of methylation of tumor DNA on the model of sarcoma 180 in vitro and antibacterial properties against gram-positive and gram-negative bacteria of furfuryl derivatives of 4-allyl-5-[2-(4-al-koxyphenyl)quinolin-4-yl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiols had been studied. In chemotherapeutic experiments it was revealed that some combinations inhibited the growth of sarcoma 180 on 37-44 %, inhibited the level of methylation of tumor tissue and showed an even antibacterial activity to the strains used, but it was noticeably inferior to furazolidone.

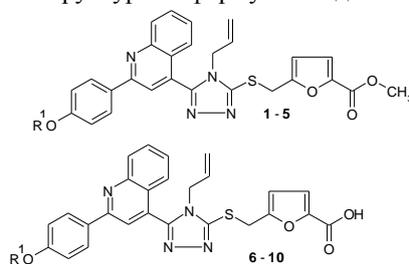
Furfuryl derivatives – docking analysis – sarcoma 180 – demethylathion of DNA – antibacterial activity

Изучая механизмы биологического действия противоопухолевых, антибактериальных и противовирусных препаратов, можно прийти к выводу, что в основе биохимического механизма многих из них лежит блокада рецепторов, ответственных за жизнедеятельность вирусов, опухолевых и бактериальных клеток. Онкогенный рецептор эпидермального фактора роста EGFR принадлежит к семейству трансмембранных ErbB белков, которые регулируют передачу сигнала и экспрессию генов, участвующих в жизненно важных функциях, таких как клеточная пролиферация, выживание и дифференциация. Мутации, нарушающие регуляцию или вызывающие сверхэкспрессию рецептора, ведут к прогрессии рака легких, молочной железы, простаты и прямой кишки. Активация EGFR основывается на аутофосфорилировании тирозинкиназного домена через лиганд-зависимые и лиганд-независимые механизмы. Для рецептора EGFR разработаны две стратегии рецепторного взаимодействия. Первое – блокирование димеризации внеклеточной области рецептора с помощью специфических антител, второе – ингибирование каталитического участка внутриклеточной области рецептора малыми молекулами, так называемыми “small molecules”.

В настоящее время известен ряд таргетных препаратов, которые являются блокаторами онкогенных рецепторов тирозинкиназы или фарнезилтрансферазы и в предклинических испытаниях оказались эффективными при лечении опухолей молочной железы (нератиниб) [6, 12], разных форм злокачественной лейкемии (зарнестра) [5, 8], рака коры надпочечников, яичников, молочной железы, легкого (линситиниб) [7,11,13], при метастатическом раке простаты, почек, глиобластомы и ряда других солидных опухолей кабозантиниб [10,18, 20], тивозаниб [14,15]. В своей структуре они содержат хинолин, другие гетероциклы и бензольные кольца с заместителями. Ранее были синтезированы и изучены биологические свойства фурфурильных производных 4-аллил-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения **1-10**), молекула которых в своей структуре содержит фармакофорные гетероцилы хинолин, триазол и фуран [2]. В фенильном заместителе хинолина введена гидрофобная и малотоксичная алкоксигруппа, аллильный заместитель в триазоле и метоксикарбонильная или карбоксильная – в фуране.

В биологических экспериментах было обнаружено, что соединения **6-10** являются АТФ-конкурентными ингибиторами, в которых длина алкоксильного заместителя в бензольном кольце определяет в значительной степени ингибирующий эффект; пентилоксипроизводное (**10**, $R^1=C_5H_{11}$) в этом ряду наиболее сильный ингибитор EGFR. Установлено, что соединение **10** блокирует активность EGFR и, будучи связанная с ним, вызывает деградацию рецептора в раковых клетках, благодаря активации двух аутентичных протеазных систем: эндоцитоз/аутофагия и убихитинация/протеасома [2]. В экспериментах молекулы **6-10** показали умеренную токсичность к опухолевым клеткам молочной железы (штамм МДА МВ468) и легких (A549, NSC α C) [2].

Ниже представлены структурные формулы соединений **1-10**.



$R^1 = CH_3$ (**1,6**), C_2H_5 (**2,7**), C_3H_7 (**3,8**), C_4H_9 (**4,9**), C_5H_{11} (**5,10**).

В работе приведены данные докинг анализа соединений **1-10**, которые указывают на достаточно высокую аффинность молекул к каталитическому сайту EGFR. Результаты анализа показывают, что энергии связывания соединений **1-10** с внеклеточным доменом рецептора эпителиального фактора роста EGFR 11VO (eEGFR) [16] и с каталитическим доменом EGFR 3W32 (cEGFR) [9] близки к данным контрольных противоопухолевых препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Выбор контрольных препаратов обусловлен тем, что они содержат в структуре гетероцикл хиолин и обладают высокой энергией взаимодействия с рецептором.

Полученные результаты позволили расширить круг биологических исследований. В нашей работе исследованы противоопухолевая активность на мышах с имплантированной саркомой 180, влияние на уровень метилирования опухолевой ДНК на модели саркомы 180 *in vitro* и антибактериальные свойства соединений 1-10.

Материал и методика. Использованные в работе PDB файлы димера внеклеточного домена рецептора эпителиального фактора роста EGFR 11VO (eEGFR) и каталитического домена EGFR 3W32 (cEGFR) были взяты из RCSB Protein Data Bank. Файл 11VO был получен в результате рентгеноструктурного анализа с разрешением 3.30 Å, а 3W32 – в результате PCA с разрешением 1.80 Å.

Модели контрольных препаратов – нератиниба, зарнестры, линситиниба, кабозантиниба и соединений **1-10** в PDB формате создавались с применением программного пакета ChemBio Draw Ultra12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio3d-ultra-12.0>). Минимизация свободных энергий указанных соединений проводилась программой MM2 программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0.

In silico моделирование взаимодействия указанных лигандов с соответствующими макромолекулами осуществлено с применением программного пакета AutoDock Vina [17]. Профили взаимодействий были охарактеризованы программой AutoDockTools 1.5.6rc3. Для каждого взаимодействия 9 конформаций с наивысшими свободными энергиями были предсказаны скоринг функцией vina.

Противоопухолевые свойства изучали на мышах с перевиваемой саркомой 180 (С-180) по методике [3]. Ввиду плохой растворимости соединения животным вводили внутривенно в виде суспензии, приготовленной ex tempore в 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы, ежедневно в течение 6 дней в дозах 1/10-1/15 от ЛД₅₀. Контрольная группа животных получала растворитель в том же объеме. В конце опыта всех животных забивали под эфирным наркозом, определяли массу животного и опухоли. Критерием терапевтического эффекта служил процент торможения опухоли (Т%) по сравнению с контролем.

Изучено воздействие соединений **1-10** на уровень метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro* на модели С-180, извлеченной после забоя мышей методом декапитации под эфирным наркозом. К гомогенату добавляли 3×10^{-6} М раствор исследуемых соединений (на 10 г опухоли 12,5 мл раствора), растворитель – карбоксиметилцеллюлоза. Инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 ч. После инкубации экстрагировали ДНК фенольно-хлороформным методом [19]. Осуществляли кислотный гидролиз ДНК до азотистых оснований, разделяли азотистые основания : гуанин (Г), цитозин (Ц), 5-метилцитозин (5-МЦ), аденин (А), тимин (Т) с помощью тонкослойной хроматографии в системе растворителей – н-бутанол : вода : аммиак (60:10:0,1) и проводили спектрофотометрию элюатов всех оснований на спектрофотометре СФ-16. Статистическую обработку результатов противоопухолевой активности по ингибированию метилирования ДНК проводили по критерию Стьюдента-Фишера ($p < 0,05$).

Антибактериальную активность соединений 1-10 изучали методом "диффузии в агаре" [1] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали эталонные штаммы микроорганизмов (Государственный контрольный институт им Л.А.Тарасевича, Москва), отличающиеся по чувствительности к антибактериальным препаратам: два штамма грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p и *S. aureus* 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили испытуемые вещества по

0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микробов на месте нанесения вещества после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37⁰С. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон.

Результаты и обсуждение. Для соединений **1-10** и контрольных препаратов были рассчитаны энергии взаимодействия с димером eEGFR и каталитическим доменом cEGFR с применением докинг анализа, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица.1. Взаимодействие соединений **1-10** и контрольных препаратов с внеклеточным рецептором IIVO и каталитической субъединицей 3W32

Ligand	Human IIVO eEGFR		Human 3W32 cEGFR	
	ΔG_0 , kcal/mol	K_D , μ M	ΔG_0 , kcal/mol	K_D , μ M
Neratinib (HKI-272)	-8.7	0.420	-10.3	0.028
Linsitinib (OSI-906)	-9.3	0.152	-11.1	0.007
Zarnestra (R-115777)	-9.4	0.129	-11.1	0.007
Cabozantinib (XL-184)	-8.9	0.299	-10.1	0.040
1	-9.4	0.129	-9.7	0.078
2	-8.6	0.497	-9.9	0.055
3	-8.3	0.824	-9.2	0.180
4	-8.7	0.420	-10.2	0.033
5	-8.9	0.299	-10.2	0.033
6	-9.3	0.152	-10.0	0.047
7	-9.0	0.253	-9.9	0.055
8	-8.4	0.696	-10.0	0.047
9	-8.3	0.824	-10.2	0.033
10	-8.2	0.976	-10.4	0.024

Из данных табл. 1 следует, что энергии связывания с димером IIVO и каталитическим доменом 3W32 у соединений 1-10 примерно того же порядка, что энергии взаимодействия контрольных препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Причем энергии взаимодействия изученных соединений с каталитическим доменом (cEGFR) на 1-2 порядка выше, чем энергии взаимодействия с димером внеклеточного домена рецептора (eEGFR). Разница составляет более чем 1 кКал/моль свободной энергии Гиббса. В алкоксирядах наблюдается повышение энергии взаимодействия с рецептором для метокси-, бутокси- и пентилоксипроизводных (табл 1).

Пространственная форма взаимодействия зарнестры и соединений 5 и 10 с рецепторами представлена на рис. 1.

Из рис.1 следует, что участки взаимодействия зарнестры и соединений 5 и 10 совпадают для каталитического домена рецептора cEGFR (pdb 3W32), что может привести к ингибированию киназы, следовательно, подавлению пролиферативной функции EGFR.

В случае димера внеклеточного домена eEGFR (pdb IIVO), зарнестра ни в одной из 9-ти рассчитанных AutoDock Vina энергетически выгодных конформациях не взаимодействует в щели образования димера, что говорит о том, что зарнестра не может способствовать образованию димера EGFR и, следовательно, активации рецептора и запуску процессов злокачественного роста клеток.

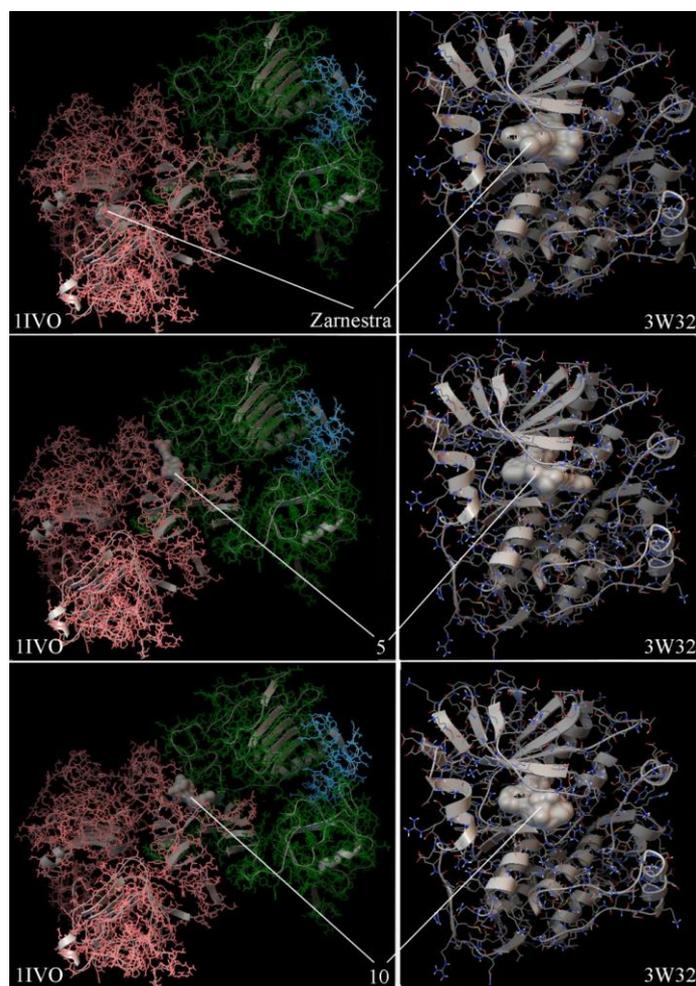


Рис. 1. Взаимодействие зарнестры и соединений **5,10** с IIVO и 3W32.

Этим объясняется противоопухолевый эффект зарнестры. Соединение **5** взаимодействует с димером в этой щели в 3-й наиболее выгодной конформации, а соединение **10** – во 2-й, и это говорит о том, что изучаемые соединения могут усилить пролиферативные функции рецептора с внеклеточной стороны. Однако, так как энергия взаимодействия соединений **5,10** с eEGFR на 1-2 порядка выше по сравнению с eEGFR, доминирующим является суммарный ингибирующий эффект на рецептор, чем можно объяснить противоопухолевую активность соединения **10**. Из приведенных данных следует, что результаты виртуального анализа совпадают с экспериментальными данными взаимодействия соединений с активным центром рецептора тирозинкиназы [2]. Исследована противоопухолевая активность соединений **1-10** на саркоме 180.

При изучении острой токсичности установлено, что соединения **1-10** сравнительно малотоксичны. ЛД₁₀₀ колеблется в пределах 2000-2500 мг/кг (табл. 2). В химиотерапевтических опытах выявлено, что большинство испытуемых веществ в дозе 200 мг/кг проявляет достоверную противоопухолевую активность на саркоме 180, угнетая рост опухоли в пределах 37-44 % (табл. 2).

Таблица.2. Токсичность и противоопухолевая активность соединений 1-10

№ Соединения	Острая токсичность		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
	ЛД ₁₀₀	МПД	Доза, мг/кг	T%	P
1	2350	1100	200	37,5	= 0,05
2	2350	1100	200	23,6	> 0,05
3	2500	1250	200	27,6	> 0,05
4	2500	1250	200	39,2	= 0,05
5	2500	1250	200	43,5	= 0,05
6	1900	950	200	43,3	= 0,05
7	1800	850	200	24,4	> 0,05
8	1900	950	200	25,0	> 0,05
9	1800	850	200	39,0	= 0,05
10	1950	950	200	36,7	= 0,05

Из данных таблицы 2 можно заключить, что более активными оказались метокси-, бутокси- и пентилоксипроизводные эфиров и кислот. Выделенные ДНК принадлежат к АТ-типу. Количество (Г+Ц+МЦ) в них составляет 40,14-44 86 моль%. Нуклеотидный состав ДНК соответствует правилам Чаргаффа. Четкое различие между образцами ДНК из опухолевой ткани после воздействия исследуемых соединений обнаруживается только в отношении содержания 5-МЦ. Большинство изучаемых соединений ингибирует уровень метилирования опухолевой ДНК. Наибольшей активностью обладают соединения: 2 (54,3 %), 3 (66,2 %), 4 (31,8%), 7 (72,8 %), 8 (49,0 %), 9 (45,0 %) ($p < 0,05$). Кислоты 6-10 более активно подавляют метилирование опухолевой ДНК по сравнению с эфирами 1-5 (табл. 3).

Таблица 3. Воздействие соединений 1-10 на метилирование опухолевой ДНК

№ Соединения	Содержание оснований в ДНК, мол. %						Ингибирования уровня метилирования, %
	Г	Ц	5-МЦ±ζ	А	Т	Г+Ц+5-МЦ	
1	21,05	19,98	1,07±0,02	28,95	28,95	42,1	29,1
2	21,65	20,96	0,69±0,06	28,35	28,35	43,3	54,3
3	22,43	21,92	0,51±0,04	27,57	27,57	44,86	66,2
4	20,29	19,26	1,03±0,01	29,71	29,71	40,58	31,8
5	21,52	20,45	1,07±0,02	28,48	28,48	43,04	29,1
6	20,9	19,52	1,38±0,03	29,1	29,1	41,8	-
7	20,99	20,58	0,41±0,01	29,01	29,01	41,98	72,8
8	21,19	20,42	0,77±0,03	28,81	28,81	42,38	49,0
9	20,07	19,24	0,83±0,02	29,93	29,93	40,14	45,0
10	20,58	19,33	1,25±0,03	29,42	29,42	41,16	17,2
(С-180) Контроль	21,3	19,7	1,51±0,04	28,7	28,7	42,51	

$p < 0,05$.

Деметилирующая способность соединений может быть обусловлена их влиянием на аномально метилированные гены, приводящие к торможению роста опухоли [4].

Исследование антибактериальной активности показало, что испытуемые вещества проявляют слабую активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-14 мм, существенно уступая контрольному препарату фуразолидону ($d=24-25$ мм) (табл. 4).

Таблица.4. Антибактериальная активность соединений 1-10

No Соединения	Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)			
	Staphylococcus aureus		Sh.Flexneri 6858	E.Coli 0-55
	209p	1		
1	10	10	10	10
2	12	11	10	11
3	11	10	10	10
4	10	10	10	11
5	11	10	10	11
6	10	10	10	10
7	13	11	11	10
8	14	11	12	10
9	10	10	10	10
10	10	10	12	10
Фуразолидон	25	24	24	24

На основании полученных результатов можно заключить, что среди исследуемых соединений относительно большей противоопухолевой активностью обладают метокси-, бутокси- и пентилоксипроизводные эфиров и кислот. Наблюдается некоторая корреляция между противоопухолевой активностью и деметилированием опухолевой ДНК. Выявленные закономерности в плане структурно-функциональной взаимосвязи синтезированных соединений с белковыми мишенями представляют интерес для продолжения работ в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. М., Медицина, сс. 509-524, 2012.
2. Сакарян В.А., Р. Алвес де Суса, Г.Боллот, К.Бовес, А.А.Амбарцумян, А.Гяльханданян, Степанян Г.М., М.А.Ирадян, Н.С.Ирадян. Направленная терапия рака: фурфурильные производные 4-аллил-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с тройным действием на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Научная конференция Армянского химического общества "Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии", Ереван, с. 41, 2017.
3. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. Софиной С.П., Сыркина А.П., Голдина А., Кляйна А. М., Медицина, 1980.
4. Azad N., Zahnov C.A., Rudin C.M., Baylin S.B. The future of epigenetic therapy in solid tumours-lessons from the past. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 10, 5, p. 256-266, 2013.
5. Bai F., Villagra A.V., Zou J., Painter J.S., Connolly K., Blaskovich M.A., Sokol L., Serbti S., Djeu J.Y., Loughran T.P., Wei S., Sotomayor E., Epling-Burnette P. Tipifamib-mediated suppression of T-bet-dependent signaling pathways. *Cancer Immunol. Immunother.*, 61, 4, p. 523-533, 2012.
6. Chow L.W-C., Xu B., Gupta S., Freyman A., Zhao Y., Abbas R., Van M-L.V., Bondarenko I. Combination neratinib (HKI-272) and paclitaxel therapy in patients with HER2- positive metastatic breast cancer. *British J. Cancer*, 108, p. 1985-1993, 2013.
7. Fassnacht M., Berruti A., Baudin E., Demeure M.J., Gilbert J., Haak H., Kroiss M., Quinn D.I., Hesseltine E., Ronchi C.L., Terzolo M., Choueiri T.K., Poondru S., Fleege T., Rorig R., Chen J., Stephens A.W., Worden F., Hammer G.D. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a doubleblind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 16, 4, p. 426-435, 2015.

8. *Jabbour E., Kantarjian A., Cortes J.* Clinical activity of Farnesyl Transferase Inhibitors in Hematologic Malignancies: Mechanism of Action. *Leukemia Lymphoma*, 45, 11, p. 2187-2195, 2004.
9. *Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T.* Design and synthesis of novel pyrimido[4,5-b]-azepine derivatives as HER2/EGFR dual inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, p. 2250-2261, 2013.
10. *Lee R.J., Saylor P.J., Michaelson M.D., Rothenberg S., Smas M.E., Miyamoto D.T., Gurski C.A., Xie W., Maheswaran S., Haber D.A., Goldin J.G., Smith M.R.* A dose ranging study of cabozantinib in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin. Cancer Res.*, 19, 11, p. 3088-3094, 2013.
11. *Leiphrakpam P.D., Agarwal E., Mathiese M., Haferbier K.L., Brattain M.G., Chowdhury S.* In vivo analysis of insulin-like growth factor type 1 receptor humanized monoclonal antibody MK-0646 and small molecule kinase inhibitor OSI-906 in colorectal cancer. *Oncol. Rep.*, 31, 1, p. 87-94, 2014.
12. *López-Tarruella S., Jerez Y., Márquez-Rodas I., Martín M.* Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer. *Future Oncol.*, 8, 6, p. 671-681, 2012.
13. *McKinley E.T., Budai J.E., Zhao P., Guleryur S., Mantis C., Gokhale P.C., Wild R., Manning H.C.* 18FDG-PET predicts pharmacodynamic response to OSI-906, a dual IGF-1R/IR inhibitor, in preclinical mouse models of lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 17, 10, p. 3332-3341, 2011.
14. *Mehra A., Sonpavde G., Escudier B.* Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. *Future Oncol.*, 10, 11, p. 1819-1826, 2014.
15. *Niwakawa M., Yamaguchi R., Onozawa Y., Yasui H., Taku K., Naito T., Akinaga S., Boku N., Yamamoto N.* Phase I study of highly selective inhibitor of VEGFR tyrosine kinase, tivozanib, in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci.*, 104, 8, p. 1039-1044, 2013.
16. *Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai Sh., Yamanaka M., Kim J.-H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., Yokoyama Sh.* Crystal Structure of the Complex of Human Epidermal Growth Factor and Receptor Extracellular Domains. *Cell*, 110, p. 775-787, 2002.
17. *Trott O., Olson A.J.* AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Computational Chem.*, 31, p. 455-461, 2010.
18. *Vaishampayan U.* Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Current Oncol. Rep.*, 15, 2, p. 76-82, 2013.
19. *Vanyushin B.F., Masin A.N., Vasiliev V.R., Belozersky A.N.* The content of 5-methyl-cytosine in animal DNA: the species and tissue specificity. *Biochim. Biophys. Acta*, 299, p. 397-403, 1973.
20. *Zhang Y., Guessous F., Kofman A., Schiff D., Aboumader R.* XL-184, a MET, VEGFR-2 and RET kinase inhibitor for the treatment of thyroid cancer, glioblastoma multiforme and NSCLC. *Drugs*, 13, 2, p. 112-121, 2010.

Поступила 26.02.2018