



© Коллектив авторов, 2024

УДК 615.277.3:[547.789.1 + 547.853 + 547.335]

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>

**Б. В. Папонов^{1,2}, О. С. Шемчук^{1,2}, Д. Н. Майстренко², О. Е. Молчанов²,
В. В. Шаройко^{1-3*}, К. Н. Семенов¹⁻³**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ТИАЗОЛОПИРИМИДИНИЕВЫЕ СИСТЕМЫ С КВАТЕРНИЗОВАННЫМ АТОМОМ АЗОТА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Поступила в редакцию 08.06.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Тиазолпиримидиниевые системы с кватернизованным атомом азота привлекают все большее внимание в области разработки новых противоопухолевых препаратов. Их уникальная химическая структура и потенциальные биологические свойства делают их перспективными кандидатами для создания эффективных лекарственных средств. В последние годы исследования показали, что эти соединения обладают значительной активностью против различных типов опухолей, что обусловлено их способностью взаимодействовать с клеточными мишенями, нарушая процессы, критические для выживания и пролиферации опухолевых клеток. Настоящий обзор посвящен анализу текущего состояния исследований в области тиазолпиримидинов, включая синтез, механизмы действия и оценку их противоопухолевого потенциала, с акцентом на важность кватернизованного атома азота в их биологической активности.

Ключевые слова: хинолин, кватернизованный атом, топоизомераза, цитостатики, липосомы

Для цитирования: Папонов Б. В., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Тиазолпиримидиниевые системы с кватернизованным атомом азота как перспективные противоопухолевые агенты. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):10 – 18. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>.

* Автор для связи: Владимир Владимирович Шаройко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: sharoyko@gmail.com.

**Boris V. Paponov¹, Olga S. Shemchuk^{1,2}, Dmitrii N. Maistrenko², Oleg E. Molchanov²,
Vladimir V. Sharoyko^{1-3*}, Konstantin N. Semenov¹⁻³**

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

³ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

THIAZOLOPYRIMIDINIUM SYSTEMS WITH A QUATERNIZED NITROGEN ATOM AS PROMISING ANTICANCER AGENTS

Received 08.06.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Thiazolopyrimidinium systems with a quaternized nitrogen atom are attracting increasing attention in the development of new anticancer drugs. Their unique chemical structure and potential biological properties make them promising candidates for the development of effective drugs. In recent years, researches have shown that these compounds have significant activity against various types of tumors due to their ability to interact with cellular targets, disrupting processes critical for

the survival and proliferation of tumor cells. This review examines the current state of researches on thiazolopyrimidines, including synthesis, mechanisms of action, and evaluation of their antitumor potential, with an emphasis on the importance of the quaternized nitrogen atom in their biological activity.

Keywords: quinoline, quaternized atom, topoisomerase, cytostatics, liposomes

For citation: Paponov B. V., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N. Thiazolopyrimidinium systems with a quaternized nitrogen atom as promising anticancer agents. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):10–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>.

* **Corresponding author:** Vladimir V. Sharoyko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sharoyko@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение таргетных противоопухолевых препаратов значительно усиливает эффективность фармакотерапии наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, однако развитие множественной лекарственной устойчивости у опухолевых клеток в ответ на химиотерапию или вследствие прогрессирования заболевания [1] вынуждает искать либо другие мишени, либо новые молекулы, имеющие другой механизм действия. В связи с этим ДНК опухолевых клеток могут рассматриваться в качестве приоритетных мишеней, а создание новых селективных ДНК-тропных препаратов является одной из актуальных задач медицинской химии.

На сегодняшний день ДНК-тропные противоопухолевые и антибактериальные препараты, широко применяемые в практической медицине, *де-факто* представлены двумя классами соединений. Это разработанные в середине XX века противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда (группа доксорубина) и ряд полусинтетических производных природного вещества камптотецина, такие как топотекан и ириротекан, применяющиеся в клинике. Таким образом, можно констатировать определенный застой, возникший в области поиска и применения новых противоопухолевых агентов [2].

Создание нового, и первого среди полностью синтетических, класса ДНК-тропных противоопухолевых соединений позволит интенсифицировать исследования в этой области.

Относительная простота синтеза гетероциклических систем, содержащих в гетероциклическом ядре кватернизованный атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей, позволит создать библиотеки широкого спектра хемотипов исследуемых соединений и провести корреляции между их структурой, способностью к взаимодействию с ДНК, цитотоксической, цитостатической и антибиотической активностями. Как следствие, в рамках данного класса соединений можно будет осуществлять подбор оптимального ряда соединений-лидеров для фармакотерапии опухолей.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Ингибиторы топоизомеразы — это класс препаратов, которые ингибируют активность ферментов топоизомеразы. Эти ферменты играют ключевую

роль в регуляции топологии ДНК, что включает такие процессы, как расплетение и спирализация ДНК, необходимые для репликации, транскрипции и репарации ДНК. Существует два основных типа топоизомераз, соответственно, и ингибиторы разделяются на ингибиторы топоизомеразы I и топоизомеразы II.

Топоизомераза I гидролизует фосфодиэфирные связи в одной из цепей ДНК, позволяя ей раскручиваться или расплетаться, а затем путем реакции лигирования восстанавливает целостность цепи. Ингибиторы топоизомеразы I блокируют этот процесс, что приводит к остановке репликации ДНК и вызывает гибель клетки [3].

В обзоре [4] описаны основные классы ингибиторов топоизомераз, проявляющих противоопухолевую активность и связывающихся с макромолекулами ДНК, образуя тройной комплекс ДНК-лиганд-белок. Также показано, что интеркаляция не является единственным способом связывания молекулы лиганда с ДНК: выделяют также встраивание в малую борозду двойной спирали и внешнее электростатическое связывание [5]. Встраивание в малую борозду также может эффективно ингибировать активность топоизомераз.

СОЛИ ХИНОЛИНИЯ И РОДСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ

Общее число классов малых молекул, связывающихся с ДНК и одновременно проявляющих выраженную противоопухолевую и антибиотическую активность, сравнительно невелико. Можно выделить аминоакридиновый (рис. 1, а), антрациклиновый (рис. 1, б) и камптотециновый (рис. 1, в) скаффолды.

В то же время, для многих других соединений отсутствует информация о системных исследованиях в этой области. Для некоторых известна возможность связывания с ДНК, для других есть данные об их антибактериальной и противоопухолевой активностях. Однако отсутствуют данные о биологических мишенях и механизмах действия этих соединений.

Так, для известных метиновых красителей — солей 2- или 4-(4-диметиламиностирил)хинолиния (рис. 2) антибактериальная активность известна с 1920-х гг. [6–8], а противоопухолевая — с начала 1950-х гг. [9, 10]. Большой объем информации об исследованиях биологической активности солей хинолиния, в том числе содержащих стирильные

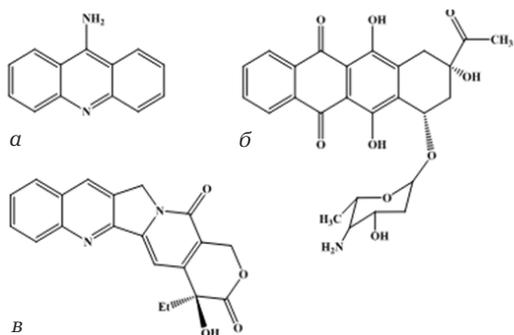


Рис. 1. Основные скаффолды противоопухолевых антибиотиков

Fig. 1. The main scaffolds of anticancer antibiotics

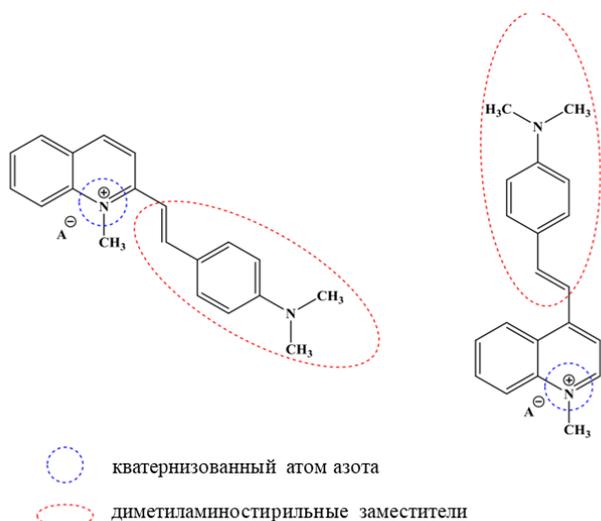


Рис. 2. Соли 2- или 4-(4-диметиламиностирил)хинолиния. Фармакофорные центры молекул выделены цветом

Fig. 2. Salts 2- or 4-(4-dimethylaminostyryl) quinolinium. Pharmacophore centers of the molecules are highlighted in color

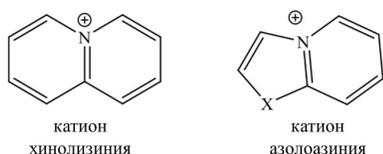


Рис. 3. Простейшие структуры катионов хинолизиния и азолазиния (X – гетероатом)

Fig. 3. The simplest structures of quinolizinium and azoloquinolinium cations (X – heteroatom)

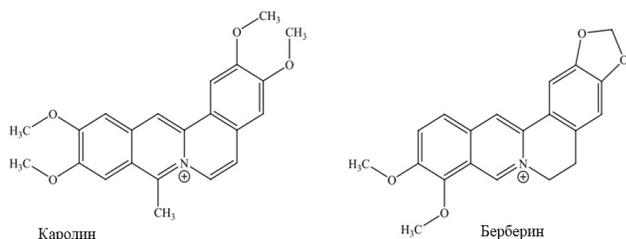


Рис. 4. Природные гетероароматические конденсированные системы, содержащие узловой кватернизованный атом азота

Fig. 4. Natural heteroaromatic condensed systems containing a nodal quaternized nitrogen atom

заместители, представлено в обзоре [11]. При этом отмечено, что эти данные противоречивы и часто взаимоисключающи.

Поиск, дизайн и синтез новых низкомолекулярных соединений с противоопухолевой активностью стал одной из важнейших целей в современной медицинской химии. Одну из наиболее эффективных групп химиотерапевтических агентов, используемых в химиотерапии рака, представляют молекулы, взаимодействующие с ДНК. При этом механизм связывания с ДНК может носить различный характер, включая встраивание в малую борозду двойной спирали, интеркаляцию, внешнее электростатическое связывание, а также образование ковалентных аддуктов.

На сегодня системные исследования биологической активности азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, системно ведутся только одной научной группой (Cosimo G. Fortuna, University of Catania, Italy). Они исследуют противоопухолевую и антибактериальную активность этого ряда соединений. Несмотря на значительный объем исследований, проведенных этой группой, и ряд выводов о соотношениях структура-активность для исследуемых соединений [12 – 15], никаких предположений по механизму действия азиниевых солей, содержащих стирильные заместители, сделано не было; биологические мишени, с которыми должны связываться исследуемые молекулы, также не предложены.

В то же время, доказана способность азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, связываться с ДНК и образовывать устойчивые высоколюминесцентные комплексы; показана возможность их использования в качестве маркеров G-квадруплексов [16, 17].

Таким образом, можно предположить, что выраженная противоопухолевая и антибактериальная активность азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, напрямую связана с их способностью связываться с ДНК. При этом механизм связывания однозначно не доказан. Существуют гипотезы об интеркаляции и встраивании в малую борозду двойной спирали, однако ни одна из них однозначно не доказана.

Не менее интересным и перспективным, но значительно менее изученным является класс гетероциклических солей, содержащих один или несколько стирильных заместителей и узловой кватернизованный атом азота. Гетероароматические конденсированные системы, содержащие хотя бы один узловой кватернизованный атом азота, также называемые в англоязычной научной литературе «azonia», подразделяются на два подкласса — соли хинолиния и соли азолазиния [18]. Соли хинолиния представляют собой конденсированные шестичленные гетероциклы, а азолазиниевые

соли — пятичленный гетероцикл, конденсированный с шестичленным (рис. 3).

Широко известными природными представителями этого ряда соединений являются алкалоиды каролин и берберин, а также ряд других природных соединений (рис. 4).

Уже в 1960-е гг. обнаружено, что каролин и берберин, содержащие узловой кватернизованный атом азота, могут связываться с ДНК [19]. Биологические свойства этих производных и их связывание с биомишенями активно изучаются до настоящего времени [20, 21].

Во второй половине 1990-х гг. было показано, что конденсированные гетероциклические системы на основе γ -карболина, содержащие узловой кватернизованный атом азота, проявляют свойства эффективных ДНК-интеркаляторов (рис. 5) [22, 23]. Более того, проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что производные хинолизилий бромида связываются преимущественно с парами оснований GC. Облучение ДНК в присутствии производных этих гетероциклических систем приводит к одноцепочечным разрывам в цепях нуклеиновой кислоты [24].

Дальнейшее изучение взаимодействия азолоазиниевых и хинозолиниевых систем с нуклеиновыми кислотами в условиях фотооблучения позволило сделать вывод об их фотоцитотоксичности и предположить возможность их использования в фотодинамической терапии онкологических заболеваний [25]. В 2013 г. было показано, что гетероциклические системы, содержащие узловой кватернизованный атом азота, обладают интенсивной флуоресценцией в ближней ИК-области и могут проявлять свойства эффективных клеточных красителей. Также была обнаружена их способность образовывать конъюгаты с ДНК с одновременным усилением флуоресценции [26]. В 2017 г. в этом качестве впервые были использованы катионные метиновые красители, состоящие из хинозолиниевых компонента и сопряженного стирильного заместителя в боковой цепи, содержащей электронодонорную группу [27]. Оказалось, что такие красители могут выступать в качестве маркеров митохондриальной ДНК [28] и сенсорных элементов на нитроредуктазу в митохондриях и лизосомах (рис. 6) [29].

Соли хинозолиния, содержащие два диалкиламиностирильных фрагмента, были рассмотрены в качестве зондов для G-квадруплексов ДНК [16]. Также диалкиламиностирильные производные алкалоида каролина были рассмотрены как флуоресцентные ДНК-зонды и клеточные красители [26] (рис. 7).

Следует отметить, что все вышеописанные данные относятся к гетероароматическим конденсированным системам, содержащим узловой кватернизованный атом азота, на основе ядра хинозолиния. Взаимодействие азолоазиниевых систем (рис. 8)

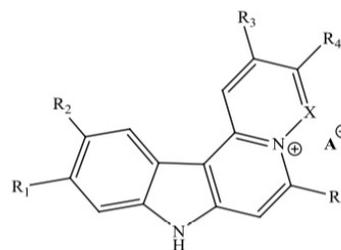


Рис. 5. ДНК-интеркаляторы, содержащие фрагмент γ -карболина и узловой кватернизованный атом азота
Fig. 5. DNA intercalators containing a fragment of γ -carboline and a nodal quaternized nitrogen atom

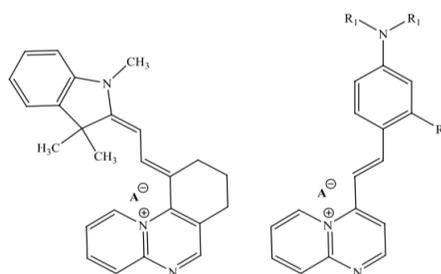


Рис. 6. Катионные метиновые красители, состоящие из хинозолиниевых компонента и сопряженного стирильного заместителя
Fig. 6. Cationic methine dyes consisting of a quinazolinium component and a conjugated styryl substituent

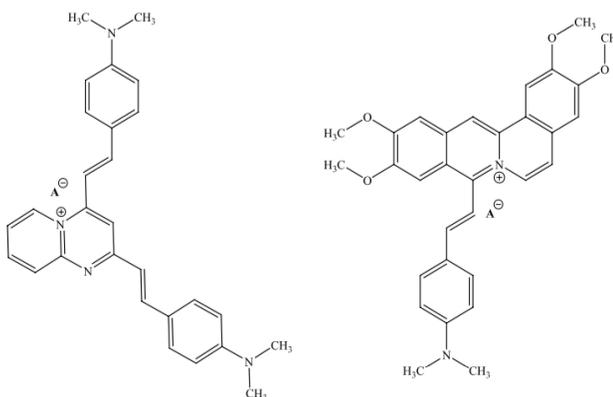


Рис. 7. ДНК-связывающие соли хинозолиния, содержащие диалкиламиностирильные фрагменты
Fig. 7. DNA-binding salts of quinazolinium containing dialkylamino styryl fragments

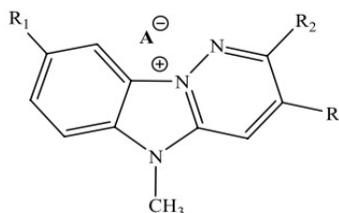


Рис. 8. ДНК-интеркаляторы пиридазино-бензимидазольного ряда — первый пример ДНК-тропных азолоазиниевых систем

Fig. 8. DNA intercalators of the pyridazine-benzimidazole type — the first example of DNA-tropic azoloazine systems

с ДНК до настоящего времени остается практически неизученным. Впервые такое комплексобразование описано только в 2014 г. [30], что послужило отправной точкой исследования азолоазиниевых систем как ДНК-интеркаляторов и зондов [31].

Несмотря на то, что синтетические подходы к получению азолоазиниевых систем на основе гетероциклического 5–6 бицикла известны с начала 1970-х гг. [32], а их синтез описан как реакция 5,7-диметилзамещенных солей азолопиримидиния с 4-диметиламинобензальдегидом, полученные азолоазиниевые соли не были исследованы с точки зрения ДНК-тропности целевых продуктов. Дальнейшее развитие эти работы получили только через многие годы, став отправной точкой для синтеза ряда ДНК-связывающих солей хинозолиния и азолоазиния, содержащих диалкиламиностирильные фрагменты.

Несмотря на достаточно большой объем материалов по взаимодействию с ДНК и изучению спектрально-люминесцентных свойств гетероароматических конденсированных систем, содержащих узловой кватернизованный атом азота, их биологическая активность системно изучена только для алкалоида берберина [19, 20]. В некоторых работах имеются отдельные данные по цитостатическому действию берберина и его аналогов, а также по перспективам их применения в фотодинамической терапии. Для азолоазиниевых систем отсутствует даже такая информация.

НАНОСИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Одним из подходов к увеличению концентрации цитотоксических препаратов в опухолевой ткани и снижению их токсичности в отношении неопухолевых клеток является применение наноконтейнеров [33]. Одними из первых нанопрепаратов были нековалентные конъюгаты цитостатиков с липосомами и альбумином [34]. Наноконтейнеры обеспечивают высокую метаболическую стабильность и мембранную проницаемость, биодоступность и длительную активность действующего вещества [35]. Описанные преимущества достигаются за счет существенной экстравазации нанопрепаратов в интерстициальную жидкость в области опухоли. Действующее вещество сохраняется в течение длительного времени в ткани опухоли благодаря аберрациям кровеносных и лимфатических сосудов в микроокружении опухоли. Данный механизм называется «расширенный эффект проницаемости и удержания» (EPR) [36]. Нанопрепараты на основе липосом и альбумина проникают в опухолевые клетки путем эндоцитоза [37], что позволяет преодолеть один из механизмов множественной лекарственной устойчивости [38]. Липосомы представляют собой наноконтейнеры, окруженные несколькими слоями из фосфолипидов и холестерина. Среди них выделяют малые однослойные везикулы (диаметром от 25 до 50 нм),

крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы (несколько липидных слоев разделены слоем водного раствора). Диаметр крупных и многослойных везикул составляет около 100–150 нм. Биосовместимость липосом обусловлена схожестью их строения с клеточной мембраной. Характеристики липосом зависят от их размера, поверхностного заряда, липидного состава мембраны, стерической стабилизации. Из недостатков липосомальных препаратов можно выделить неспецифическое поглощение и опсонизацию. Примерами разрешенных липосомальных препаратов, используемых в онкологии, являются амфотерицин В – Abelcet® (противогрибковый препарат, часто используемый при микотических инфекциях во время химиотерапии), показавший меньшую нефротоксичность, доксорубин – Myocet® и пегилированный липосомальный доксорубин – Doxil® и Caelyx®, цитарабин – DepoCyte® или иринотекан – Onivyde®. Doxil® и Caelyx® показали меньшую кардиотоксичность и миелотоксичность по сравнению со индивидуальным химиопрепаратом [39]. Из липосомальных препаратов также можно выделить нековалентные конъюгаты с цитарабином (DepoCyte), винкристином (Marqibo), иринотеканом (Onivyde), мифамуртидом (Mepact). Данные нанопрепараты были изучены при лечении рака молочной железы, поджелудочной железы, яичников, лимфобластомах, немелкоклеточном раке легкого, остеосаркомы и множественной миеломы [40]. Альбуминовые наноконтейнеры представляют собой микросферы или наночастицы, полученные путем осаждения или лиофилизации альбумина [41]. Полученные частицы могут инкапсулировать от десятков до тысяч лекарственных молекул на частицу, обеспечивая высокую эффективность загрузки лекарств. Однако, к сожалению, из-за относительно больших размеров альбуминовые наноконтейнеры могут поглощаться ретикулоэндотелиальной системой (RES) в печени и селезенке [42]. Также нековалентное взаимодействие между альбумином и молекулами лекарственного средства приводит к утечке лекарственного средства в сосудистой системе, что приводит к нежелательной системной токсичности [43]. Немецкие ученые предложили способы модификации альбумина с помощью денатурации и пегилирования, что обеспечило новые наноформы более низкой цитотоксичностью и высокой стабильностью [44]. Были созданы наноструктуры, содержащие липофильные аминокислотные карманы, в которые загружалось лекарственное вещество, что способствовало более эффективному высвобождению препарата в области опухоли [45]. Наночастицы на основе альбумина, содержащие паклитаксел – Abraxane®, были одобрены в клинической практике для лечения рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы. Abraxane был одобрен в

качестве монотерапии в случае рака молочной железы или в комбинации с гемцитабином при раке поджелудочной железы и с карбоплатином при мелкоклеточном раке легкого. Препарат Абрахаме проявил высокую эффективность у пациентов с раком молочной железы [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тиазолопиримидиновые системы с кватернизованным атомом азота представляют собой многообещающее направление в разработке новых противоопухолевых препаратов. Их уникальная химическая структура и способность взаимодействовать с важными клеточными мишенями открывают новые перспективы для эффективной терапии различных типов опухолей. В последние годы значительный прогресс был достигнут в области синтеза и изучения механизмов действия этих соединений, что подтверждает их высокий противоопухолевый потенциал. Необходимо продолжать углубленные исследования для полного понимания их биологической активности и дальнейшего развития на их основе инновационных лекарственных средств.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание препарата на основе наноформ инновационных синтетических противоопухолевых антибиотиков, включающих гетероциклические системы с кватернизованным атомом азота и стирильными фрагментами в виде конъюгатов с векторами адресной доставки к микроокружению опухоли»).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Creation of a drug based on nanoforms of innovative synthetic antitumor antibiotics, including heterocyclic systems with a quaternized nitrogen atom and styryl fragments in the form of conjugates with targeted delivery vectors to the tumor microenvironment»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller K. D., Siegel R. L., Lin C. C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* – 2016. – Vol. 66, № 4. – P. 271–289.
2. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 201.
3. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6, № 10. – P. 789–802.
4. Dezhenkova L. G., Tsvetkov V. B., Shtil A. A. Topoisomerase I and II inhibitors: chemical structure, mechanisms of action and role in cancer chemotherapy // *Russian Chemical Reviews.* – 2014. – Vol. 83, № 1. – P. 82–94.
5. Berman H. M., Young P. R. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids // *Annu Rev Biophys Bioeng.* – 1981. – Vol. 10, № 1. – P. 87–114.
6. Ashley J. N., Browning C. H., Cohen J. B., Gulbransen R. The antiseptic and trypanocidal properties of some anil and styryl derivatives of 4 amino quinaldine // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* – The Royal Society London, 1933. – Vol. 113, № 783. – P. 293–299.
7. Glen W. L., Sutherland M. M. J., Wilson F. J. et al. The preparation and therapeutic properties of certain 4-substituted quinoline derivatives // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – Royal Society of Chemistry, 1939. – P. 489–492.
8. Browning C. H., Cohen J. B., Ellingworth S., Gulbransen R. The antiseptic properties of the amino derivatives of styryl and anil quinoline // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* – The Royal Society London, 1926. – Vol. 100, № 703. – P. 293–325.
9. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T., Lewis M. R. Regression of transplanted rat lymphoma No. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline methiodide or methochloride // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* – SAGE Publications Sage UK: London, England, 1955. – Vol. 88, № 2. – P. 230–232.
10. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J Am Chem Soc.* – ACS Publications, 1951. – Vol. 73, № 7. – P. 3407–3408.
11. Gutsulyak B. M. Biological Activity of Quinolium Salts // *Russian Chemical Reviews.* – 1972. – Vol. 41, № 2. – P. 187–202.
12. Fortuna C. G., Barresi V., Bonaccorso C. et al. Design, synthesis and in vitro antitumour activity of new heteroaryl ethylenes // *Eur J Med Chem.* – 2012. – Vol. 47. – P. 221–227.
13. Barresi V., Bonaccorso C., Consiglio G. et al. Modeling, design and synthesis of new heteroaryl ethylenes active against the MCF-7 breast cancer cell-line // *Mol Biosyst.* – The Royal Society of Chemistry, 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 2426–2429.
14. Bongiorno D., Musso N., Bonacci P. G. et al. Heteroaryl-ethylenes as new lead compounds in the fight against high priority bacterial strains // *Antibiotics.* – MDPI, 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 1034.
15. Bivona D. A., Mirabile A., Bonomo C. et al. Heteroaryl-ethylenes as new effective agents for high priority gram-positive and gram-negative bacterial clinical isolates // *Antibiotics.* – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 767.
16. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- And

- distyryl dye libraries // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, 2019. – Vol. 15. – P. 1872–1889.
17. Long W., Zheng B. X., Huang X. H. et al. Molecular recognition and imaging of human telomeric G-Quadruplex DNA in live cells: a systematic advancement of thiazole orange scaffold to enhance binding specificity and inhibition of gene expression // J Med Chem. – J Med Chem, 2021. – Vol. 64, № 4. – P. 2125–2138.
18. Sucunza D., Cuadro A. M., Alvarez-Builla J., Vaquero J. J. Recent advances in the synthesis of azonia aromatic heterocycles // J Org Chem. – 2016. – Vol. 81, № 21. – P. 10126–10135.
19. Krey A. K., Hahn F. E. Berberine: Complex with DNA // Science (1979). – 1969. – Vol. 166, № 3906. – P. 755–757.
20. Bhadra K., Maiti M., Kumar G. S. DNA-binding cytotoxic alkaloids: comparative study of the energetics of binding of berberine, palmatine, and coralyne // DNA Cell Biol. – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 675–685.
21. Bazzicalupi C., Ferraroni M., Bilia A. R. et al. The crystal structure of human telomeric DNA complexed with berberine: an interesting case of stacked ligand to G-tetrad ratio higher than 1:1 // Nucleic Acids Res. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 632–638.
22. Molina A., Vaquero J. J., Garcia-Navio J. L. et al. Synthesis and DNA binding properties of γ -carboline derivatives and benzologues // J Org Chem. – 1996. – Vol. 61, № 16. – P. 5587–5599.
23. Molina A., Vaquero J. J., García-Navio J. L. et al. Azonia derivatives of the γ -carboline system. A new class of DNA intercalators // Bioorg Med Chem Lett. – Pergamon, 1996. – Vol. 6, № 13. – P. 1453–1456.
24. Ihmels H., Faulhaber K., Vedaldi D. et al. Intercalation of organic dye molecules into double-stranded DNA. Part 2: the annelated quinolizinium ion as a structural motif in DNA intercalators // Photochem Photobiol. – Wiley, 2005. – Vol. 81, № 5. – P. 1107–1115.
25. Prasad P., Khan I., Sasmal P. K. et al. Planar triazinium cations from vanadyl-mediated ring cyclizations: the thiazole species for efficient nuclear staining and photocytotoxicity // Dalton Transactions. – The Royal Society of Chemistry, 2013. – Vol. 42, № 13. – P. 4436–4449.
26. Pithan P. M., Decker D., Druzhinin S. I. et al. 8-Styryl-substituted coralyne derivatives as DNA binding fluorescent probes // RSC Adv. – 2017. – Vol. 7, № 18. – P. 10660–10667.
27. Sha X. L., Yang X. Z., Wei X. R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // Sens Actuators B Chem. – Elsevier, 2020. – Vol. 307. – P. 127653.
28. Chen Y., Wei X. R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // Sens Actuators B Chem. – Elsevier, 2019. – Vol. 281. – P. 499–506.
29. Sha X. L., Niu J. Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // Organic Chemistry Frontiers. – The Royal Society of Chemistry, 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 555–560.
30. Suárez R. M., Bosch P., Sucunza D. et al. Targeting DNA with small molecules: a comparative study of a library of azonia aromatic chromophores // Org Biomol Chem. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 527–538.
31. Bosch P., García V., Bilén B. S. et al. Imidazopyridinium cations: A new family of azonia aromatic heterocycles with applications as DNA intercalators // Dyes and Pigments. – 2017. – Vol. 138. – P. 135–146.
32. Chuiguk V. A., Rudnik I. A. Mesoionic 1,2,4-triazolo[5',1':3,4]-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidines // Chem Heterocycl Compd (NY). – 1982. – Vol. 18, № 7. – P. 762–762.
33. De Jong W. H., Borm P. J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // Int J Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 133.
34. Aslan B., Ozpolat B., Sood A. K., Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer therapy // J Drug Target. – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 904–913.
35. Roger E., Lagarce F., Garcion E., Benoit J.-P. Biopharmaceutical parameters to consider in order to alter the fate of nanocarriers after oral delivery // Nanomedicine. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 287–306.
36. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines // Nat Rev Cancer. – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 688–701.
37. Vega-Villa K. R., Takemoto J. K., Yáñez J. A. et al. Clinical toxicities of nanocarrier systems // Adv Drug Deliv Rev. – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 929–938.
38. Rihova B., Kubackova K. Clinical Implications of N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide Copolymers // Curr Pharm Biotechnol. – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 311–322.
39. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX™/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 440–449.
40. Pillai G. Nanomedicines for Cancer Therapy: An Update of FDA approved and those under various stages of development // SOJ Pharm Pharm Sci. – 2014. – Vol. 1, № 2.
41. Stinchcombe T. E. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a novel cremphor-EL®-Free formulation of paclitaxel // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 415–423.
42. Xu R., Fisher M., Juliano R. L. Targeted albumin-based nanoparticles for delivery of amphipathic drugs // Bioconjug Chem. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 870–878.
43. Ma N., Liu J., He W. et al. Folic acid-grafted bovine serum albumin decorated graphene oxide: An efficient drug carrier for targeted cancer therapy // J Colloid Interface Sci. – Academic Press Inc., 2017. – Vol. 490. – P. 598–607.
44. Wang Y., Wu C. Site-specific conjugation of polymers to proteins // Biomacromolecules. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1804–1825.
45. Eisele K., Gropeanu R., Musante A. et al. Tailored Albumin-based copolymers for receptor-mediated delivery of perylene diimide guest molecules // Macromol Rapid Commun. – 2010. – Vol. 31, № 17. – P. 1501–1508.
46. Kopeckova K., Eckschlager T., Sirc J. et al. Nanodrugs used in cancer therapy // Biomedical Papers. – 2019. – Vol. 163, № 2. – P. 122–131.

REFERENCES

- Miller K. D., Siegel R. L., Lin C. C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271–289.
- Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):201.
- Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. Nat Rev Cancer. 2006;6(10):789–802.
- Dezhenkova L. G., Tsvetkov V. B., Shtil A. A. Topoisomerase I and II inhibitors: chemical structure, mechanisms of action and role in cancer chemotherapy. Russian Chemical Reviews. 2014;83(1):82–94.
- Berman H. M., Young P. R. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids. Annu Rev Biophys Bioeng. 1981;10(1):87–114.

6. Ashley J. N., Browning C. H., Cohen J. B., Gulbransen R. The antiseptic and trypanocidal properties of some anil and styryl derivatives of 4 amino quinaldine. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* The Royal Society London. 1933;113(783):293–299.
7. Glen W. L., Sutherland M. M. J., Wilson F. J. et al. The preparation and therapeutic properties of certain 4-substituted quinoline derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed).* Royal Society of Chemistry. 1939:489–492.
8. Browning C. H., Cohen J. B., Ellingworth S., Gulbransen R. The antiseptic properties of the amino derivatives of styryl and anil quinoline. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* The Royal Society London. 1926; 100(703):293–325.
9. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T., Lewis M. R. Regression of Transplanted Rat Lymphoma No. 8 Following Oral Administration of Either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* SAGE Publications Sage UK: London, England, 1955; 88(2):230–232.
10. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines. *J Am Chem Soc. ACS Publications.* 1951;73(7):3407–3408.
11. Gutsulyak B. M. Biological Activity of Quinolinium Salts. *Russian Chemical Reviews.* 1972;41(2):187–202.
12. Fortuna C. G., Barresi V., Bonaccorso C. et al. Design, synthesis and in vitro antitumour activity of new heteroaryl ethylenes. *Eur J Med Chem.* 2012;47:221–227.
13. Barresi V., Bonaccorso C., Consiglio G. et al. Modeling, design and synthesis of new heteroaryl ethylenes active against the MCF-7 breast cancer cell-line. *Mol Biosyst. The Royal Society of Chemistry.* 2013;9(10):2426–2429.
14. Bongiorno D., Musso N., Bonacci P. G. et al. Heteroaryl-ethylenes as new lead compounds in the fight against high priority bacterial strains. *Antibiotics. MDPI,* 2021; 10(9):1034.
15. Bivona D. A., Mirabile A., Bonomo C. et al. Heteroaryl-ethylenes as new effective agents for high priority gram-positive and gram-negative bacterial clinical isolates. *Antibiotics.* 2022;11(6):767.
16. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- And distyryl dye libraries. *Beilstein Journal of Organic Chemistry. Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften.* 2019;15:1872–1889.
17. Long W., Zheng B. X., Huang X. H. et al. Molecular recognition and imaging of human telomeric G-Quadruplex DNA in live cells: a systematic advancement of thiazole orange scaffold to enhance binding specificity and inhibition of gene expression. *J Med Chem.* 2021;64(4):2125–2138.
18. Sucunza D., Cuadro A. M., Alvarez-Builla J., Vaquero J. J. Recent Advances in the Synthesis of Azonia Aromatic Heterocycles. *J Org Chem.* 2016;81(21):10126–10135.
19. Krey A. K., Hahn F. E. Berberine: Complex with DNA. *Science (1979).* 1969;166(3906):755–757.
20. Bhadra K., Maiti M., Kumar G. S. DNA-binding cytotoxic alkaloids: comparative study of the energetics of binding of berberine, palmatine, and coralyne. *DNA Cell Biol.* 2008; 27(12):675–685.
21. Bazzicalupi C., Ferraroni M., Bilia A. R. et al. The crystal structure of human telomeric DNA complexed with berberine: an interesting case of stacked ligand to G-tetrad ratio higher than 1:1. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1): 632–638.
22. Molina A., Vaquero J. J., Garcia-Navio J. L. et al. Synthesis and DNA Binding Properties of γ -Carbolinium Derivatives and Benzologues. *J Org Chem.* 1996;61(16):5587–5599.
23. Molina A., Vaquero J. J., García-Navio J. L. et al. Azonia derivatives of the γ -carboline system. A new class of DNA intercalators. *Bioorg Med Chem Lett. Pergamon,* 1996;6(13):1453–1456.
24. Ihmels H., Faulhaber K., Vedaldi D. et al. Intercalation of organic dye molecules into double-stranded DNA. Part 2: the annelated quinolininium ion as a structural motif in DNA intercalators. *Photochem Photobiol. Wiley.* 2005; 81(5):1107–1115.
25. Prasad P., Khan I., Sasmal P. K. et al. Planar triazinium cations from vanadyl-mediated ring cyclizations: the thiazole species for efficient nuclear staining and photocytotoxicity. *Dalton Transactions. The Royal Society of Chemistry.* 2013; 42(13):4436–4449.
26. Pithan P. M., Decker D., Druzhinin S. I. et al. 8-Styryl-substituted coralyne derivatives as DNA binding fluorescent probes. *RSC Adv.* 2017;7(18):10660–10667.
27. Sha X. L., Yang X. Z., Wei X. R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection. *Sens Actuators B Chem. Elsevier.* 2020;307:127653.
28. Chen Y., Wei X. R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria. *Sens Actuators B Chem. Elsevier.* 2019;281: 499–506.
29. Sha X. L., Niu J. Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton. *Organic Chemistry Frontiers. The Royal Society of Chemistry.* 2018;5(4):555–560.
30. Suárez R. M., Bosch P., Sucunza D. et al. Targeting DNA with small molecules: a comparative study of a library of azonia aromatic chromophores. *Org Biomol Chem.* 2015; 13(2):527–538.
31. Bosch P., García V., Bilen B. S. et al. Imidazopyridinium cations: A new family of azonia aromatic heterocycles with applications as DNA intercalators. *Dyes and Pigments.* 2017;138:135–146.
32. Chuiguk V. A., Rudnik I. A. Mesoionic 1,2,4-triazolo[5?,1??3,4]-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidines. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 1982;18(7):762–762.
33. De Jong W. H., Borm P. J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomedicine.* 2008; 3(2):133.
34. Aslan B., Ozpolat B., Sood A. K., Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer therapy. *J Drug Target.* 2013; 21(10):904–913.
35. Roger E., Lagarce F., Garcion E., Benoit J.-P. Biopharmaceutical parameters to consider in order to alter the fate of nanocarriers after oral delivery. *Nanomedicine.* 2010;5(2):287–306.
36. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):688–701.
37. Vega-Villa K. R., Takemoto J. K., Yáñez J. A. et al. Clinical toxicities of nanocarrier systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(8):929–938.
38. Rihova B., Kubackova K. Clinical Implications of N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide Copolymers. *Curr Pharm Biotechnol.* 2003;4(5):311–322.
39. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl(CAELYX™/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15(3):440–449.

40. Pillai G. Nanomedicines for Cancer Therapy: An Update of FDA approved and those under various stages of development. *SOJ Pharm Pharm Sci.* 2014;1(2).
41. Stinchcombe T. E. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a novel cremphor-EL[®]-Free formulation of paclitaxel. *Nanomedicine.* 2007;2(4):415–423.
42. Xu R., Fisher M., Juliano R. L. Targeted albumin-based nanoparticles for delivery of amphipathic drugs. *Bioconjug Chem.* 2011;22(5):870–878.
43. Ma N., Liu J., He W. et al. Folic acid-grafted bovine serum albumin decorated graphene oxide: An efficient drug carrier for targeted cancer therapy. *J Colloid Interface Sci. Academic Press Inc.* 2017;490:598–607.
44. Wang Y., Wu C. Site-specific conjugation of polymers to proteins. *Biomacromolecules.* 2018;19(6):1804–1825.
45. Eisele K., Gropeanu R., Musante A. et al. Tailored Albumin-based copolymers for receptor-mediated delivery of perylenediimide guest molecules. *Macromol Rapid Commun.* 2010;31(17):1501–1508.
46. Kopeckova K., Eckschlager T., Sirc J. et al. Nanodrug used in cancer therapy. *Biomedical Papers.* 2019;163(2): 122–131.

Информация об авторах

Папонов Борис Владимирович, ассистент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, Директор Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0001-8174-7461; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных исследований Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0002-3717-0471; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Papouov Boris V., Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Junior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000000181747461; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry of the Institute of Chemistry, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-3717-0471; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Chief Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry of the Institute of Chemistry, St Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.