

А.А. БАГДАСАРЯН, Е.В. БЛИНОВА, Е.А. КУТОРКИНА,
В.А. ПАКИНА, А.А. ЕПИШКИНА, О.М. ТУМУТОВА, Е.В. БОГОСЛОВСКАЯ,
Е.В. СЕМЕЛЕВА, И.В. ФЕДОСЕЙКИН, Д.С. БЛИНОВ

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ANTI-EGFR ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 9-ДИГИДРОАКРИДОНА*

Ключевые слова: рак желудка, культура клеток, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), активность, подавляющая концентрация.

Основой современных стратегий лечения онкологических заболеваний является применение лекарственных препаратов. Высокая частота рефрактерности и формирования резистентности опухолевых клеток к анти-EGFR лекарственным средствам диктует необходимость разработки новых активных ингибиторов этой внутриклеточной киназы.

Целью настоящей работы явилось изучение противоопухолевого действия нового соединения – производного 9-дигидроакридона на *in vitro* моделях EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток.

Материал и методы. В работе изучено соединение 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоват (лабораторный шифр учреждения разработчика ЛХТ-17-19). Для исследования использовались три культуры рака желудка человека. Анализ подавления роста опухолевых клеток проводили в тесте с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом, внутриклеточную идентификацию фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы – методом вестерн-блоттинга.

Результаты исследования. Соединение 9-дигидроакридона дозозависимо подавляет рост EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток рака желудка человека. Наибольшей чувствительностью к соединению обладают клетки культуры Hs746T, наименьшей – MKN1. В основе противоопухолевой активности вещества лежит способность снижать внутриклеточный пул активированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR.

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать соединение ЛХТ-17-19 как перспективное соединение для последующего доклинического изучения его противоопухолевых свойств в животных системах.

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности на планете. Основной терапевтической стратегией борьбы с онкологическими заболеваниями является применение лекарственных препаратов [5, 6]. Технологический прогресс современной медицинской науки позволил шагнуть далеко вперед в понимании как биологической природы злокачественного роста, так и особенностей поведения неопластических клеток в системе опухоль – макроорганизм. Это обусловило появление иммунобиологических и молекулярно-направленных или таргетных противоопухолевых лекарственных средств, прецизионно воздействующих на ключевые элементы метаболической активности злокачественных клеток [3].

Вместе с тем низкомолекулярные соединения сохраняют большое значение в качестве источника создания новых перспективных лекарственных

* Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда №23-25-00097, <https://rscf.ru/project/23-25-00097>.

препаратов для адресного воздействия на внутриклеточную мишень [9]. При этом чрезвычайно важное значение имеет выбор как мишени, так и архитектуры потенциального лиганда. Значение рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) как драйвера канцерогенеза давно известно [7]. Гиперэкспрессия EGFR вовлечена в опухолевую прогрессию при ряде ЗНО как эпителиальной, так и иной морфологической природы [2]. На рынке лекарственных препаратов представлены и ингибиторы этого маркера, включенные в протоколы лечения опухолевых заболеваний. Однако высокая частота рефрактерности и формирования резистентности опухолевых клеток к анти-EGFR лекарственным средствам диктует необходимость разработки новых активных ингибиторов данной внутриклеточной киназы. В этой связи наше внимание привлек класс химических веществ низкой молекулярной массы – производные 9-дигидроакридона [8]. В проведенных ранее исследованиях было показано, что соединения из этого класса демонстрируют широкий спектр фармакологических эффектов, среди которых и противоопухолевый. Механизм антибластного эффекта связывают как с антитубулиновым действием молекул, активацией апоптоза опухолевых клеток, так и с воздействием на внутриклеточные киназы [8]. В отделе химии, технологии и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» под руководством профессора С.Я. Скачиловой был выполнен количественный анализ «структура – активность» ряда новых молекул указанного класса, в результате чего был отобран и синтезирован кандидат с наибольшей прогнозной вероятностью наличия анти-EGFR активности [1].

Цель исследования – изучить противоопухолевое действие нового соединения – производного 9-дигидроакридона на *in vitro* моделях EGFR-экспрессирующих опухолей.

Материалы и методы исследования. Работа проведена в строгом соответствии с требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н «О надлежущей лабораторной практике». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В работе использовали соединение 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоват (лабораторный шифр учреждения разработчика ЛХТ-17-19) в форме субстанции с чистотой 99,8%, синтезированное в АО «ВНЦ БАВ» (Россия) и любезно предоставленное для исследования профессором С.Я. Скачиловой.

В исследовании использовали линии клеток рака желудка человека AGS, Hs746T и MKN1, экспрессирующие EGFR дикого типа. Клеточная культура AGS была приобретена в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC, каталожный номер 89090402). Клеточная культура MKN1 (каталожный номер RCB1003) была получена из банка клеток RIKEN BioResource Center (Япония). Клетки Hs746T были получены из коллекции клеточной биологии ATCC (LGC Standards GmbH, Германия, каталожный номер ATCC HTB-135). Клетки AGS и MKN1 культивировали в среде RPMI 1640 (Life Technologies, Дармштадт, Германия) с добавлением 2 мМ L-глутамин в соответствии с рекомендациями производителя. Клетки линии Hs746T культивировали в модифицированной среде Дульбекко (DMEM) с прибавлением GlutaMAX™-1, 4500 мг/л D-глюкозы и пирувата натрия (Life Technologies, Дармштадт, Германия). Во все среды для

культивирования клеток добавляли 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) Sera Plus (PAN-Biotech, Германия) с содержанием пенициллина и стрептомицина (Merck Sigma-Aldrich, Германия) в концентрациях 100 МЕ/мл, 100 мкг/мл соответственно. После оттаивания замороженных клеток рутинным методом подтверждали отсутствие микоплазмы в кондиционированной среде. Клеточные культуры инкубировали в CO₂ инкубаторе при температуре 37°C. Исследование влияния соединения ЛХТ-17-19 на пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеток культур AGS, Hs746T и MKN1 проводили в экспоненциальную фазу роста в МТТ-тесте с бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, Merck Sigma-Aldrich, Германия), время экспозиции соединения в среде культивирования составляло 24 часа [4]. Оптическую плотность измеряли при длине волны 540 нм с помощью многолучного полуавтоматического спектрофотометра StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

Для определения влияния ЛХТ-17-19 на уровень киназной активности EGFR оценивали статус фосфорилирования фермента методом вестерн-блоттинга на фоне 24-часовой экспозиции культуры клеток с различными концентрациями (от 0,5 до 10 мкМ) исследуемого ингибитора. Для нокдауна EGFR в исходных клетках (культура рака желудка AGS, Hs746T и MKN1) и в соответствующих клетках, получавших фармакологическое воздействие соединением ЛХТ-17-19, использовали 500 нг EGFR siRNA (каталожный номер EHU076761, Merck Sigma-Aldrich, Германия) в 12-луночном формате. Образцы белка из клеток собирали в буфере Лэммли в соотношении 2:1 по сравнению с образцом, затем их денатурировали при 100°C в течение 10 мин. Фосфорилированную (активную) и нефосфорилированную (неактивную) формы рецепторной тирозинкиназы EGFR исследовали с использованием специфических первичных и вторичных антител в оптимизированных концентрациях (каталожный номер D38B1, Cell Signaling, США). Все измерения проводили при трехкратном повторении.

Полученные результаты анализировали методами вариационной статистики: для сравнения вычисленных коэффициентов подавления роста опухоли применяли критерий Манна–Уитни, для сравнения уровня активной киназы в клетках вычисляли среднее значение для каждой культуры в трех повторностях, после чего полученные результаты сравнивали с применением критерия ANOVA и post-hoc теста Тьюки. Зависимость между активностью и уровнем активной формы EGFR изучили с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона. Достоверность различий сравниваемых величин определяли при 95%-ном уровне значимости.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования изучили противоопухолевое действие ЛХТ-17-19 в диапазоне концентраций в отношении трех культур рака желудка человека, экспрессирующего EGFR. Как хорошо видно на рис. 1, инкубация клеток рака желудка Hs746T, AGS и MKN1 с различными концентрациями 9-аминия-3,3-диметил-3,4-дигидроакридин-1(2H)-она L-2-гидрокси-бутандиоата сопровождалась зависимым от концентрации подавлением роста опухолевых клеток со значением 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) 0,32 мкМ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,11-0,54 мкМ), 3,82 мкМ (95% ДИ 0,00-8,3 мкМ) и 27,63 мкМ (95% ДИ 14,28–40,97 мкМ) соответственно (p = 0,001 при межгрупповом сравнении). При этом в культуре MKN1 вещество ЛХТ-17-19 в самой низкой изученной концентрации не вызывало угнетения жизнеспособности клеток, напротив, лишь при увеличении концентрации соединения до 1 мкМ наблюдали формирование цитотоксического действия.

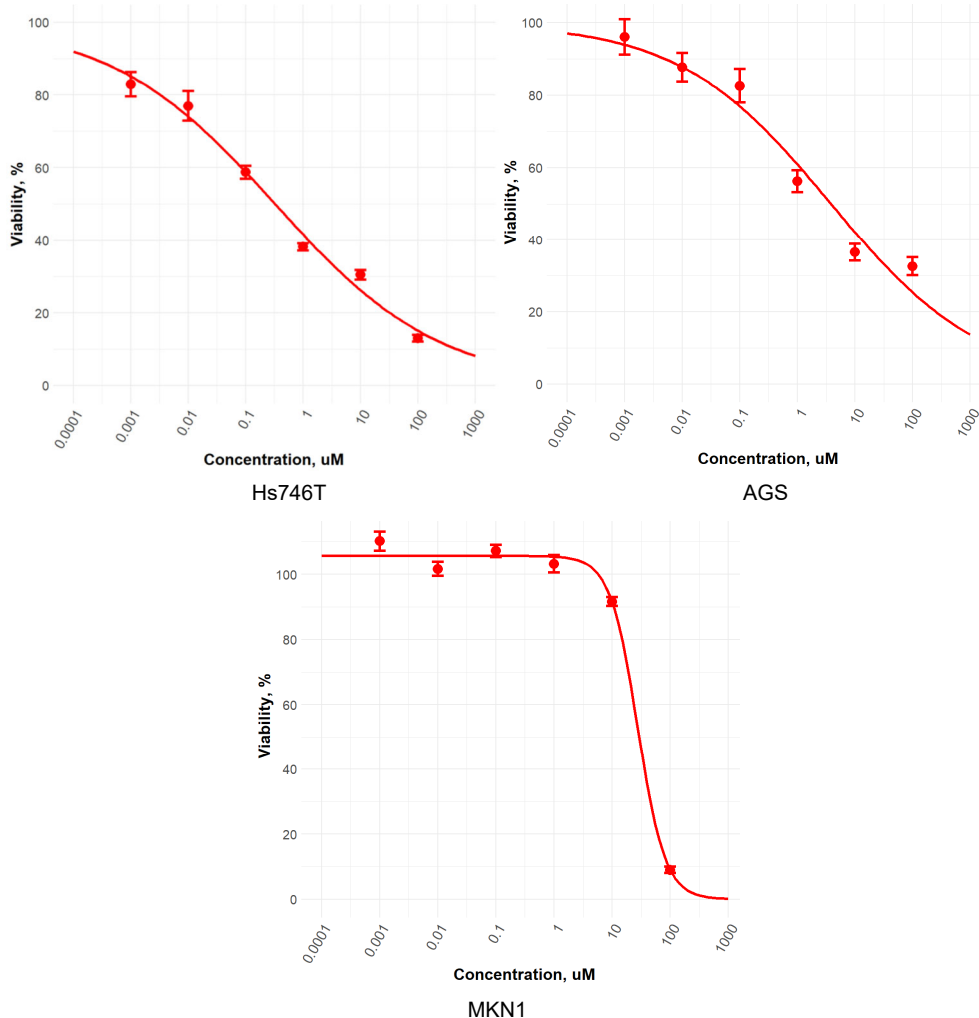


Рис. 1. ЛХТ-17-19 подавляет рост EGFR-экспрессирующих клеток рака желудка (viability – % живых клеток в культуре; concentration – концентрация ЛХТ-17-19 в среде культивации)

При изучении влияния экспериментального воздействия на активность внутриклеточного драйвера онкогенеза методом вестерн-блоттинга было установлено, что во всех трех культурах клеток EGFR-экспрессирующего рака желудка обнаруживали снижение уровня фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы (рис. 2), однако уровень подавления активности фермента варьировал между культурами. Так, если в культуре Hs746T доля активного фермента составляла $4 \pm 1\%$ от общей киназной фракции, в культуре AGS – $17 \pm 3\%$, то в культуре MKN1 – $39 \pm 5\%$ ($p = 0,001$ при межгрупповом сравнении).

Сохраняющаяся высокая смертность от онкологических заболеваний диктует необходимость поиска новых эффективных средств лечения. Одним из таких направлений поиска является разработка действующих веществ кандидатов в лекарственные препараты, направленных на подавление значимых для опухолевой прогрессии внутриклеточных сигнальных механизмов.

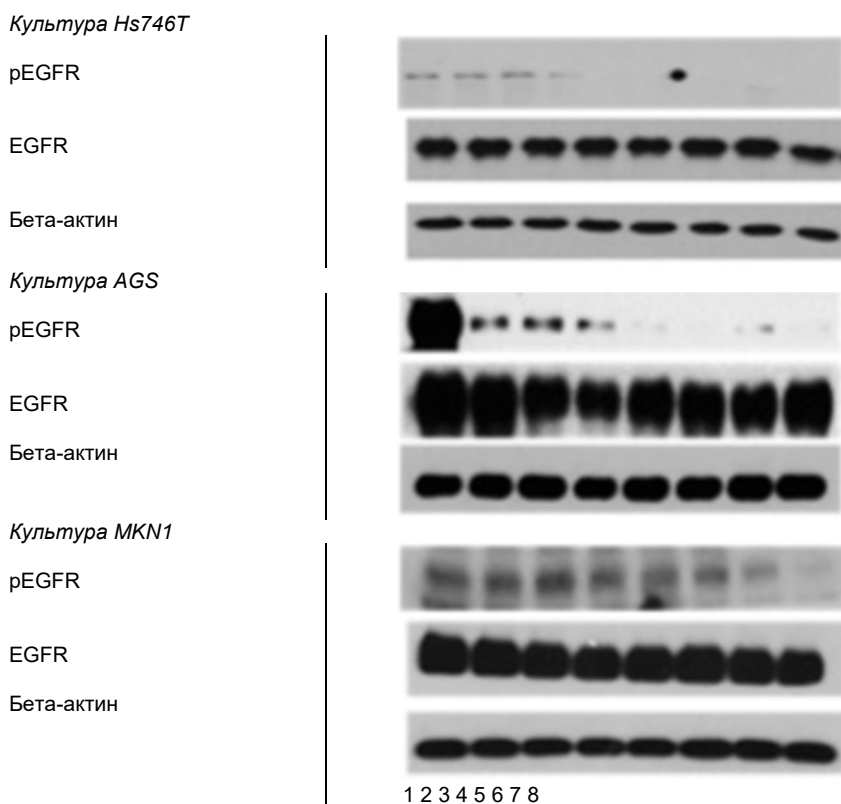


Рис. 2. ЛХТ-17-19 ингибирует активность EGFR в зависимости от концентрации в культурах клеток рака желудка: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 – концентрации соединения в диапазоне от 10^{-7} до 10 М

В своем исследовании мы изучили противоопухолевый потенциал перспективного отечественного вещества – производного 9-дигидроакридона ЛХТ-17-19 на трех культурах рака желудка человека, экспрессирующих EGFR. Выбор указанных культур был обусловлен тем, что проведенный ранее внеэкспериментальный скрининг молекулы выявил высокую вероятность связи противоопухолевого действия соединения и его ингибиторной активности в отношении киназного домена EGFR [1]. Проверке этих двух гипотез и была посвящена настоящая работа.

Мы установили, что в культурах клеток Hs746T и AGS ЛХТ-17-19 демонстрирует высокую подавляющую активность при инкубации культур с низкими концентрациями вещества, динамика эффекта отражает зависимость от концентрации закономерность. Опухолевые клетки культуры MKN1 демонстрировали рефрактерность к низким и умеренным концентрациям ЛХТ-17-19 в диапазоне до 1 мкМ, однако погибали при увеличении концентрации ингибитора до 10 мкМ.

Нам удалось показать, что доля фосфорилированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR также колеблется в разных культурах опухолевых клеток в зависимости от концентрации ЛХТ-17-19, а проведение корреляционного анализа позволило установить сильную прямую связь (коэффициент $R = 0,93$, $p = 0,005$) между долей жизнеспособных клеток в культуре и долей активной формы EGFR.

Полученные результаты позволяют рассматривать соединение ЛХТ-17-19 как перспективное фармакологически активное вещество для последующего доклинического изучения его противоопухолевых свойств в животных системах.

Выводы. 1. Соединение 9-дигидроакридон дозозависимо подавляет рост EGFR-экспрессирующих опухолевых клеток рака желудка человека. Наибольшей чувствительностью к веществу обладают клетки культуры Hs746T, наименьшей – MKN1.

2. В основе противоопухолевой активности вещества лежит способность снижать внутриклеточный пул активированной формы рецепторной тирозинкиназы EGFR.

Литература

1. Blinova E.V., Epishkina A.V., Tumutolova O.M., Deryabina O.N. et al. Antitumor activity of the novel pyridine derivative. *Research Results in Pharmacology*, 2022, vol. 8, pp. 81–86.
2. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017, vol. 8, pp. 50209–50220.
3. Min H.Y., Lee H.Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp. Mol. Med.*, 2022, vol. 54, pp. 1670–1694.
4. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 65, pp. 55–63.
5. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2015, vol. 93, pp. 52–79.
6. Roy P.S., Saikia B.J. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J. Cancer*, 2016, vol. 53, no. 3, pp. 441–442.
7. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol. Oncol.*, 2018, vol. 12, pp. 3–20.
8. Varakumar P., Rajagopal K., Aparna B., Raman K. et al. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review. *Molecules*. 2022, vol. 28, id 193.
9. Zhong L., Li Y., Xiong L., Wang W., Wu M. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, id 201.

БАГДАСАРЯН АЛИНА АРСЕНОВНА – аспирантка кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-8766>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

КУТОРКИНА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (slava-kpss@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5572-4225>).

ПАКИНА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (shapo-viktoriya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-5737>).

ЕПИШКИНА АННА АЛЕКСЕЕВНА – аспирантка кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (afina-nn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-0382>).

ТУМУТОЛОВА ОКСАНА МИХАЙЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Национальный исследовательский

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Россия, Саранск (tumutolov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8809-6507>).

БОГОСЛОВСКАЯ ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (jane221189@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4044-7776>).

СЕМЕЛОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Россия, Саранск (shtanina37@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-4968>).

ФЕДОСЕЙКИН ИЛЬЯ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, Москва (ilfedosei@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-1955>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

Alina A. BAGDASARYAN, Ekaterina V. BLINOVA, Ekaterina A. KUTORKINA, Victoria A. PAKINA, Anna A. EPISHKINA, Oksana M. TUMUTOLOVA, Evgenia V. BOGOSLOVSKAYA, Elena V. SEMELEVA, Ilya V. FEDOSEIKIN, Dmitry S. BLINOV

ANTITUMOR ANTI-EGFR ACTION OF A NEW DERIVATIVE OF 9-DIHYDROACRIDONE

Key words: gastric cancer, cell culture, epidermal growth factor receptor (EGFR), activity, suppressive concentration.

The basis of modern strategies for the treatment of oncological diseases is the use of pharmaceutical products. A high frequency of refractoriness and formation of tumor cells' resistance to anti-EGFR drugs dictates the need to develop new active inhibitors of this intracellular kinase.

The aim of this work was to study the antitumor effect of a new compound – a derivative of 9-Dihydroacridone on *in vitro* models of EGFR-expressing tumor cells.

Material and methods. The compound of 9-aminium-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridine-1(2H)-one L-2-hydroxy-butandioate (laboratory cipher of the developer institution LHT-17-19) was studied. Three cultures of human stomach cancer were used for the study. The analysis of tumor cell growth suppression was performed in a test with 3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, intracellular identification of the phosphorylated form of receptor tyrosine kinase – by Western blotting.

Study results. The compound of 9-dihydroacridone dose-dependently suppresses the growth of EGFR-expressing tumor cells of human gastric cancer. Hs746T culture cells have the greatest sensitivity to the compound, MKN1 has the least. The antitumor activity of the substance is based on the ability to reduce the intracellular pool of the activated form of receptor tyrosine kinase EGFR.

Conclusions. The obtained results allow enable to consider the compound LHT-17-19 as a promising compound for the subsequent preclinical study of its antitumor properties in animal systems.

References

1. Blinova E.V., Epishkina A.V., Tumutolova O.M., Deryabina O.N. et al. Antitumor activity of the novel pyridine derivative. *Research Results in Pharmacology*, 2022, vol. 8, pp. 81–86.
2. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017, vol. 8, pp. 50209–50220.
3. Min H.Y., Lee H.Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp. Mol. Med.*, 2022, vol. 54, pp. 1670–1694.
4. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 65, pp. 55–63.

5. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2015, vol. 93, pp. 52–79.
6. Roy P.S., Saikia B.J. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J. Cancer*, 2016, vol. 53, no. 3, pp. 441–442.
7. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol. Oncol.*, 2018, vol. 12, pp. 3–20.
8. Varakumar P., Rajagopal K., Aparna B., Raman K. et al. Acridine as an Anti-Tumour Agent: A Critical Review. *Molecules*. 2022, vol. 28, id 193.
9. Zhong L., Li Y., Xiong L., Wang W., Wu M. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, id 201.

ALINA A. BAGDASARYAN – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-8766>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

EKATERINA A. KUTORIKINA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (slava-kpss@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5572-4225>).

VICTORIA A. PAKINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Life Safety and Emergency Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (shapo-viktoriya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-5737>).

ANNA A. EPISHKINA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (afina-ann@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7681-0382>).

OKSANA M. TUMUTOLOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (tumutolov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8809-6507>).

EVGENIA V. BOGOSLOVSKAYA – Post-Graduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (jane221189@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4044-7776>).

ELENA V. SEMELEVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmaceutic Technology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (shtanina37@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-4968>).

ILYA V. FEDOSEIKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Life Safety and Emergency Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (ilfedosei@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-1955>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

Формат цитирования: Багдасарян А.А., Блинова Е.В., Куторкина Е.А., Пакина В.А., Епишкина А.А., Тумутолова О.М., Богословская Е.В., Семелева Е.В., Федосейкин И.В., Блинов Д.С. Противоопухолевое анти-EGFR действие нового производного 9-дигидроакридонa [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 3. – С. 50–57. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-3-50-57.