

**М.А. Ханчевский**

**M.A. Khancheuski**

*maks.khanchevskiy@bk.ru*

**А.Р. Трифонова**

**A.R. Trifonova**

*alina25060180@mail.ru*

**Е.С. Деусова**

**E.S. Deusova**

*liza20010226@gmail.com*

**Н.В. Богданова**

**N.V. Bogdanova**

*tasha.bo@mail.ru*

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск,

Республика Беларусь

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

## **ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРТЕМИЗИНИНА**

## **CYTOSTATIC ARTEMISININ ACTIVITY**

**Аннотация.** Артемизинин и его производные являются одними из самых важных и эффективных противомалярийных препаратов. Помимо их противомалярийного эффекта, артемизинины также обладают селективными противоопухолевыми свойствами, демонстрирующие цитотоксические эффекты в отношении различных типов опухолей как *in vitro*, так и *in vivo*.

**Abstract.** Artemisinin and its derivatives are among the most important and effective antimalarial drugs. In addition to their antimalarial effect, artemisininins also have selective antitumor properties, demonstrating cytotoxic effects against various types of tumors both *in vitro* and *in vivo*.

**Ключевые слова:** артемизинин, опухоль, апоптоз, аутофагия.

**Keywords:** artemisinin, tumor, apoptosis, autophagy.

Начиная, с 1940-х годов были синтезированы цитотоксические химиотерапевтические препараты, которые широко используется для лечения опухолей. Тем не менее, самым

большим ограничением цитотоксических препаратов является их недостаточная селективность: эти препараты помимо своего воздействия на опухолевые клетки, также влияют на нормальные клетки и ткани, особенно быстро пролиферирующие клетки, такие как лейкоциты. Таким образом, разработка целевых лекарств для лечения опухолей актуальна в связи с развитием многообразных побочных эффектов [3].

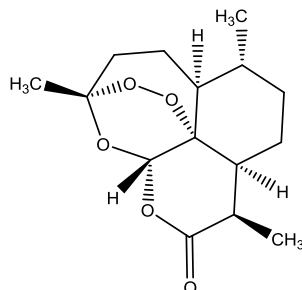


Рис. 1. – Строение артемизинина

Артемизинин был открыт группой китайских ученых во главе с фармацевтом Ту Юю во время их работы над секретным Проектом 523, нацеленным на поиск лекарства от малярии. В 1971 году в процессе изучения традиционных китайских гомеопатических рецептов коллектив под руководством Ту Юю смог выделить из полыни однолетней ее активный компонент – артемизинин, имеющий хорошие противомаларийные показатели. В 1973 году группа Ту Юю синтезировала производные артемизинина: артемизинин, артемизинин, артемизинин и дигидроартемизинин (ДНА).

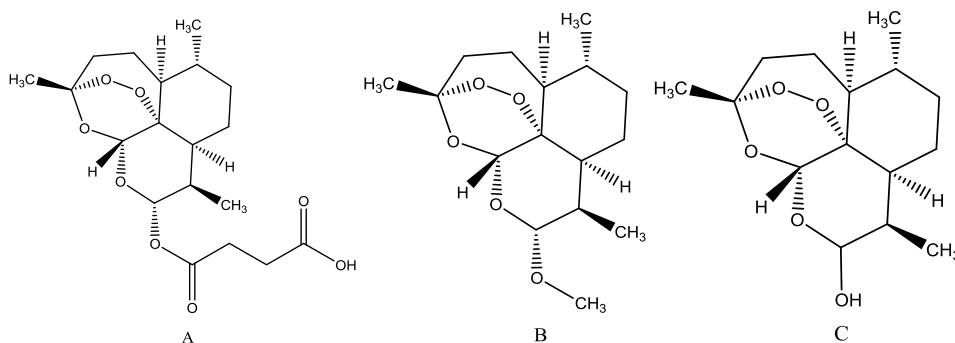


Рис. 2. – Строение производных артемизинина (А – артемизинин, В – артемизинин, С – дигидроартемизинин)

Артемизинин (АРТ) в настоящее время используется в качестве лекарства для лечения малярии. Известно, что препараты на основе артемизинина обладают противоопухолевым потенциалом, который избирательно эффективен в отношении опухолевых клеток, однако эта селективность спорна. Механизм АРТ осуществляется через активные формы кислорода

(АФК) и углерод-центрированные свободные радикалы, образующиеся из пероксидного мостика. Избыточное АФК в опухолевых клетках может вызвать повреждение ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла, изменения механизмов репарации ДНК и индукции смерти посредством апоптоза и неапоптотических путей, некрозу и другим дисфункциям. Также соединения артемизинина могут блокировать активацию внутриклеточного пути, такие как Wnt /  $\beta$ -катенин, BCR / ABL или путем индукции.

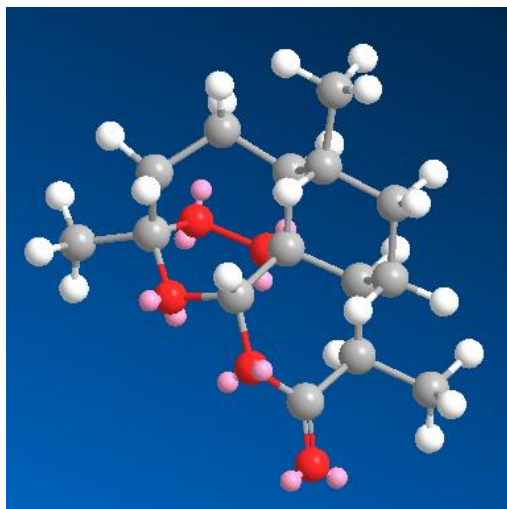


Рис. 3. – Пространственное строение артемизинина

Под основным механизмом индуцированной артемизинином гибели опухолевых клеток в настоящее время понимается апоптотическая гибель клеток, которая была подтверждена во многих публикациях. В частности, сообщается, что артемизинин индуцирует апоптоз внутренним митохондриальным путем, опосредованным активацией каспазы 3/9. Также большой интерес вызывают неапоптотические механизмы гибели клеток, индуцируемые артемизинином [4].

Опухолевые клетки имеют более высокие требования к метаболизму железа и, следовательно, содержание железа в клетках более высокое по сравнению с нормальным. Одна из преобладающих гипотез предполагает, что губительное действие артемизинина на злокачественные опухоли обусловлено его способностью вступать в реакцию со свободными формами железа. В процессе такой реакции разрушается пероксидный мостик и происходит высвобождение атомарного кислорода, который впоследствии нарушает окислительно-восстановительные процессы в клетке.

Заметным прорывом, связанным с исследованиями биологических свойств артемизинина, является открытие ферроптоза, формы железо-зависимой неапоптотической гибели клеток. Описано, что ферроптоз морфологически, биохимически и генетически

отличается от других известных форм гибели клеток. Самое главное, что свободное хелатирование железа отменяет индукцию ферроптоза, но не влияет на другие формы гибели клеток, такие как апоптоз. Было установлено, что гибель клеток, вызванная артезунатом, зависит от железа и АФК. Гибель клеток была полностью аннулирована ингибитором селективного ferroptosis ferrostatin-1 (FER-1), который подавляет перекисное окисление липидов, но не предотвращает апоптоз. Конститутивно активный мутант KRAS (гомолог вирусного онкогена вирусной саркомы крыс V-Ki-ras2) положительно коррелировал с восприимчивостью к артезунату, но не влиял на защитный эффект FER-1. Регулирование ферроптоза генетически отличается от апоптоза, таким образом, индукция ферроптоза является многообещающей альтернативой против опухолевых заболеваний, несущих устойчивые к апоптозу мутации.

Рассмотрим индукцию ферроптоза на примере Дигидроартемизинина.

Дигидроартемизинин (ДНА), основное активное производное АРТ, оказывает преимущественно цитотоксический эффект в отношении злокачественных опухолей человека из различных тканей, включая рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, а также лимфому. Недавние исследования показали, что противораковая активность производных АРТ, включая ДНА, в значительной степени зависит от железо-опосредованного расщепления эндопероксидного мостика и последующего образования АФК. DAT может вызывать лизосомальную деградацию ферритина независимо от аутофагии, повышая уровень свободного железа в клетках и вызывая повышение чувствительности клеток к ферроптозу. Кроме того, связываясь с клеточным свободным железом и, таким образом, стимулируя связывание железорегуляторных белков (IRP) с молекулами мРНК, содержащими последовательности железо-чувствительного элемента (IRE), DAT воздействует на гомеостаз железа, контролируемый IRP / IRE, для дальнейшего увеличения клеточного свободного железа.

Благодаря разнообразным механизмам действия, потенциал артемизинина для синергизма и усиления комбинированной терапии представляет особый интерес. Малоцелевая природа артемизинина не только снижает вероятность того, что артемизинин будет просто перекрываться в механизме с другими методами лечения, но и означает, что он может быть менее восприимчивым к химиорезистентности. Совместное лечение артемизинином усиливает действие различных химиотерапевтических препаратов. Они включают в себя ДНК-алкилирующие и интеркалирующие агенты, включая цисплатин, карбоплатин, доксорубин, темозоломид, антимаболиты, цитарабин, а также ингибиторы

киназы, такие как сорафениб и мидостаурин. Применение комбинации артемизинин-темозоломид при глиомах, как показали многочисленные сообщения, особенно эффективно [2]. Комбинация с сорафенибом вызывает еще один особый интерес, поскольку сорафениб недавно был идентифицирован как индуктор ферроптоза, очень похожий на сам артемизинин. Следует отметить, что синергизм между сорафенибом и артемизинином был обнаружен в клетках почечно-клеточной карциномы и лейкозов *in vitro*, но влияние этой комбинации на ферроптоз, а также роль индукторов ферроптоза в целом в комбинированной терапии опухолей остаются относительно неисследованными. Сообщалось также, что артемизинин сенсibiliзирует опухолевые клетки шейки матки для радиотерапии, а также усиливает эффекты фотодинамической терапии в опухолевых клетках пищевода. Дальнейшие усилия по обнаружению и тестированию эффективных и безопасных комбинаций артемизинина будут иметь решающее значение для его применения. Также комбинированные исследования показали, что антипролиферативный эффект АРТ проявлял антагонистические свойства [1].

Что касается профиля безопасности артемизинина, сообщалось, что побочные эффекты, такие как почечная, печеночная и неврологическая токсичность, были редкими и умеренными. Только один случай токсической энцефалопатии ствола мозга наблюдалась у пациента только после 2-недельного лечения артемизинином (400 мг). Хороший профиль безопасности и многоцелевой механизм действия делают этот препарат потенциально полезным в сочетании с доступными в настоящее время методами лечения опухолей. Был разработан и синтезирован ряд новых производных артемизинин-4-(ариламино) хиназолина, и большинство из них проявляют сильную цитотоксическую активность *in vitro* против клеток HCT116 (аденокарцинома толстой кишки человека) и WM-266-4 (меланома) линий [3].

Хотя АРТ и его аналоги являются перспективными препаратами, обладающими селективностью к опухолевым клеткам, побочный эффект на нормальные клетки не может быть проигнорировано. Тем не менее, многообещающая избирательность АРТ по-прежнему заслуживает большего изучения с целью расширения применения АРТ в будущем.

### Список литературы

1. *Antimalarial Activities of 6-Iodouridine and Its Prodrugs and Potential for Combination Therapy* / I. E. Crandall [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 2348–2358.

2. Wang, Liang-Liang. Design and synthesis of novel artemisinin derivatives with potent activities against colorectal cancer in vitro and in vivo / Liang-Liang Wang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 182. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523419308098?via%3Dihub>.

3. Wong, Yin Kwan. Artemisinin as an anticancer drug: Recent advances in target profiling and mechanisms of action / Yin Kwan Wong [et al.] // *Medicinal Research Reviews*. – 2017. – 23 June. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/med.21446>.

4. Zyad, A. More insights into the pharmacological effects of artemisinin // A. Zyad [et al.] // *Phytother Research*. – 2018. – Vol. 32, issue 2. – P. 216–229. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5958>.