

### НПАК «ПАМ»

249030, Киевское ш., д.3, г. Обнинск, Калужская обл., Россия  
Для переписки: 249031, а/я 1024, г. Обнинск, Калужская обл., Россия  
Тел.: (484) 399-72-58, факс: (484) 396-58-79  
E-mail: office@pam-alliance.ru, www.pam-alliance.ru

### NP AC PAM

249030, Kievskoye sh., 3, Obninsk, Kaluga region, Russia  
For letters: 249031, P.O.Box 1024, Obninsk, Kaluga region, Russia  
Tel: (484) 399-72-58, fax: (484) 396-58-79  
E-mail: office@pam-alliance.ru, www.pam-alliance.ru

Уважаемые коллеги,

В настоящее время проблема онкозаболеваний становится первоочередной. Доказательством служат прогнозы Всемирной организации здравоохранения, согласно которым число онкологических заболеваний стремительно растет. К 2020 году в мире будет каждый год регистрироваться около 20 млн. новых случаев раковых заболеваний.

Обращаем Ваше внимание, что Альянс Компетенций «ПАМ» ведет активную работу по разработке проекта ПАМ-14 – «Противоопухолевый препарат». В настоящее время проект находится на стадии доклинических исследований. Данное соединение предположительно взаимодействует с тирозинкиназами, блокируя их активность и индуцируя апоптоз, и с серин-треониновой протеинкиназой GSK3b, гиперактивность которой ассоциируется с образованием опухолей. Благодаря такому комбинированному механизму, предлагаемое соединение представляет интерес в качестве перспективного противоопухолевого препарата.

Большинство современных химиопрепаратов высокотоксичны, с выраженными побочными эффектами и, в основном, предназначены для внутривенного способа введения, что способствует развитию реакции гиперчувствительности и инфузионных реакций. Кроме того, у пациентов часто развивается множественная лекарственная устойчивость к воздействию различных противоопухолевых препаратов, что значительно снижает эффективность химиотерапии.

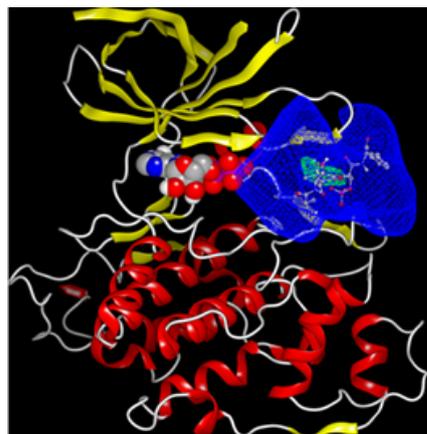
В соответствии с полученными данными, в отличие от большинства применяемых противоопухолевых препаратов, ПАМ-14 обладает значительно меньшей токсичностью. Введение в желудок мышей препарата ПАМ-14 в дозе 7000 мг/кг не вызывало гибели животных. При этом указанная доза более чем в 280 раз превышала высшую суточную эффективную дозу 25 мг/кг. Исследования показали, что препарат не обладает мутагенными свойствами.

Препарат может быть эффективен при возникновении резистенции опухолевых клеток к существующим противоопухолевым препаратам. Более того, он может применяться как самостоятельно, так и в комбинированной терапии с другими противоопухолевыми химиопрепаратами, повышая общую эффективность лечения.

Эффективность препарата, его противоопухолевые, антипролиферативные и антиметастатические свойства доказаны в *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Показано, что ПАМ-14 подавляет рост клеточной культуры меланомы B16 и аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7. Жизнеспособность клеток по данным МТТ-теста была существенно ниже после инкубации с препаратом, чем в контроле. Распределение по клеточному циклу подвергалось существенным изменениям: под влиянием ПАМ-14 происходило быстрое накопление клеток в фазах G2+M. Этот эффект сохранялся длительное время, и, очевидно, в конце концов приводил к гибели клеток. Миграционная активность клеток, сохранившихся при инкубации с ПАМ-14, была снижена по сравнению с контролем. Статистически значимое уменьшение миграционной активности наблюдается уже через 48 часов инкубации с препаратом ( $p < 0,05$ ).

*In vivo* исследования проведены на мышах с имплантированными опухолями меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Lewis. Введение ПАМ-14 в дозе 25 мг/кг массы тела животных достоверно (в 2-3 раза) снижает количество метастазов в легких при введении после имплантации опухоли.

Доклинические исследования по проекту ПАМ-14 «Противоопухолевый препарат» продолжаются в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств.



*Мишень и область, используемые для докинга. Молекула представлена в виде шаростержневой модели, внешний контур отмечен синим, внутренний контур – зеленым.*

С уважением,  
Рахим Розиев