

ТЕТРАЦИКЛИНЫ В ОНКОЛОГИИ: ПУТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

Е. С. Баева¹, Е. В. Дорохов¹, В. Г. Артюхов²

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 07.06.2021 г.

Аннотация. К настоящему времени накоплено множество свидетельств того, что антибактериальные препараты, изначально призванные выступать в борьбе с бактериальными инфекциями, нашли свое применение и в отношении клеток эукариот. Виды эффектов воздействия антибиотиков, в том числе тетрациклинов, на митохондрии и ядерный аппарат эукариотических клеток обуславливают их медицинское применение в отношении патологических состояний различной этиологии. Наряду с традиционным антимикробным действием выявлены и так называемые неантибактериальные эффекты антибиотиков, широко применяемых в практической медицине. В данной статье мы проанализируем эффекты тетрациклинов, представив обзор современных теоретических представлений об основах противоопухолевой активности наиболее эффективных представителей класса – миноциклина, тигециклина и доксициклина – способствующих повышению выживаемости как отдельных клеток макроорганизма, так и качества его жизни в целом.

Анализ мировой литературы в отношении исследования действия указанных антибиотиков на опухолевые клетки различной этиологии позволил заключить, что доксициклин, миноциклин и тигециклин являются довольно эффективными лекарственными средствами с огромным потенциалом в отношении онкологических процессов. Для них характерно проявление цитотоксической и антипролиферативной активностей, степень которых обусловлена дозой препарата, стадией развития опухолевого процесса и длительностью воздействия антибиотика. Несмотря на принадлежность к одному классу антимикробных препаратов, эффекты, вызываемые данными антибиотиками, а также их активность в отношении одних и тех же видов опухолевых процессов, различаются. Доксициклин, миноциклин и тигециклин могут индуцировать апоптоз опухолевых клеток по митохондриальному и каспазному путям при подавлении митохондриального окисления и ангиогенеза, вызывать антиапоптотический эффект и аутофагию многих видов опухолей *in vitro* и *in vivo*, воздействуя на различные проонкогенные оси. К настоящему времени не установлено прямой мишени для действия анализируемых антибиотиков на раковые клетки. Предположительно указанные тетрациклины воздействуют на рибосомный аппарат митохондрий подобно влиянию на клетки прокариот. Специфичность действия антибиотиков диктует необходимость индивидуализации терапевтической стратегии, учитывающей параметры клинической ситуации. На основании анализа мировой литературы в отношении противоопухолевых эффектов доксициклина, миноциклина и тигециклина можно заключить, что на сегодняшний день не существует универсальной модели лечения онкологических процессов. Перспективным является исследование не только природы химического взаимодействия анализируемых тетрациклинов с ядерным аппаратом опухолевых и здоровых клеток человека, но и механизмов защиты последних от повреждающего действия антибиотиков. Возможно, предварительная терапия препаратами, обладающими антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, позволит снизить риск развития осложнений и откроет новые перспективы и стратегии использования тетрациклинов.

Ключевые слова: антибиотики, доксициклин, миноциклин, тигециклин, апоптоз, противоопухолевая терапия, типы эффектов

Тетрациклины, открытые в середине прошлого столетия, активно используются в терапии воспалительных процессов различной этиологии.

Многолетние исследования структурных особенностей их молекул, а также изучение влияния антибиотиков на клетки прокариот позволили установить основные механизмы их антимикробного действия. Ввиду отсутствия у эукариотических

организмов специфичных мишеней для тетрациклинов, их действие направлено на самые разные клеточные популяции. К примеру, установлено, что антибиотики тетрациклиновой группы индуцируют изменение метаболической активности и экспрессии генов митохондрий [1].

С каждым годом интерес к тетрациклиновым антибиотикам только возрастает, так как им присущ целый ряд неантибактериальных свойств – иммуномодулирующая, жаропонижающая, обезболивающая и другие типы активности [2-4]. Показано, что многие антибиотики, проникая в эритроцитарные клетки, индуцируют в них гетерогенные изменения, дозозависимо воздействуя на полиморфизм, количество двояковогнутых дискоцитов и структурно-функциональные свойства внутриэритроцитарного гемоглобина [5]. В настоящее время тетрациклины активно тестируются в качестве потенциальных агентов в терапии онкологических процессов, а также ряда иных заболеваний, не требующих прямого антимикробного действия препаратов. Это вызвано отчасти и тем, что результаты экспериментов, получаемых разными авторами, зачастую неоднозначны и противоречивы, что доказывает необходимость более детального исследования данного вопроса. Некоторые ученые предлагают лечить отдельные типы опухолей как инфекционное заболевание путем перепрофилирования одобренных для противораковой терапии антибиотиков. Подобные классы препаратов также следует рассматривать для профилактических исследований, специально ориентированных на предотвращение рецидива опухоли и отдаленного метастазирования. Наконец, недавние клинические испытания некоторых представителей тетрациклинов – предназначенных изначально для таргетирования раковых инфекций, но не раковых клеток – уже показали положительный терапевтический эффект у онкологических больных, хотя их способность уничтожать раковые стволовые клетки, по мнению авторов, еще не была оценена по достоинству [6].

В многочисленных научных трудах, посвященных данной тематике, описываются результаты изучения влияния тетрациклинов на различные онкологические процессы в модельных системах у животных и клетках человека *in vitro* и *in vivo*, однако, выявление положительной динамики позволяет частично экстраполировать полученные результаты в отношении организма человека, что требует продолжения исследований в этой области. В этой связи рассмотрим современные представления о противоопухолевых эффектах одних из широко распространенных в клинической практике антибиотиков-тетрациклинов – доксициклина, миноциклина и тигециклина, специфичность их действия в отношении отдельных видов онкологических процессов.

ДОКСИЦИКЛИН

Доксициклин (ДЦ) – полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов, обладающий высокой активностью в отношении возбудителей особо опасных инфекционных заболеваний [2] (Рис. 1).

Пространственная организация молекул антибиотика обуславливает определенные режимы его дозирования, взаимодействия с другими препаратами при сочетанном использовании, а также ряд ограничений по его применению различными группами пациентов.

Способность ДЦ ингибировать матричные металлопротеазы (ММП) [7,8], играющие значительную роль в росте, инвазии, метастазировании многих опухолевых процессов различной этиологии, а также цитотоксическая и антипролиферативная активности легли в основу его применения против онкологических заболеваний. В ряде работ описывается возможность использования ДЦ в качестве одного из компонентов противоопухолевой терапии. Хорошо известны два основных механизма, по которым ДЦ индуцирует апоптоз клеток различных тканей, – это митохондриаль-

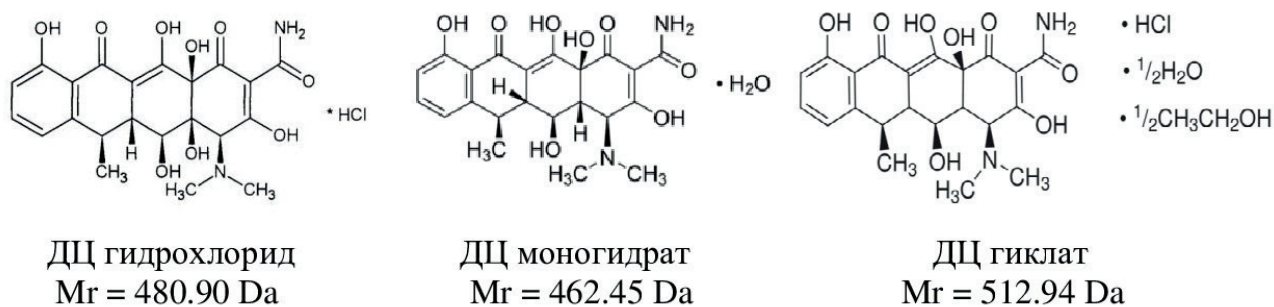


Рис. 1. Структурные формулы солей доксициклина, C₂₂H₂₄N₂O₈

ный и каспазный пути, при этом действие антибиотика может быть специфичным для каждого вида клеток [4,8].

Показано [9], что ДЦ не только ингибирует ММП и клеточную пролиферацию, но и индуцирует апоптоз в нескольких линиях раковых клеток. Авторами установлены снижение радиоизотопной нагрузки белков, а также ассоциированная с апоптозом фрагментация ДНК в присутствии ДЦ, что может быть использовано для контроля течения онкологического процесса. Выявлено, что антибиотик снижает степень пролиферации опухолевых клеток молочной железы и уменьшает активность их желатиназы [9].

Исследования [10] свидетельствуют о возможности использования ДЦ в качестве одного из компонентов уникальных комбинаций ингибиторов, синергически нацеленных на снижение роста и апоптоз опухолевых клеток. Выявлено [7], что ДЦ значительно снижает миграцию лейкемических клеток линий KG1a и K562 путем ингибирования ММП и фосфорилирования фокальной адгезионной киназы, что является перспективным для использования в качестве новой стратегии лечения лейкоза. Согласно [11], степень токсического воздействия антибиотика (уровень клеточной гибели) определяется временем его взаимодействия с клетками. Цитотоксичность ДЦ в клетках K562 опосредуется повреждением ДНК, дезамидацией Vcl-xL и лизосомальной деградацией с активацией митохондриального пути апоптоза. В работе [11] исследовались цитотоксические эффекты ДЦ в отношении HL-60 клеток лейкемии. Авторами показана концентрационная и временная зависимость влияния ДЦ на жизнеспособность опухолевых клеток острого миелоидного лейкоза человека.

Снижение миграционной активности опухолевых клеток при терапии ДЦ установлено в отношении лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) [12]. Данное заболевание связано с дисфункцией комплекса туберозного склероза (TSC), ведущего к усилению клеточной пролиферации и миграции. Показано, что ДЦ ингибирует миграцию клеток, лишенных TSC2 – гена, являясь перспективным агентом в лечении заболеваний с TSC2-дисфункцией. Авторами [13] показано, что при терапии ДЦ у больных ЛАМ наблюдается достоверная блокада ММП-2, ММП-9 и улучшение функции легких. Однако эти преимущества, как представляется, не связаны с блокадой ММП, что требует продолжения исследований в данной области.

Выявлено [14], что ДЦ индуцирует дозоза-

висимый апоптоз посредством активных форм кислорода в двух подвидах кожной Т-клеточной лимфомы (Cutaneous T-cell Lymphoma) – грибовидного микоза и синдрома Сезари. Показано, что ДЦ ингибирует фактор некроза опухоли, вызванный активацией регулятора иммунных ответов – транскрипционного фактора NF-κB, и редуцирует экспрессию NF-κB-зависимых антиапоптотических белков, таких как BCL2α.

Многолетние исследования фармацевтической промышленности были направлены на поиски ингибиторов ДНК–протеинкиназы (ДНК–ПК) – фермента, необходимого для правильного восстановления ДНК и дающего, как полагают, радиорезистентность раковым клеткам. Lamb R. и соавт. (2015) выяснили, что ДЦ снижает содержание фермента ДНК–ПК и повышает чувствительность к радиационному излучению опухолевых стволовых клеток. Терапия данным антибиотиком индуцировала значительное снижение потенциала митохондриального окисления и гликолитической активности опухолевых клеток: регистрировалось количественное снижение антиоксидантного ответа и эффективная блокировка передачи сигналов по нескольким независимым путям, обычно связанным со стволовыми клетками. Авторами показано, что ДЦ способен эффективно снижать формирование маммосфер в первичных клетках рака молочной железы, образованных из метастатических очагов. Полученные результаты могут быть учтены при лучевой терапии опухолей головного мозга и / или метастазов в мозг, поскольку известно, что ДЦ эффективно пересекает гематоэнцефалический барьер [15].

В работе [16] отмечено, что онкогены действуют как индукторы неоваскуляризации опухоли, по крайней мере, частично через подавление ингибиторов эндогенного ангиогенеза, например, тромбоспондина 1 (TSP-1/THSP1). Поэтому восстановление уровней TSP-1 можно рассматривать как возможное средство ингибирования ангиогенеза опухоли. Авторами показано, что в условиях гипоксии ДЦ в низких дозах способен восстановить экспрессию тромбоспондина 1 в опухолевых клетках линии H-ras (528ras1, MT-Ras), являясь при этом ras-специфичным. Вероятно, *in vivo* уровень TSP-1 находится под двойным и/или синергическим контролем онкогенов и опосредованных гипоксией путей. Разобщение обоих компонентов может быть необходимо для "спасения" TSP-1 в рас-управляемых опухолях.

Линия клеток эпителия человека Caco-2 ши-

роко используется в качестве модели эпителиального барьера кишечника. Клеточная линия Caco-2 представляет собой непрерывную последовательность гетерогенных клеток эпителиальной коло ректальной аденокарциномы человека, разработанную Институтом Слоан-Кеттеринга. Показано [17], что наночастицы и липосомы, содержащие ДЦ, ингибируют выброс ММП-2 из культур Caco-2 – клеток. Снижение активности ММП-2 в большей степени проходило в присутствии таурохолатата натрия (NaTC). Наличие данного компонента в наночастицах вместе с ДЦ повышало проникновение антибиотика в клетки и снижало его эффлюкс путем взаимодействия с п-гликопротеинами. Разработанные авторами наночастицы и липосомы с ДЦ, предположительно, могут быть использованы для терапии опухолей, включая глиобластому glioblastoma multiforme.

ДЦ *in vitro* и *in vivo* ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз в нескольких линиях раковых клеток цервикального канала человека, инфицированных и неинфицированных вирусом папилломы (HPV) [18]. Иницируемый антибиотиком апоптоз происходит по каспазному пути, зависящему от времени взаимодействия и дозы препарата. Авторами показано, что ДЦ воздействует на уровень потребления кислорода, гликолиз, снижает количество АТФ в раковых клетках цервикального канала и значительно подавляет рост опухолей, вызванных ксенотрансплантатом HeLa, у мышей *in vivo*. Установленное влияние ДЦ на энергетический баланс клеток и снижение пролиферативных свойств опухолей представляют потенциальную терапевтическую стратегию рака шейки матки [18].

На модельных системах у крыс с карциномой толстого кишечника выявлено, что ДЦ в сочетании с 1,2 диметилгидразином (ДМГ, одним из специфичных промоторов рака толстой кишки) способствует усилению роста опухоли и ее изменению от аденомы к карциноме и появлению метастазирования в тонком кишечнике животных [19]. У животных, получавших терапию только ДЦ, наблюдалось заметное дозозависимое увеличение хронического воспаления и реактивной гиперплазии. Иммуногистохимический анализ выявил признаки воспалительного и антиапоптотического действия ДЦ путем дерегуляции различных биомаркеров. Полученные данные указывают на то, что антибиотик повышает эффективность ДМГ в прогрессировании опухоли и обеспечивает механическую связь между ДЦ-индуцированным

воспалением и опухолевым процессом [19].

При исследовании влияния терапии ДЦ на T-клеточную лейкемию крыс было установлено, что антибиотик снижает не только пролиферацию опухолевых клеток, но и приводит к искоренению опухолевого процесса [20]. Данный эффект зависит от концентрации антимикробного препарата, стадии прогрессирования опухоли, на котором начато введение ДЦ.

Воздействие ДЦ на стволовые клетки рака цервикального канала сводится к подавлению образования колоний, распространения, миграции, вторжения и дифференциации клеток [21]. Авторами показано, что терапия ДЦ ксенотрансплантата в модельной системе на мышах снизила маркеры стволовых клеток SOX-2, OCT-4, NANOG, NOTCH, BMI-1, поверхностные маркеры CD133 и CD49f, а также маркеры пролиферации Ki67 и PCNA *in vivo*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный антибиотик снижает степень пролиферации, инвазии и дифференциации клеток, индуцирует апоптоз опухолевого ксенотрансплантата *in vitro* и *in vivo*.

ДЦ снижает опухолевую нагрузку в мышинной модели остеолитического костного метастазирования молочной железы. Этот эффект, вероятно, – следствие сочетания ингибирования ММП и отрицательного влияния антибиотика на дифференциацию и выживание остеокластов [22].

В работе [23] показано, что комбинированное использование аспирина, лизина, мифепристона и ДЦ (НАМРТ) может эффективно и безопасно предупреждать и лечить метастазирование раковых клеток. Данное фармацевтически подобранное сочетание препаратов ингибировало адгезию опухолевых клеток к эндотелиальным клеткам и экстраклеточному матриксу посредством снижения молекул клеточной адгезии и интегрин альфа-4 (ICAM-1 и α 4-integrin). НАМРТ ингибировал эффект плацда активированными тромбоцитами на раковые клетки, тем самым препятствуя их адгезии и инвазии к основной строме. В эффективных концентрациях НАМРТ индуцировал состояние «заторможенности» (покоя) раковых клеток с незначительным ингибированием клеточной жизнеспособности. Пероральное применение НАМРТ (33.5-134 мг/кг – 5 г/кг) мышами с привитыми раковыми клетками привело к значительному дозозависимому ингибированию метастазирования опухоли без выраженных побочных эффектов. Это концептуальное исследование авторов доказывает, что метастазирование рака можно контро-

лироваться с помощью доступных лекарств, сдерживающих циркулирующие опухолевые клетки от гемирования на метастатической почве без необходимости в цитотоксичности.

В ряде модельных систем с использованием ДЦ вскрыты новые механизмы развития опухолевых процессов, что приближает исследователей к поиску адекватных схем лечения онкологических патологий. Так, в работе [24] показано, что индуцированная ДЦ экзогенная экспрессия белка VMI-1 усиливает опухолевое образование в мышинной модели плоскоклеточного рака полости рта. V-клеточный специфический сайт интеграции вируса лейкоза мышей Молони 1 (VMI-1) – эпигенетический белок, необходимый для нормального самообновления и функционирования раковых стволовых клеток у взрослых животных. Для выяснения функций VMI-1 в полости рта авторами была создана трансгенная мышинная линия (KGTVMi-1), которая экспрессирует эктопический, меченый VMI-1 в базальных эпителиальных стволовых клетках языка только при лечении ДЦ. Выявлено несколько путей, измененных экзогенной экспрессией VMI-1 в нормальном эпителии языка мышей, включая сигнализацию EIF2, сигнализацию mTOR, окислительное фосфорилирование и окислительно-восстановительные реакции глутатиона I. Показано, что эктопическая экспрессия VMI-1 оказывает влияние на нормальный гомеостаз эпителии языка. Установлено, что в модели индуцированного 4-хинолин-1-оксидом перорального канцерогенеза у 80% мышей, экспрессирующих экзогенный VMI-1, развитые опухоли классифицировались как относящиеся к классу 3 или выше, по сравнению с 60% и 40% мышей, экспрессирующих только эндогенный VMI-1 в присутствии и отсутствии ДЦ соответственно. Таким образом, экзогенная экспрессия VMI-1 повышает восприимчивость мышей к индуцированному 4-хинолин-1-оксиду пероральному канцерогенезу – следовательно, использование ДЦ позволило установить, что VMI-1 является терапевтической мишенью при пероральной плоскоклеточной карциноме человека [24].

МикроРНК м(РНК) настраивают клеточную сигнализацию, регулируя экспрессию сигнальных белков, а aberrантная экспрессия м(РНК) наблюдается во многих видах опухолевых процессов. Уровень тирозинкиназы c-Src повышается при различных видах рака человека, но молекулярные механизмы, лежащие в основе C-Src-опосредованной прогрессии опухоли, остаются неясными. Авторами [25] про-

анализированы профили экспрессии м(РНК) в ДЦ-индуцированной системе экспрессии c-Src. Обнаружено, что м(РНК) (miR)-129-1-3p контролируется механизмом отрицательной обратной связи на ранних этапах c-Src-индуцированной клеточной трансформации, а реэкспрессия (miR)-129-1-3p нарушает ее. Экспрессия (miR)-129-1-3p в клетках рака толстой кишки человека вызывала морфологические изменения и подавляла рост опухоли, адгезию клеток и их инвазию. Выявлены новые мишени для (miR)-129-1-3p – Fer и c-Yes, относящихся к семейству Src-киназ. Авторами обнаружено, что Src-Fer / Src-c-Yes – опосредованная регуляция является важной для контроля клеточной адгезии и инвазии. Понижающее регулирование (miR)-129-1-3p путем ранней активации c-Src увеличивает экспрессию этих целевых генов и синергически способствует онкогенной сигнализации, связанной с c-Src [25].

Доксициклин выпускается в различных лекарственных формах – таблетках, капсулах по 50 и 100 мг, лиофилизатах для внутривенного введения по 100 и 200 мг. Использование различных форм выпуска антибиотика, как и режима его дозирования, определяются этиологией патологического процесса. Так, А.М. Kroon и J.W. Taanman [20], основываясь на ретроспективных данных, предлагают начинать лечение доксициклином уже при первых подозрениях на опухолевый процесс. Рекомендация включает применение антибиотика последовательно в течение 3 недель 2 раза в день по 100 мг перорально с интервалом в 1 неделю. Такой 4 недельный курс может быть повторен при необходимости. Недельная пауза в приеме антибиотика позволит здоровым тканям организма компенсировать возрастающую потерю митохондриальной энергии посредством «митохондриального оборота через митофагию». Патологические процессы различной этиологии, как правило, подразумевают неодинаковую дозу доксициклина, однако, стандартная концентрация в 100 мг дважды в день позволяет учитывать эффект Варбурга (активный гликолиз в раковых клетках) для принятия решения о степени эффективности антибиотика, использовании комбинированной химиотерапии и продлении лечения [20].

Таким образом, ДЦ, являясь активным химическим соединением, способен дозозависимо минимизировать адгезию нескольких видов раковых клеток, препятствуя процессу их метастазирования и дальнейшему развитию опухолевых процессов не только *in vitro*, но и *in vivo*.

МИНОЦИКЛИН

Миноциклин (МЦ) – это полусинтетический тетрациклин второго поколения; выпускается в форме капсул по 50 и 100 мг. Антибиотик используется в терапии уже более 30 лет благодаря своим антибактериальным свойствам против грамположительных и грамотрицательных бактерий (Рис. 2). Определенные структурные различия в молекуле обеспечивают МЦ большую липофильность по сравнению с другими препаратами своего класса. Антибактериальный эффект МЦ сводится, подобно ДЦ, к подавлению синтеза белка бактерий путем связывания с 30s субъединицей их рибосом. Помимо антимикробной, противовоспалительной, антиоксидантной, иммуномодулирующей и антиапоптотической активностей, присущих как ДЦ, так и МЦ, последний отличается способностями к ингибированию протеолиза, подавлению ангиогенеза и метастазирования опухолей, что было подтверждено различными экспериментальными моделями неинфекционных

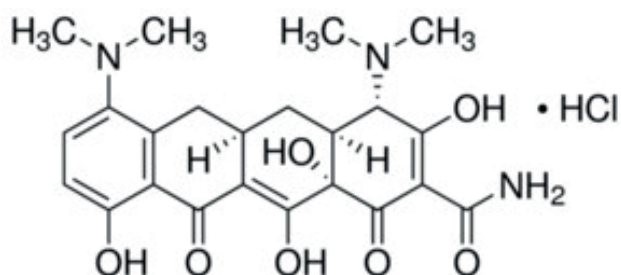


Рис. 2. Миноциклина гидрохлорид ($C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$, Mr = 493.94 Da)

заболеваний [26,27].

Антиангиогенная активность МЦ показана в работе [28]. Индуцированный гипоксией фактор-1 (HIF-1, гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из HIF-1 α и β) активирует транскрипцию генов, участвующих в ангиогенезе при раке. Авторами обнаружено, что МЦ значительно ингибирует экспрессию белка HIF-1 α и транскрипционную активность HIF-1. Выявлено, что МЦ подавляет экспрессию индуцированного гипоксией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), синтез белка, сигнализацию mTOR и увеличивает фосфорилирование eIF2 α , которое, как известно, связано с трансляционной регуляцией экспрессии HIF-1 α [28].

К. Таи и соавторы исследовали влияние МЦ на продукцию цитокинов, хемокинов и уровни экспрессии внутриклеточных фосфорилированных белков в модели *in vitro* липополисахарид-ин-

дуцированного (LPS) цитокинового ответа [29]. Показано, что МЦ дозозависимо подавляют 3 цитокина (фактор некроза опухоли TNF- α , интерлейкин ИЛ-6 и интерферон ИФН- γ) и 7 хемокинов (ИЛ-8, индуцируемый интерфероном белок ИП-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок MCP-1, макрофагальный воспалительный белок MIP-1 α , MIP-1 β , регулируемый при активации нормальными Т-клетками, и эотаксин). Кроме того, антибиотик значительно подавлял фосфорилирование ингибитора ядерного фактора-kB Альфа (IkBa) и IkB киназы (IKK) α/β . Авторы полагают, что МЦ, по-видимому, ингибирует сигнальный путь на уровне фосфорилирования IKK α/β . С точки зрения клинической значимости эти результаты свидетельствуют о том, что применение миноциклина дает преимущество в обеспечении как противомикробного, так и противовоспалительного эффекта, который может быть ключевым при лечении заболеваний, сопровождающихся гиперцитокинемиями.

Стволовые клетки глиомы (ГСК) обуславливают рецидивы опухоли и лекарственную устойчивость. CD133+ клетки способны к экспрессии маркеров стволовых клеток и усилению образования опухоли. Одновременное таргетирование различных субпопуляций клеток глиобластомы МЦ и ингибитором транскрипции 3 (STAT3) может быть эффективной терапевтической стратегией для пациентов со злокачественной глиомой [3].

Анализ слияния эпителиальных клеток молочной железы человека M13SV1-Cre и раковых клеток человека MDA-MB-435-pFDR1 показал, что данный процесс, индуцируемый провоспалительным цитокиновым TNF- α и ММП-9, ингибируется в присутствии МЦ [30].

Так, пероральное введение МЦ является высокоэффективным средством подавления злокачественного асцита, вызванного раком яичников, путем воздействия на цитокины и факторы роста [31]. Существует ряд свидетельств тому, что критическую роль в данном онкологическом процессе выполняет опухолевый фактор NF-kB. Было показано, что МЦ способствует регуляции работы генов, которые значительно перекрываются с транскриптомом NF-kB. МЦ подавлял конститутивную активацию NF-kB в клетках карциномы яичников OVCAR-3 и SKOV-3 и коррелировал с ослаблением активации IkBa-киназы, фосфорилированием и деградацией IkBa, фосфорилированием p65 и ядерной транслокацией. Авторами показано, что ингибирование IKK связано с подавлением акти-

вазии TGF- β -активированной киназы-1 (TAK1) и ее диссоциацией с TAK1-связывающим белком-1 (TAB1), незаменимым функциональным медиатором между TGF- β и TAK1. Дальнейшие исследования показали, что МЦ снижает экспрессию TGF- β 1: МЦ-индуцированное подавление активности NF- κ B опосредовано, в частности, ингибированием TGF- β 1. Выявлено также, что у самок мышей, имеющих внутрибрюшинные опухоли OVCAR-3, как острое, так и хроническое введение МЦ приводит к подавлению фосфорилирования p65 и ядерной транслокации, сопровождающейся снижением активности NF- κ B и уровня эндогенных белков его целевых генных продуктов. Эти данные раскрывают терапевтический потенциал МЦ как агента, нацеленного на проонкогенную ось TGF- β -NF- κ B при раке яичников [32]. Активность МЦ в отношении опухолевого фактора NF- κ B приводит и к тому, что антибиотик способен вызвать антиноцицептивный эффект при опухолях костей у мышей: установлено, что МЦ эффективно снимает боль посредством ингибирования сигнального пути NF- κ B в астроцитах спинного мозга [33].

Инъекция карциномы intratibia способна вызвать коморбидность (сопутствующую патологию) механической аллодинии и депрессивного поведения у крыс и активацию микроглии в гиппокампе [34]. Показано, что механическая аллодиния, как и депрессивное поведение, ослабляются МЦ: повышенная экспрессия маркера микроглии M1 (CD 86), TNF- α и ИЛ-1 β в гиппокампе крыс снижаются в присутствии МЦ. С другой стороны, МЦ увеличивает экспрессию маркера микроглии M2 (MRC1) и ИЛ-10. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что активация микроглии в гиппокампе играет важную роль в развитии болевого и депрессивного поведения при раке костей [34].

Способность МЦ преодолевать гематоэнцефалический барьер позволяет «смягчить» вызванную радиацией долговременную потерю памяти у крыс, сопровождающуюся снижением степени апоптоза нейронов гиппокампа. В работе [35] показано, что МЦ предотвращает апоптоз первичных нейронов и способствует радиационно-индуцированной аутофагии *in vitro*. Защитный эффект МЦ на облученных нейрональных клетках гиппокампа мыши HT22 не был связан с репарацией повреждения ДНК; МЦ усиливал активацию и аутофагию AMPK α 1, индуцированную рентгеновским облучением, что приводило к снижению степени апоптоза [35]. Показано также [36], что местные/системные сим-

птомы во время терапии рака могут усугубляться дисрегулируемым воспалением и его последующими токсическими эффектами. Способность МЦ к подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов может быть использована для снижения выраженности воспалительной симптоматики пациентов во время лучевой терапии при раке головы и шеи [36]. МЦ также снижает бремя симптомов, связанных с химиолучевой терапией, у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [37].

МЦ, но не тигециклин, является нейтропротектором [38] и ослабляет нейровоспалительный ответ, вызванный наложением сепсиса на черепно-мозговую травму. Значительно повышенная смертность, вызванная сепсисом, может быть уменьшена введением обоих антибиотиков, но только миноциклин может уменьшить степень гибели клеток в избирательно кортикальных и гиппокампальных областях мозга, частично за счет уменьшения церебрального воспаления [39].

ТИГЕЦИКЛИН

Тигециклин (ТЦ) – глицилциклиновый антибиотик класса тетрациклины (Рис. 3).

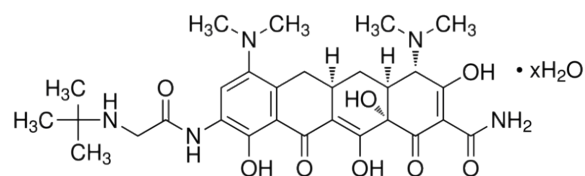


Рис. 3. Структурная формула тигециклина гидрата. (C₂₉H₃₉N₅O₈ · xH₂O, M_r = 585.65 Da)

Эффективность ТЦ в отношении тяжелых микробных инфекций внутри- и внебольничного происхождения (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*) доказана в ряде работ [40-42]. Недавние исследования множественных гематологических и злокачественных опухолей показывают, что лечение ТЦ индуцирует остановку клеточного цикла, апоптоз, аутофагию и окислительный стресс. Кроме того, антибиотик, подобно МЦ, подавляет окислительное фосфорилирование митохондрий, пролиферацию клеток, миграцию, инвазию и ангиогенез [43, 44].

Ингибирующие эффекты ТЦ на опухоли зависят от нескольких активирующих сигнальных путей и аномальной функции митохондрий в раковых клетках острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), глиомы, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и др. [45]. Важно отметить, что комбинации ТЦ с химиотерапевтическими или таргетными пре-

паратами, такими как венетоклакс, доксорубин, винкристин, паклитаксел, цисплатин и иматиниб, также демонстрируют перспективные стратегии лечения рака [46]. Исследования показывают, что ТЦ приводит к ингибированию митохондриальной трансляции, возможно, через взаимодействие с митохондриальной рибосомой. Между тем, этот препарат также вовлекается в несколько других клеточных путей/мишеней, включая MYC, HIFs, PI3K/АКТ или АМПК-опосредованный mTOR, цитоплазматический p21^{CIP1/Waf1} и сигнализацию Wnt/ β -катенина. Эти данные свидетельствуют о том, что антибиотик ТЦ является перспективным препаратом для лечения рака самостоятельно или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами [44]. Рассмотрим несколько типов сигнальных путей, характерных для ТЦ при различных типах опухолевых процессов.

Показано, что ТЦ, подобно МЦ, значительно ослабляет экспрессию и высвобождение NF- κ B, TNF- α и ИЛ-1 β , а также уровень оксида азота в клетках липополисахарид-индуцированной феохромцитомы (LPS-PC12). ТЦ модифицирует продукцию цитокинов и хемокинов в LPS-индуцированных клетках PC12 и, в зависимости от дозы, снижает высвобождение цитохрома С и активность каспазы-3. Это открытие подтверждает снижение проапоптотической активности и увеличение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, что свидетельствует о нейропротекторном эффекте препарата в дифференцированных клетках PC12, индуцированных LPS [47].

В работе [48] показана эффективность МЦ (50 мкг/мл), ТЦ (50 мкг/мл) и ДЦ (50 мкг/мл) в отношении экспрессии цитокинов и хемокинов в LPS-стимулированных ТНР-1 клетках (Табл. 1). Данные антибиотика добавляли после обработки клеток LPS (10 мкг/мл). TNF- α и ИЛ-8 снижались до указанных величин уже через 60 минут воздействия препаратов, тогда как макрофагальные воспалительные белки MIP-1 α и MIP-1 β – через 120 мин. Касательно сигнальных путей, исследуемые тетрациклины модулировали фосфорилирование NF- κ B, p38 и ERK1/2/МАРК, что приводило к ингибированию продукции цитокинов и хемокинов. Кроме того, SB203580 (инги-

битор p38) и U0126 (ингибитор ERK1/2) значительно подавляли экспрессию TNF- α и ИЛ-8 в LPS-стимулированных ТНР-1 клетках. И далее, ингибитор NF- κ B – BAY11-7082 – почти полностью подавлял индуцированную LPS продукцию этих двух цитокинов.

Таким образом, в тетрациклиновую регуляцию экспрессии LPS-индуцированных цитокинов и хемокинов в клетках ТНР-1 может быть вовлечен более чем один сигнальный путь, при этом путь NF- κ B рассматривают доминирующим для МЦ и ДЦ, а ТЦ демонстрировал иные свойства цитокиновой модуляции в течение экспериментального времени [48].

Установлено [18], что ТЦ резко ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 при злокачественной меланоме. Антибиотик подавляет инвазию и миграцию клеток, предотвращая процесс эпителиально-мезенхимального перехода, значительно блокирует рост опухоли *in vivo*, осуществляет негативную модуляцию белков контрольной точки G1/S, таких как CDK2 и циклин Е. Обнаружено, что избыточная экспрессия P21 в клетках меланомы значительно снижает ингибирование пролиферации клеток, индуцированное ТЦ, а также подавление миграции и инвазии. Полученные авторами данные доказывают терапевтическую эффективность ТЦ в отношении злокачественной меланомы [49].

ТЦ оказывает противоопухолевое действие и при плоскоклеточном раке полости рта [50]. Антибиотик значительно ингибирует рост и пролиферацию клеток в линиях OSCC Tca8113 и KB. ТЦ не индуцирует апоптоз клеток, но приводит к увеличению количества клеток в фазе G0/G1 с пониженной регуляцией экспрессии белка циклина E2 (CCNE2) и циклинзависимой киназы 4 (CDK4) [50].

Иной тип сигнального пути для ТЦ выявлен в работе [55], свидетельствующей об антипролиферативном действии антибиотика на клеточные линии нейробластомы. Показано, что ТЦ индуцирует остановку клеточного цикла G1-фазы вместо апоптоза посредством ингибирования пути Akt. В клеточных линиях нейробластомы активатор Akt, инсулиноподобный фактор роста-1, обращает вспять

Таблица 1.

Сравнительная активность МЦ, ТЦ и ДЦ в отношении различных опухолевых факторов (по Sun J. et al., 2019)

Факторы	МЦ (50 мкг/мл)	ТЦ (50 мкг/мл)	ДЦ (50 мкг/мл)
TNF- α (60')	16 %	14 %	8 %
IL-8 (60')	43 %	32 %	26 %
MIP – 1 α (120')	23 %	33 %	16 %
MIP – 1 β (120')	21 %	11 %	2 %

индуцированную ТЦ остановку клеточного цикла. Кроме того, ТЦ ингибирует образование колоний и подавляет образование и рост ксенотрансплантата клеток нейробластомы *in vitro* и *in vivo* [51].

Подобные результаты были получены при исследовании активности ТЦ в отношении клеток глиомы – антибиотик ингибировал пролиферацию клеток, индуцируя остановку клеточного цикла, но не апоптоза. Показано, что экспрессия miR-199b-5p была значительно увеличена после лечения ТЦ; происходило ингибирование пути PI3K/АКТ, а экспрессия p21 увеличивалась. При одновременном лечении ТЦ антагоном miR-199b-5p в клетках глиомы последний частично блокировал эффекты, индуцированные ТЦ. Антибиотик эффективно регулировал экспрессию miR-199b-5p и ингибировал рост опухоли в модели ксенотрансплантата клеток глиомы U87. Таким образом, ТЦ может индуцировать остановку клеточного цикла и ингибировать рост глиомы, регулируя путь miRNA-199b-5p-HES1-АКТ [52]. Ингибирование трансляции митохондрий и подавление сигнального пути PI3K/Akt/mTOR показано и в работе [53].

Накопленные литературные данные показывают, что ТЦ, первый в своем классе глицилциклин, резко ингибирует пролиферацию и колониеобразование множественных миеломных клеточных линий RPMI-8226, NCI-H929 и U266 дозо- и время-зависимым образом [54]. Авторами показано, что антибиотик приводит к остановке клеточного цикла при G0/G1 с пониженной регуляцией P21, CDK2 и циклина D1, а не к индукции апоптоза в клетках миеломы. Индуцированная ТЦ аутофагия и ингибитор аутофагии бафиломицин А1 дополнительно усиливали цитотоксичность: антибиотик усиливал фосфорилирование АМПК, но не снижал фосфорилирования АКТ, ингибируя фосфорилирование mTOR и двух его нисходящих эффекторов p70S6K1 и 4E-BP1. ТЦ эффективно ингибировал рост опухоли в модели опухоли ксенотрансплантата клеток RPMI-8226. Аутофагия также происходила в обработанном ТЦ опухолевом ксенотрансплантате, а ингибитор аутофагии Хлорохин и ТЦ оказывали синергическое действие против клеток миеломы *in vivo* [54].

Нейтропенический энтероколит (НЭК) – это абдоминальная инфекция, которая появляется в основном у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) после химиотерапии, особенно цитарабином, заметным эффективным цитотоксическим агентом для ремиссии ОМЛ. Установле-

но, что антибактериальная терапия ТЦ, характеризующимся широким антимикробным спектром и хорошим проникновением в кишечник, может быть эффективной в улучшении 30-дневной выживаемости после начала некроза у пациентов с НЭК [55].

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) является наиболее распространенным типом рака легких с высоким уровнем смертности и до сих пор остается терапевтически сложной задачей. В исследовании [56] показано, что ТЦ может быть полезным терапевтическим агентом в отношении НМРЛ благодаря новой таргетной терапии путем ингибирования митохондриальных функций. Выявлено, что ТЦ эффективен в ингибировании пролиферации и индуцировании апоптоза нескольких клеточных линий, полученных из двух распространенных подтипов НМРЛ: аденокарциномы и плоскоклеточного рака. ТЦ дозозависимо ингибирует колониеобразование субпопуляции NSCLC клеток с высоко пролиферативными и инвазивными свойствами *in vivo*. По сравнению с клетками НМРЛ, ТЦ влияет на пролиферацию и выживаемость нормальных клеток фибробластов в значительно меньшей степени. ТЦ значительно ингибирует митохондриальное дыхание, митохондриальный мембранный потенциал, уровни АТФ и увеличивает содержание активных форм кислорода (АФК), что свидетельствует о том, что ТЦ ухудшает функции митохондрий.

Клетки острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) отвечают более высоким энергетическим, метаболическим и сигнальным требованиям за счет увеличения митохондриального биогенеза и трансляции митохондриального белка. Блокирование синтеза митохондриального белка с помощью генетических и химических подходов убивает человеческие клетки ОМЛ на всех стадиях развития *in vitro* и *in vivo*. В работе [57] доказано, что ТЦ ингибирует синтез митохондриального белка в клетках ОМЛ. Фармакокинетические эксперименты показали, что ТЦ в максимальной переносимой дозе 300 мг в виде однократной ежедневной инфузии имеет заметно более короткий период полувыведения у пациентов с ОМЛ, чем у здоровых людей. Ввиду того, что существенных фармакодинамических изменений или клинических реакций не наблюдалось, однократный ежедневный прием ТЦ был определен авторами как безопасный [57]. В лейкозных клетках, обрабатываемых повышенной концентрацией антибиотика в течение четырех месяцев, после лечения наблюдались ано-

мально набухшие митохондрии с уменьшением числа и длины внутренних мембранных крист, а также эпизодическая перфорация наружной мембраны [44]. Данное исследование показывает, что ТЦ ингибирует митохондриальное окислительное фосфорилирование (OxPhos) для ограничения энергии в новообразованиях. Первая фаза клинического исследования ТЦ (выпускаемого в форме лиофилизата (50 мг), вводимого внутривенно ежедневно в течение 14 дней пациентам с острым лейкозом, показала, что наибольшая допустимая доза антибиотика составляет 350 мг/сут, а максимальная переносимая доза-300 мг/сут [44]. Исследование не выявило существенных фармакодинамических изменений или клинических реакций, так как ТЦ имеет более короткий период полувыведения (9,5 ч) у пациентов с острым лейкозом, чем у здоровых лиц. Добавление аскорбиновой кислоты и витамина Е в терапию ТЦ поддерживало стабильность этого препарата не менее 7 дней [44]. Исследователи отмечают важность тестирования новых схем лечения антибиотиком. В качестве альтернативы рассматривается двукратный прием этого препарата. Недавнее доклиническое исследование при В-клеточной лимфоме МУС/ВCL2 показало, что внутривенная инъекция ТЦ дважды в день (с интервалом ~8 ч) синергически способствует эффекту венетоклакса [44]. Многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование также выявило, что комбинация пиперациллина/тазобактама (4,5 г внутривенно каждые 8 ч) и ТЦ (50 мг внутривенно каждые 12 ч; нагрузочная доза 100 мг) безопасна, хорошо переносится и более эффективна, чем только пиперациллин/тазобактам у гематологических пациентов высокого риска с раком и лихорадочными нейтропениями [44]. Полученные результаты позволяют рассматривать эту комбинацию как одну из первых линий эмпирической антибактериальной терапии. Хотя прогрессирование опухоли в этом клиническом исследовании не исследовано, результаты свидетельствуют о том, что введение 50 мг ТЦ внутривенно каждые 12 ч подходит для клинического применения.

К настоящему времени точная мишень для ТЦ в митохондриях не была идентифицирована. Поскольку митохондрии очень похожи на клетки прокариот, возможно, что данный антибиотик также ингибирует митохондрии у эукариотических клеток с помощью аналогичного молекулярного механизма. Полагают, что ТЦ связывается с удлиняющимися рибосомами и подавляет достав-

ку термически нестабильного фактора удлинения (EF-Tu) комплекса GTP аминоксил (AA)-тРНК к рибосомальному участку а [44]. Механически ТЦ связывается с 70-й рибосомой путем взаимодействия с 16-й нуклеобазой рРНК С1054, расположенной в месте декодирования рибосомы, блокируя тем самым начальный этап распознавания кодонов аккомодации тРНК. Кроме того, ТЦ также связывается с 30S-рибосомной субъединицей своим хвостом в расширенной конформации и активно взаимодействует с нуклеотидом С1054. Митохондриальный EF-Tu рекрутирует ГТФ и аминоксил-тРНК с образованием комплекса, который направляет тРНК к акцепторному участку, где основание тРНК спаривается с мРНК в кодон-антикодонном участке. Эти данные указывают на то, что ТЦ может иметь прямую мишень в митохондриальной рибосоме. Однако более точный способ его действия требует дальнейших исследований [44].

ТЦ использует митохондриальный путь трансляции как потенциальную терапевтическую мишень в опухолях В-клеточной лимфомы (DLBCLs) [58]. Диффузные крупные DLBCLs (лимфомы) представляют собой гетерогенную группу опухолей, имеющих общие молекулярные особенности. В то время как В-клеточные рецепторы (BCR)-зависимые DLBCLs являются гликолитическими, OxPhos-DLBCLs полагаются на митохондриальную трансдукцию энергии и пути утилизации питательных веществ, которые обеспечивают преимущества для выживания независимо от BCR-сигнализации. Для OxPhos-DLBCLs характерна повышенная активность митохондриальной электронной транспортной цепи (ЭТЦ) по сравнению с BCR-DLBCLs. Методом количественной масс-спектрометрии авторами [58] выявлена повышенная экспрессия митохондриальных факторов трансляции в OxPhos-DLBCL по сравнению с подтипом BCR. Установлено, что митохондриальный путь трансляции необходим для повышения активности ЭТЦ и митохондриальных энергетических резервов в OxPhos-DLBCL. Таким образом, молекулярное истощение нескольких митохондриальных белков трансляции с использованием РНК-интерференции или фармакологического возмущения митохондриального пути трансляции с помощью ТЦ избирательно токсично для клеточных линий OxPhos-DLBCL и первичных опухолей [58].

Действие ТЦ в отношении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) также опосредовано тар-

гетированием митохондриального метаболизма – антибиотик индуцирует митохондриальную дисфункцию и окислительное повреждение [59]. Выявлено, что ТЦ значительно усиливает ингибирующие эффекты химиотерапевтического препарата цисплатин при ГЦК *in vitro* и *in vivo*. Механизм действия ТЦ в данном случае связан со специфическим блокированием митохондриальной трансляции – уменьшением уровней протеина Кос-1 и -2, но не Кос-4 или Грп78, и повышением содержания мРНК Кос-1 и -2, но не Кос-4 в клетках ГЦК. Кроме того, ТЦ снижает митохондриальный мембранный потенциал, активности комплексов I и IV, митохондриальное дыхание и уровень АТФ. ТЦ повышает уровень митохондриального супероксида, перекиси водорода и АФК. Авторами показано, что клетки ГЦК имеют более высокий уровень митохондриального биогенеза, чем нормальные клетки печени, что может объяснить их различную чувствительность к антибиотику [59].

Еще один механизм терапевтического противоопухолевого эффекта ТЦ описан в работе Li H. et al. (2015): при цервикальном плоскоклеточном раке антибиотик осуществлял ингибирование сигнального пути Wnt/ β -Катенин, являясь полезным дополнением потенциальной терапевтической стратегии рака шейки матки [60]. ТЦ оказался эффективен в индуцировании апоптоза, ингибировании пролиферации и колониеобразовании клеток Hela. Ингибирующие эффекты ТЦ дополнительно усиливались при комбинации с паклитакселом, наиболее часто используемым химиотерапевтическим препаратом для лечения рака шейки матки. Показано, что ТЦ снижает уровень как цитоплазматического, так и ядерного β -катенина и подавляет опосредованную транскрипцию Wnt/ β -Катенин за счет повышения уровня Аксина 1 в клетках Hela. Сверхэкспрессия β -катенина с использованием фармакологических и генетических подходов устраняла эффекты ТЦ в ингибировании пролиферации и индуцировании апоптоза клеток Hela [60].

Известно также, что в зависимости от биологических фенотипов и сигнальных путей (молекулярных механизмов), индуцируемых ТЦ в различных раковых клетках, ингибирующая концентрация половины максимальной (IC₅₀) этого препарата в их отношении колеблется от 5,8 до 51,4 мкмоль. При гематологических опухолях антибиотик индуцирует подавление митохондриальной трансляции, путей PI3K-AKT-mTOR и EF-Tu, стимулирует HIFs. При плотных типах опухолей (солидных) тигециклин помимо мито-

хондриальной трансляции подавляет пути Мус, AKT-FOXO3a, CDK4-CCNE2, Wnt/ β -catenin, PI3K-AKT-mTOR и EF-Tu, цитоплазматический белок p21 (точный механизм данного эффекта пока не выяснен), стимулирует AMPK-mTOR и miR-199b-5p-HES1-AKT [44]. По результатам опубликованных работ можно констатировать, что антибиотик ТЦ является одним из наиболее активных из исследованных на сегодняшний день тетрациклинов; он обладает широким спектром неантибактериальных эффектов, способствующих эффективному купированию различных опухолевых процессов *in vitro* и *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание результаты многочисленных исследований молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия доксициклина, миноциклина и тигециклина с опухолевыми клетками различной этиологии, можно заключить, что антибиотики являются довольно эффективными лекарственными средствами с огромным потенциалом в отношении онкологических процессов. Для них характерно проявление цитотоксической и антипролиферативной активностей, степень которых обусловлена дозой препарата, стадией развития опухолевого процесса и длительностью воздействия антибиотика. Несмотря на то, что доксициклин, миноциклин и тигециклин – представители одного класса тетрациклиновых антибиотиков, вызываемые ими эффекты и активность в отношении одних и тех же видов опухолевых процессов различаются.

Так, выявленные особенности взаимодействия доксициклина с опухолевыми клетками позволяют констатировать, что антибиотик вызывает их апоптоз по митохондриальному и каспазному путям, индуцируя подавление митохондриального окисления и ангиогенеза. Основные механизмы действия доксициклина направлены на: 1) ингибирование активности ММП; 2) фосфорилирование фокальной адгезионной киназы; 3) повреждение ДНК, дезамидацию Vcl-xL и лизосомальную деградацию; 4) ингибирование TNF- α и активацию NF- κ B, редукцию экспрессии NF- κ B-зависимых антиапоптотических белков (BCL2 α); 5) снижение маркеров стволовых клеток SOX-2, OCT-4, NANOG, NOTCH, BMI-1, поверхностных маркеров CD133 и CD49f, маркеров пролиферации Ki67 и PCNA *in vitro* и *in vivo*.

Миноциклин, помимо подавления ангиогенеза и протеолиза, способен оказывать антиинци-

цептивный эффект, вызывать аутофагию многих видов опухолей *in vitro* и *in vivo*, воздействуя на проонкогенную ось TGF- β -NF- κ B и сигнальный путь IKK α/β . Миноциклин дозозависимо: 1) ингибирует экспрессию белка HIF-1 α , транскрипционную активность HIF-1; 2) снижает экспрессию VEGF, синтез белка, сигнализацию mTOR, увеличивает фосфорилирование eIF2 α ; 3) подавляет цитокины TNF- α , ИЛ-6 и ИФН- γ и хемокины – ИЛ-8, ИП-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , эотаксин; 4) значительно подавляет ядерный фактор- κ B альфа (I κ B α) и I κ B киназы (IKK) α/β ; 5) антибиотик может непосредственно ингибировать приток кальция через N-метил-D-аспарататные рецепторы (NMDA), поглощение кальция митохондриями, ферментативную активность полиАДФ-рибозной полимеразы-1 (PARP-1) и токсичность железа, удалять свободные радикалы. Ввиду того, что миноциклин может быть нацелен на многие вторичные механизмы повреждения, лечение данным антибиотиком имеет большие перспективы для уменьшения повреждения здоровых тканей. Необходимы дальнейшие исследования для определения терапевтического окна, а также оптимальной дозы (мг), продолжительности и способа введения для достижения максимальной пользы.

Тигециклин, в отличие от вышеописанных эффектов доксициклина и миноциклина, способствует процессам аутофагии и апоптоза различных опухолей посредством остановки клеточного цикла и индукции окислительного стресса в них. Антибиотиком подавляются фосфорилирование митохондрий, пролиферация клеток, их миграция, инвазия и ангиогенез. Для тигециклина характерно воздействие на разные сигнальные пути в клетках, опосредованные типом опухолевого процесса. Подобно доксициклину и миноциклину, тигециклин модифицирует продукцию цитокинов и хемокинов, ослабляет экспрессию и высвобождение NF- κ B, TNF- α и ИЛ-1 β , снижает уровни ИЛ-8, MIP-1 α и MIP-1 β , т.е. вызывает модуляцию фосфорилирования путей NF- κ B, p38 и ERK1/2/MAPK. В отличие от доксициклина и миноциклина, тигециклин: 1) снижает степень высвобождения цитохрома C и активность каспазы-3; 2) воздействует на CDK2 и циклин E; 3) влияет на сигнальные пути Wnt/ β -Катенин, MYC, HIFs, PI3K/AKT или AMPK-опосредованный mTOR, цитоплазматический p21^{CIP1/Waf1}; 4) индуцирует остановку клеточного цикла G1-фазы вместо апоптоза посредством ингибирования пути Akt; 5) регулирует путь miRNA-199b-5p-HES1-AKT; 6)

подавляет сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Следовательно, основными эффектами тигециклина на раковые клетки являются ингибирование клеточной пролиферации и аэробного метаболизма, а также индукция остановки клеточного цикла и митохондриальной дисфункции.

Таким образом, исходя из данных научной литературы, можно заключить, что к настоящему времени прямой мишени для действия анализируемых антибиотиков на раковые клетки не установлено. Полагают, что описанные тетрациклины воздействуют на рибосомный аппарат митохондрий подобно влиянию на клетки прокариот. Специфичность действия антибиотиков, обусловленная, по-видимому, особенностями пространственной организации их молекул в условиях различного микроокружения, диктует необходимость индивидуализации терапевтической стратегии, учитывающей параметры клинической ситуации. Как следует из представленных данных, в настоящее время не существует универсальной модели лечения онкологических процессов; для одного и того же антибиотика предусмотрены уникальные концентрации, способы введения и режимы дозирования в зависимости от сопутствующей этиологии. В этой связи перспективным является исследование адресной доставки препаратов и механизмов защиты здоровых клеток человека от повреждающего действия антибиотиков. Ввиду того, что указанные тетрациклины легко пересекают гемато-энцефалический барьер, способны индуцировать окислительный стресс в клетках эукариот, представляет интерес изучение влияния антиоксидантов различной природы, а также мембранопротекторных агентов на энергетический потенциал клеток. Возможно, предварительная терапия данными препаратами позволит снизить риск развития осложнений при терапии исследованными тетрациклинами и откроет новые перспективы и стратегии их использования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luger A. L., Sauer B., Lorenz N. I., Engel A.L., Braun Y., Voss M., Harter P.N., Steinbach J.P., and Ronellenfitch M.W. // *Int.J.Mol.Sci.* 2018. Vol. 19, № 5. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983704/> (accessed 20.12.2019).
2. Patel A., Khande H., Periasamy H., Mokale S. // *Inflammation.* 2020. Vol. 43, №3. P. 1035-1043.
3. Chang C. H., Liu W. T., Hung H. C., Gean C. Y., Tsai H. M., Su C. L., Gean P. W. // *BMC Cancer.* 2017. Vol. 17, №1, 905. Available at: <https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747127/ (accessed 23.03.2020).

4. Dijk S. N., Protasoni M., Elpidorou M., Kroon A. M., Taanman J.-W. // *Sci.Rep.* 2020. Vol. 10, №1. P. 4363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063048/> (accessed 16.05.2020).

5. Баева Е. С., Артюхов В. Г. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2019. Т. 64, № 11-12. С. 72 – 80.

6. Lamb R., Ozsvári B., Lisanti C. L., Tanowitz H. B., Howell A., Martinez-Outschoorn U., Sotgia F., and Lisanti M. // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, №7. P. 4569 – 4584.

7. Wang C., Xiang R., Zhang X., Chen Y. // *Mol.Med.Rep.* 2015. Vol. 12, №3. P. 3374 – 3380.

8. Sagar J., Sales K., Seifalian A., Winslet M. // *Anticancer Agents Med.Chem.* 2010. Vol. 10, №7. P. 556 – 563.

9. Fife R. S., Jr. Sledge G. W. // *J.Lab.Clin.Med.* 1995. Vol. 125, №3. P. 407 – 411.

10. Contreras J. I., Robb C. M., King H. M., Baxter J., Crawford A. J., Kour S., Kizhake S., Sonaware Y., Rana S., Hollingsworth M. A., Luo H. Natarajan A. // *ACS Chem.Biol.* 2018. Vol. 13, №5. P. 1148 – 1152.

11. Song H., Fares M., Maguire K. R., Sidén A., and Potáčová Z. // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, №12: e114457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266609/> (accessed 25.05.2020).

12. Ng H. Y., Oliver B. G., Burgess J. K., Krymskaya V. P., Lee Black J., Moir L. M. // *J.Cell Mol.Med.* 2015. Vol. 19, №11. P. 2633 – 2646.

13. Pimenta S. P., Baldi B. G., Kairalla R. A., Carvalho C. R. // *J.Bras.Pneumol.* 2013. Vol. 39, №1. P. 5 – 15.

14. Alexander-Savino C. V., Hayden M. S., Richardson C., Zhao J., Poligone B. // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, №46. P. 75954 – 75967.

15. Lamb R., Fiorillo M., Chadwick A., Ozsvári B., Reeves K. J., Smith L. Duncan, Clarke R. B., Howell S. J., Cappello A. R., Martinez-Outschoorn U. E., Peiris-Pages M., Sotgia F., Lisanti M. P. // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, №1. P. 14005 – 14025.

16. Kalas W., Gilpin S., Yu J. L., May L., Krchnakova H., Bornstein P., Rak J. // *Biochem. Biophys.Res.Commun.* 2003. Vol. 310, №1. P. 109–114.

17. Yücel C., Değim Z., Yilmaz S. // *Biomed. Pharmacother.* 2013. Vol. 67, №6. P. 459 – 467.

18. Zhao Y., Wang X., Li L., Li C. // *Can.J.Physiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 94, №5. P. 526 – 533.

19. Nanda N., Dhawan D. K., Bhatia A., Mahmood A., Mahmood S. // *PLoS One.* 2016.

Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151539> (accessed 24.04.2020).

20. Kroon A. M., Taanman J. W., Doxycycline. Medical uses and effects, New York, Nova Science Publishers, 2018, 106 p.

21. Yang B., Lu Y., Zhang A., Zhou A., Zhang L., Zhang L., Gao L., Zang Y., Tang X., Sun L. // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, №6. e0129138, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482382/> (accessed 20.02.2020).

22. Saikali Z., Singh G. // *Anticancer Drugs.* 2003. Vol. 14, №10. P. 773 – 778.

23. Wan L., Dong H., Xu H., Ma J., Zhu Y., Lu Y., Wang J., Zhang T., Li T., Xie J., Xu B., Xie F., Gao Y., Shao J., Tu X., Jia L. // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, №34. P. 35157 – 35172.

24. Kalish J. M., Tang X.-H., Scognamiglio T., Zhang T., Gudas L. J. // *Cancer Biol.Ther.* 2020. Vol. 21, №5. P. 400 – 411.

25. Okuzaki D., Yamauchi T., Mitani F., Miyata M., Ninomiya Y., Watanabe R., Akamatsu H., Oneyama C. // *Cancer Sci.* 2020. Vol. 111, №2. P. 418 – 428.

26. Levkovitch-Verbin H., Waserzoog Y., Vander S., Makarovsky D., Ilia P. // *Graefes.Arch.Clin.Exp. Ophthalmol.* 2014. Vol. 252, №5. P. 761-772.

27. Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Gálvez J. // *Br.J.Pharmacol.* 2013. № 169. P. 337–352.

28. Jung H. J., Seo I., Jha B. K., Suh S., Suh M., Baek W.-K. // *Arch.Biochem.Biophys.* 2014. Vol. 545. P. 74 – 82.

29. Tai K., Iwasaki H., Ikegaya S., Ueda T. // *Transl.Res.* 2013. Vol. 161. P. 99–109.

30. Weiler J., Mohr M., Zänker K. S., Dittma T. // *Cell Commun.Signal.* 2018. Vol. 16, №1. P. 14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894245/> (accessed 20.05.2020).

31. Pourgholami M. H., Ataie-Kachoie P., Badar S., Morris D. L. // *Gynecol.Oncol.* 2013. Vol. 129, №1. P. 113 – 119.

32. Ataie-Kachoie P., Badar S., Morris D. L., Pourgholami M. H. // *Mol. Cancer Res.* 2013. Vol. 11, №10. P. 1279 – 1291.

33. Song Z. P., Xiong B. R., Guan X. H., Cao F., Manyande A., Zhou Y.-Q., Zheng H., Tian Y.-K. // *Acta Pharmacol.Sin.* 2016. Vol. 37, №6. P. 753 – 762.

34. Dai J., Ding Z. // *J.Anesth.Analg.* 2019. Available at: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2019/12000/Minocycline_Relieves_Depressive_Like_Behaviors_in.40.aspx (accessed 25.05.2020).

35. Zhang L., Huang P., Chen H., Tan W., Lu J., Li W., Wang J., Zhang S., Zhu W., Cao J., Tian Y., and Yang H. // *Sci.Rep.* 2017. Vol. 7, №1. P. 16373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703722/> (accessed 24.05.2020).
36. Gunn G. B., Mendoza T. R., Garden A. S., Wang S. W., Shi Q., Morrison W. H., Frank S. J., Phan J., Fuller C. D., Chambes M. S., Hanna E. Y., Lu C., Rosenthal D. I., Cleeland C. S. // *Cancer.* 2020. Vol. 28, №1. P. 261 – 269.
37. Wang X. S., Shi Q., Mendoza T., Lin S., Chang J. Y., Bokhari R. H., Lin H.-K., Garcia-Gonzalez A., Kamal M., Cleeland C. S., Liao Z. // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2020. Vol. 106, №1. P. 100 – 107.
38. Motaghinejad M., Farokhi N., Motevalian M., Safari S. // *Behav.Brain Res.* 2020. Vol. 386. P. 112597. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432820302965?via%3Dihub> (accessed 24.04.2020).
39. Adembri C., Selmi V., Vitali L., Tani A., Margheri M., Loriga B., Carlucci M., Nosi D., Formigli L., De Gaudio A.R. // *Crit.Care Med.* 2014. Vol. 42, №8. P. 570-582.
40. Pichardo C., Pachón-Ibanez M. E., Docobo-Perez F., López-Rojas R., Jiménez-Mejías M. E., Garcia-Curiel A., Pachon J. // *Eur.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis.* 2010. Vol. 29. P. 527–531.
41. Pachón-Ibáñez M. E., Jiménez-Mejías M. E., Pichardo C., Llanos, A. C., Pachon, J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. P. 4479–4481.
42. Fritsche T. R., Sader H. S., Stilwell M. G., Dowzicky M. J., Jones R. N. // *Diagn.Microbiol. Infect.Dis.* 2005. Vol. 52. P. 187–193.
43. Ding L., Yang Z., Lu J., Ma L., Liu Y., Wu X., Yao W., Zhang X., Zhu K. // *Infect Drug Resist.* 2020. Vol. 13. P. 237 – 245.
44. Dong Z., Abbas M. N., Kausar S., Yang J., Li L., Tan L., Cui H. // *Int.J.Mol.Sci.* 2019. Vol. 20, №14. pii: E3577. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3577> (accessed 25.05.2020).
45. Xu Z., Yan Y., Li Z., Qian L., Gong Z. // *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7, 473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133451/> (accessed 14.03.2020).
46. Sun J., Li G., Liu Y., Ma M., Song K., Li H., Zhu D., Tang X., Kong J., Yuan X. // *Neoplasia.* 2019. Vol. 22, №1. P. 33 – 46.
47. Yagnik R. M., Benzeroual K. E. // *Toxicol. In Vitro.* 2013. Vol. 27, №2. P. 686 – 693.
48. Sun J., Shigemitsu H., Tanaka Y., Yamauchi T., Ueda T., Iwasaki H. // *Biochem.Biophys.Rep.* 2015. Vol. 4. P. 397 – 404.
49. Hu H., Dong Z., Tan P., Zhang Y., Liu L., Yang L., Liu Y., Cui H. // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, №3. P. 3171 – 3185.
50. Ren A., Qiu Y., Cui H., Fu G. // *Oral Dis.* 2015. Vol. 21, №5. P. 558 – 564.
51. Zhong X., Zhao E., Tang C., Zhang W., Tan J., Dong Z., Ding H.-F., Cui H. // *Tumour Biol.* 2015. Vol. 37, №6. P. 7615 – 7623.
52. Yang R., Yi L., Dong Z., Ouyang Q., Zhou J., Pang Y., Wu Y., Xu L., Cui H. // *Mol. Cancer Ther.* 2016. Vol. 15, №3. P. 421 – 429.
53. Wang B., Ao J., Yu D. // *Biochem.Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 490, №3. P. 767 – 773.
54. Ma R., Zhang Y., Wang W., Wu J., Yang Q., Xu W., Jiang S., Han Y., Yu K., Zhang S. // *J.Cell. Mol.Med.* 2018. Vol. 22, №12. P. 5955 – 5963.
55. Pugliese N., Salvatore P., Iula D. V., Catania M. R., Chiurazzi F., Della Pepa R., Cerchione C., Raimondo M., Giordano C., Simeone L., Caruso S., Pane F., Picardi M. // *Cancer Med.* 2017. Vol. 6, №7. P. 1500 – 1511.
56. Jia X., Gu Z., Chen W., Jiao J. // *Fundam. Clin.Pharmacol.* 2016. Vol. 30, №4. P. 297 – 306.
57. Reed G. A., Schiller G. J., Kambhampati S., Tallman M. S., Douer D., Minden M. D., Yee R. W., Gupta V., Brandwein J., Jitkova Y., Gronda M., Hurren R., Shamas-Din A., Schuh A. C., Schimmer A. D. // *Cancer Med.* 2016. Vol. 5, №11. P. 3031 – 3040.
58. Norberg E., Lako A., Chen P. H., Stanley I. A., Zhou F., Ficarro S. B., Chapuy B., Chen L., Rodig S., Shin D., Choi D. W., Lee S., Shipp M. A., Marto J. A., Danial N. N. // *Cell Death Differ.* 2017. Vol. 24, №2. P. 251 – 262.
59. Tan J., Song M., Zhou M., Hu Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 483, №1. P. 17 – 23.
60. Li H., Jiao S., Li X. // *Biochem.Biophys. Res. Commun.* 2015. Vol. 467, №1. P. 14 – 20.

Баева Е. С., Дорохов Е. В., Артюхов В. Г.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Баева Е. С., доцент кафедры нормальной физиологии, кандидат биологических наук
E-mail: galaxy1985@mail.ru

N.N. Burdenko State Medical University
Bayeva Y. S., PhD, Associate Professor,
Department of Normal Physiology
E-mail: galaxy1985@mail.ru

Дорохов Е. В., к.м.н., доцент, Заведующий кафедрой нормальной физиологии
E-mail: dorokhov@mail.ru

Dorokhov E. V., MD., Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology
e-mail: dorokhov@mail.ru

Воронежский государственный университет
Артюхов В. Г., доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии
E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

Voronezh State University
Artyukhov V. G., PhD., DSci, Full Professor, Head of the Department of Biophysics and Biotechnology
e-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

TETRACYCLINES IN ONCOLOGY: THE WAYS OF MANIFESTATION OF ANTITUMOR ACTIVITY

Ye. S. Bayeva¹, Ye. V. Dorokhov¹, V. G. Artyukhov²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

²Voronezh State University

Abstract. Currently, there is a lot of evidence that antibacterial drugs, originally designed to be on the front line of the fight against bacterial infections, have found their application in relation to eukaryotic cells. The types of effects of antibiotics, including tetracyclines, on the mitochondria and nuclear apparatus of eukaryotic cells determine their medical use in relation to pathological conditions of various etiologies. Along with the traditional antimicrobial action, the so-called non-antibacterial effects of antibiotics widely used in practical medicine have been identified. In this article, we will analyze the effects of tetracyclines, presenting a review of current theoretical ideas about the basics of antitumor activity of the most effective representatives of the class – minocycline, tigecycline and doxycycline – that contribute to improving the survival of individual cells of the macroorganism, as well as quality of its life.

An analysis of the world literature on the study of the effect of these antibiotics on tumor cells of various etiologies allowed us to conclude that doxycycline, minocycline and tigecycline are quite effective drugs with great potential for oncological processes. They are characterized by the manifestation of cytotoxic and antiproliferative effects, the degree of which is determined by the dose of the drug, the stage of development of the tumor process and the duration of exposure to the antibiotic. Despite belonging to the same class of antimicrobial drugs, the effects caused by these antibiotics, as well as their activity against the same types of tumor processes, differ. Doxycycline, minocycline and tigecycline can induce apoptosis of tumor cells along the mitochondrial and caspase pathways while suppressing mitochondrial oxidation and angiogenesis, cause an antinociceptive effect and autophagy of many types of tumors in vitro and in vivo, affecting various pro-oncogenic axes. To date, no direct target for the action of the analyzed antibiotics on cancer cells has been established. Presumably, these tetracyclines affect the ribosomal apparatus of mitochondria similar to the effect on prokaryotic cells. The specificity of the action of antibiotics dictates the need to individualize the therapeutic strategy that takes into account the parameters of the clinical situation. Based on the analysis of the world literature on the antitumor effects of doxycycline, minocycline and tigecycline, it can be concluded that today there is no universal model for the treatment of oncological processes. It is promising to study not only the nature of the chemical interaction of the analyzed tetracyclines with the nuclear apparatus of tumor and healthy human cells, but also the mechanisms of protection of the latter from the damaging effects of antibiotics. Perhaps, preliminary therapy with drugs with antioxidant and membrane-protective properties will reduce the risk of complications and open up new prospects and strategies for the use of tetracyclines.

Keywords: antibiotics, doxycycline, minocycline, tigecycline, apoptosis, antitumor therapy, types of effects

REFERENCES

1. Luger A. L., Sauer B., Lorenz N. I., Engel A. L., Braun Y., Voss M., Harter P. N., Steinbach J. P., and Ronellenfitch M. W., *Int.J.Mol.Sci.*, 2018, Vol. 19, № 5. DOI: 10.3390/ijms19051504. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983704/> (accessed 20.12.2019).
2. Patel A., Khande H., Periasamy H., Mokale S., *Inflammation*, 2020, Vol. 43, №3, pp. 1035-1043, doi: 10.1007/s10753-020-01188-y.
3. Chang C. H., Liu W. T., Hung H. C., Gean C. Y., Tsai H. M., Su C. L., Gean P. W., *BMC Cancer*, 2017, Vol. 17, №1, 905, DOI: 10.1186/s12885-017-3924-y. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747127/> (accessed 23.03.2020).
4. Dijk S. N., Protasoni M., Elpidorou M., Kroon A. M., Taanman J.-W., *Sci.Rep.*, 2020., Vol. 10, №1, pp. 4363, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063048/> (accessed 16.05.2020), doi: 10.1038/s41598-020-61381-9.
5. Baeva E. S., Artyukhov V. G., *Antibiotics and chemotherapy*, 2019, Vol. 64, № 11-12, pp. 72 – 80. DOI: 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-72-80.
6. Lamb R., Ozsvari B., Lisanti C. L., Tanowitz H. B., Howell A., Martinez-Outschoorn U., Sotgia F., and Lisanti M., *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, №7, pp. 4569 – 4584, doi: 10.18632/oncotarget.3174.
7. Wang C., Xiang R., Zhang X., Chen Y., *Mol. Med.Rep.*, 2015, Vol. 12, №3, pp. 3374 – 3380, doi: 10.3892/mmr.2015.3833.
8. Sagar J., Sales K., Seifalian A., Winslet M., *Anticancer Agents Med.Chem.*, 2010, Vol. 10, №7, pp. 556 – 563, doi: 10.2174/187152010793498645
9. Fife R. S., Jr. Sledge G. W., *J.Lab.Clin.Med.*, 1995., Vol. 125, №3, pp. 407 – 411.
10. Contreras J. I., Robb C. M., King H. M., Baxter J., Crawford A. J., Kour S., Kizhake S., Sonaware Y., Rana S., Hollingsworth M. A., Luo H. Natarajan A., *ACS Chem.Biol.*, 2018, Vol. 13, №5, pp. 1148 – 1152, doi: 10.1111/cbdd.13684.
11. Song H., Fares M., Maguire K. R., Sidén A., and Potáková Z., *PLoS One*, 2014, Vol. 9, №12: e114457, doi: 10.1371/journal.pone.0114457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266609/> (accessed 25.05.2020).
12. Ng H. Y., Oliver B. G., Burgess J. K., Krymskaya V. P., Lee Black J., Moir L. M, *J.Cell Mol.Med*, 2015, Vol. 19, №11, pp. 2633 – 2646, doi: 10.1111/jcmm.12593.
13. Pimenta S. P., Baldi B. G., Kairalla R. A., Carvalho C. R., *J.Bras.Pneumol.*, 2013, Vol. 39, №1, pp. 5 – 15, doi: 10.1590/s1806-37132013000100002.
14. Alexander-Savino C. V., Hayden M. S., Richardson C., Zhao J., Poligone B., *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, №46, pp. 75954 – 75967, doi: 10.18632/oncotarget.12488.
15. Lamb R., Fiorillo M., Chadwick A., Ozsvari B., Reeves K. J., Smith L. Duncan, Clarke R. B., Howell S. J., Cappello A. R., Martinez-Outschoorn U. E., Peiris-Pages M., Sotgia F., Lisanti M. P., *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, №1, pp. 14005 – 14025, doi: 10.18632/oncotarget.4159.
16. Kalas W., Gilpin S., Yu J. L., Yu J. L., May L., Krchnakova H., Bornstein P., Rak J., *Biochem. Biophys.Res.Commun.*, 2003, Vol. 310, №1, pp. 109 – 114, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.08.128.
17. Yücel C., Değim Z., Yilmaz S., *Biomed. Pharmacother.*, 2013, Vol. 67, №6., pp. 459 – 467, doi: 10.1016/j.biopha.2013.03.001.
18. Zhao Y., Wang X., Li L., Li C., *Can.J.Physiol. Pharmacol.*, 2016, Vol. 94, №5, pp. 526 – 533, doi: 10.1139/cjpp-2015-0481.
19. Nanda N., Dhawan D. K., Bhatia A., Mahmood A., Mahmood S., *PLoS One*, 2016, Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151539> (accessed 24.04.2020), doi: 10.1371/journal.pone.0151539.
20. Kroon A. M., Taanman J. W., *Doxycycline. Medical uses and effects*, New York, Nova Science Publishers, 2018, 106 p.
21. Yang B., Lu Y., Zhang A., Zhou A., Zhang L., Zhang L., Gao L., Zang Y., Tang X., Sun L., *PLoS One*, 2015, Vol. 10, №6, e0129138, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482382/> (accessed 20.02.2020), doi: 10.1371/journal.pone.0129138.
22. Saikali Z., Singh G., *Anticancer Drugs*, 2003, Vol. 14, №10, pp. 773 – 778, doi: 10.1097/00001813-200311000-00001.
23. Wan L., Dong H., Xu H., Ma J., Zhu Y., Lu Y., Wang J., Zhang T., Li T., Xie J., Xu B., Xie F., Gao Y., Shao J., Tu X., Jia L., *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, №34, pp. 35157 – 35172, doi: 10.18632/oncotarget.6038.
24. Kalish J. M., Tang X.-H., Scognamiglio T., Zhang T., Gudas L. J., *Cancer Biol. Ther.*, 2020, Vol. 21, №5, pp. 400 – 411, doi: 10.1080/15384047.2020.1720485.
25. Okuzaki D., Yamauchi T., Mitani F., Miyata M., Ninomiya Y., Watanabe R., Akamatsu H., Oneyama C., *Cancer Sci*, 2020, Vol. 111, №2, pp. 418 – 428, doi: 10.1111/cas.14269.
26. Levkovitch-Verbin H., Waserzoog Y., Vander S., Makarovsky D., Ilia P., *Graefes.Arch.Clin.Exp. Ophthalmol.*, 2014, Vol. 252, №5, pp. 761-772, doi:

10.1007/s00417-014-2588-4.

27. Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Gálvez J., Br.J.Pharmacol., 2013, № 169, pp. 337–352, doi: 10.1111/bph.12139.

28. Jung H. J., Seo I., Jha B. K., Suh S., Suh M., Baek W.-K., Arch.Biochem.Biophys., 2014, Vol. 545, pp. 74 – 82, doi: 10.1016/j.abb.2013.12.023.

29. Tai K., Iwasaki H., Ikegaya S., Ueda T., Transl.Res., 2013, Vol. 161, pp. 99–109, doi: 10.1016/j.trsl.2012.10.001.

30. Weiler J., Mohr M., Zänker K. S., Dittma T., Cell Commun.Signal, 2018, Vol. 16, №1, P. 14, doi: 10.1186/s12964-018-0226-1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894245/> (accessed 20.05.2020).

31. Pourgholami M. H., Ataie-Kachoe P., Badar S., Morris D. L., Gynecol.Oncol., 2013, Vol. 129, №1, pp. 113 – 119, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.031.

32. Ataie-Kachoe P., Badar S., Morris D. L., Pourgholami M. H., Mol. Cancer Res., 2013, Vol. 11, №10, pp. 1279 – 1291, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0239.

33. Song Z. P., Xiong B. R., Guan X. H., Cao F., Manyande A., Zhou Y.-Q., Zheng H., Tian Y.-K., Acta Pharmacol.Sin, 2016, Vol. 37, №6, pp. 753 – 762, doi: 10.1038/aps.2016.1.

34. Dai J., Ding Z., J.Anesth.Analg, 2019, doi: 10.1213/ANE.0000000000004063. Available at: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/2019/12000/Minocycline_Relieves_Depressive_Like_Behaviors_in.40.aspx (accessed 25.05.2020).

35. Zhang L., Huang P., Chen H., Tan W., Lu J., Li W., Wang J., Zhang S., Zhu W., Cao J., Tian Y., and Yang H., Sci.Rep., 2017, Vol. 7, №1, pp. 16373, doi: 10.1038/s41598-017-16693-8, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703722/> (accessed 24.05.2020).

36. Gunn G. B., Mendoza T. R., Garden A. S., Wang S. W., Shi Q., Morrison W. H., Frank S. J., Phan J., Fuller C. D., Chambes M. S., Hanna E. Y., Lu C., Rosenthal D. I., Cleeland C. S., Cancer, 2020, Vol. 28, №1, pp. 261 – 269, doi: 10.1007/s00520-019-04791-4.

37. Wang X. S., Shi Q., Mendoza T., Lin S., Chang J. Y., Bokhari R. H., Lin H.-K., Garcia-Gonzalez A., Kamal M., Cleeland C. S., Liao Z., Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys., 2020, Vol. 106, №1, pp. 100 – 107, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.010.

38. Motaghinejad M., Farokhi N., Motevalian M., Safari S., Behav.Brain Res., 2020, Vol. 386, pp. 112597, doi: 10.1016/j.bbr.2020.112597, Available

at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432820302965?via%3Dihub> (accessed 24.04.2020).

39. Adembri C., Selmi V., Vitali L., Tani A., Margheri M., Loriga B., Carlucci M., Nosi D., Formigli L., De Gaudio A.R., Crit.Care Med., 2014, Vol. 42, №8, pp. 570-582, doi: 10.1097/CCM.0000000000000414.

40. Pichardo C., Pachón-Ibanez M. E., Docobo-Perez F., López-Rojas R., Jiménez-Mejías M. E., Garcia-Curiel A., Pachon J., Eur.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis., 2010, Vol. 29, pp. 527–531, doi: 10.1007/s10096-010-0890-6.

41. Pachón-Ibáñez M. E., Jiménez-Mejías M. E., Pichardo C., Llanos, A. C., Pachon, J., Antimicrob. Agents Chemother, 2004, Vol. 48, pp. 4479–4481, doi: 10.1038/s41598-017-16693-8.

42. Fritsche T. R., Sader H. S., Stilwell M. G., Dowzicky M. J., Jones R. N., Diagn.Microbiol.Infect. Dis., 2005, Vol. 52, pp. 187–193, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.004.

43. Ding L., Yang Z., Lu J., Ma L., Liu Y., Wu X., Yao W., Zhang X., Zhu K., Infect.Drug Resist., 2020, Vol. 13, pp. 237 – 245, doi: 10.2147/IDR.S229085.

44. Dong Z., Abbas M. N., Kausar S., Yang J., Li L., Tan L., Cui H., Int.J.Mol.Sci., 2019, Vol. 20, №14, pii: E3577, Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3577> (accessed 25.05.2020), doi: 10.3390/ijms20143577.

45. Xu Z., Yan Y., Li Z., Qian L., Gong Z., Front. Pharmacol., 2016, Vol. 7, 473, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133451/> (accessed 14.03.2020), doi: 10.3389/fphar.2016.00473.

46. Sun J., Li G., Liu Y., Ma M., Song K., Li H., Zhu D., Tang X., Kong J., Yuan X., Neoplasia, 2019, Vol. 22, №1, pp. 33 – 46, doi: 10.1016/j.neo.2019.10.006.

47. Yagnik R. M., Benzeroual K. E., Toxicol. In Vitro, 2013, Vol. 27, №2, pp. 686 – 693, doi: 10.1016/j.tiv.2012.11.015.

48. Sun J., Shigemi H., Tanaka Y., Yamauchi T., Ueda T., Iwasaki H., Biochem.Biophys. Rep., 2015, Vol. 4, pp. 397 – 404, doi: 10.1016/j.bbrep.2015.11.003.

49. Hu H., Dong Z., Tan P., Liu L., Yang L., Liu Y., Cui H., Oncotarget, 2016, Vol. 7, №3, pp. 3171 – 3185, doi: 10.18632/oncotarget.6419.

50. Ren A., Qiu Y., Cui H., Fu G., Oral Dis, 2015, Vol. 21, №5, pp. 558 – 564, doi: 10.1111/odi.12311.

51. Zhong X., Zhao E., Tang C., Zhang W., Tan J., Dong Z., Ding H.-F., Cui H., Tumour Biol.,

2015, Vol. 37, №6, pp. 7615 – 7623, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.010.

52. Yang R., Yi L., Dong Z., Ouyang Q., Zhou J., Pang Y., Wu Y., Xu L., Cui H. *Mol. Cancer Ther.*, 2016, Vol. 15, №3, pp. 421 – 429, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0709.

53. Wang B., Ao J., Yu D., *Biochem.Biophys. Res.Commun.*, 2017, Vol. 490, №3, pp. 767 – 773, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.115.

54. Ma R., Zhang Y., Wang W., Wu J., Yang Q., Xu W., Jiang S., Han Y., Yu K., Zhang S., *J.Cell.Mol. Med.*, 2018, Vol. 22, №12, pp. 5955 – 5963, doi: 10.1111/jcmm.13865.

55. Pugliese N., Salvatore P., Iula D. V., Catania M. R., Chiurazzi F., Della Pepa R., Cerchione C., Raimondo M., Giordano C., Simeone L., Caruso S., Pane F., Picardi M., *Cancer Med*, 2017, Vol. 6, №7, pp. 1500 – 1511, doi: 10.1002/cam4.1063.

56. Jia X., Gu Z., Chen W., Jiao J., *Fundam.Clin. Pharmacol.*, 2016, Vol. 30, №4, pp. 297 – 306, doi: 10.1111/fcp.12199.

57. Reed G. A., Schiller G. J., Kambhampati S., Tallman M. S., Douer D., Minden M. D., Yee R. W., Gupta V., Brandwein J., Jitkova Y., Gronda M., Hurren R., Shamas-Din A., Schuh A. C., Schimmer A. D., *Cancer Med*, 2016, Vol. 5, №11, pp. 3031 – 3040, doi: 10.1002/cam4.845.

58. Norberg E., Lako A., Chen P. H., Stanley I. A., Zhou F., Ficarro S. B., Chapuy B., Chen L., Rodig S., Shin D., Choi D. W., Lee S., Shipp M. A., Marto J. A., Danial N. N., *Cell Death Differ*, 2017, Vol. 24, №2, pp. 251 – 262, doi: 10.1038/cdd.2016.116.

59. Tan J., Song M., Zhou M., Hu Y., *Biochem. Biophys.Res.Commun*, 2017, Vol. 483, №1, pp. 17 – 23, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.021.

60. Li H., Jiao S., Li X., *Biochem.Biophys. Res.Commun*, 2015, Vol. 467, №1, pp. 14 – 20, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.140.