



Влияние соединения 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27) на рост опухоли и продолжительность жизни мышей BALB/c с аденокарциномой толстой кишки АКАТОЛ в сравнении с доксорубицином

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Григорьевич О. С., Иванова Е. А., Васильчук А. Г.,
Мокров Г. В., Жанатаев А. К., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, они также участвуют во многих патологических процессах в организме. ММП-2 активно экспрессируется в тканях рака лёгкого, ММП-2 и ММП-9 играют значительную роль в развитии колоректального рака.

Цель. Оценка действия соединения 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27) на рост опухоли и продолжительность жизни мышей BALB/c на модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ.

Материалы и методы. Аденокарциному толстой кишки АКАТОЛ имплантировали самцам мышей линии BALB/c подкожно в область подмышечной впадины по 1×10^6 клеток. С 2-го по 15-й день развития опухоли ГГМ-27 вводили внутривенно (в/в) в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, в качестве препарата сравнения использовали доксорубин, который вводили в дозе 5 мг/кг в/в на 2-й и 4-й день развития опухоли. Противоопухолевую активность ГГМ-27 определяли по торможению роста опухоли (ТРО) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ).

Результаты. При 14-дневном в/в введении ГГМ-27 в дозе 1 мг/кг на 21-й день опыта ТРО составило 72,8 %, на 28-е сутки ТРО составило 71 %. При введении ГГМ-27 в/в в дозе 10 мг/кг на 21-й день опыта ТРО составило 63 %, на 28-е сутки — 56 %. УПЖ при курсовом введении ГГМ-27 в дозе 10 мг/кг составило 24 %. При двукратном введении доксорубина в/в в дозе 5 мг/кг на 21-й день опыта ТРО составило 82 %, на 28-е сутки — 69 %, однако 2 животных из 12 в связи с токсичностью препарата погибли.

Выводы. Введение соединения 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты в дозе 1 мг/кг вызывало выраженное торможение роста опухоли. На 21-й день опыта при введении ГГМ-27 ТРО составило 73 %, на 28-е сутки ТРО — 71 %.

Ключевые слова: аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ; ГГМ-27; противоопухолевая активность

Для цитирования:

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Григорьевич О. С., Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Мокров Г. В., Жанатаев А. К., Гудашева Т. А., Дорофеев В. Л. Влияние соединения 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27) на рост опухоли и продолжительность жизни мышей BALB/c с аденокарциномой толстой кишки АКАТОЛ в сравнении с доксорубицином. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2026;(2):37–44. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-37-44>. EDN: NWBWJB

Поступила: 12.05.2026. В доработанном виде: 12.06.2026. Принята к печати: 24.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Study of the effect of 1-({4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (GGM-27) on tumor growth and survival in BALB/c mice bearing ACATOL colon adenocarcinoma in comparison with doxorubicin

Larisa P. Kovalenko, Ruslan V. Zhurikov, Oksana S. Grigorovich, Elena A. Ivanova, Anastasia G. Vasilchuk, Grigory V. Mokrov, Aliy K. Zhanataev,
Tatiana A. Gudashcheva, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to the family of zinc-dependent endopeptidases capable of degrading the main components of extracellular matrix proteins that form the basis of connective tissue; they are also involved in many pathological processes in the body. MMP-2 is actively expressed in lung cancer tissues, while MMP-2 and MMP-9 play a significant role in the development of colorectal cancer.

Objective. To evaluate the effect of 1-({4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (GGM-27) on tumor growth and survival in BALB/c mice using the ACATOL colon adenocarcinoma model.

Materials and methods. ACATOL colon adenocarcinoma was implanted subcutaneously into the axillary region of male BALB/c mice at a dose of 1×10^6 cells. From day 2 to day 15 of tumor development, GGM-27 was administered intraperitoneally (i.p.) at doses of 1 mg/kg and 10 mg/kg. Doxorubicin was used as a reference drug, administered at a dose of 5 mg/kg i.p. on days 2 and 4 of tumor development. The antitumor activity of GGM-27 was assessed by tumor growth inhibition (TGI) and lifespan extension (LSE).

Results. After a 14-day course of i.p. administration of GGM-27 at a dose of 1 mg/kg, TGI was 72.8 % on day 21 of the experiment and 71 % on day 28. After i.p. administration of GGM-27 at a dose of 10 mg/kg, TGI was 63 % on day 21 and 56 % on day 28. LSE after a course of GGM-27 at a dose of 10 mg/kg was 24 %. After two i.p. administrations of doxorubicin at a dose of 5 mg/kg, TGI was 82 % on day 21 and 69 % on day 28; however, two of the 12 animals died due to drug toxicity.

Conclusions. Administration of 1-({4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid at a dose of 1 mg/kg caused TGI. On day 21 of the experiment, with GGM-27 administration, TGI was 73 %, and on day 28, TGI was 71 %.

Keywords: colon adenocarcinoma AKATOL; GGM-27; antitumor activity

For citations:

Kovalenko LP, Zhurikov RV, Grigorkevich OS, Ivanova EA, Vasilchuk AG, Mokrov GV, Zhanatayev AK, Gudasheva TA, Dorofeev VL. Study of the effect of 1-({4-[(2,4-dichlorobenzoyl)amino]phenyl}sulfonyl-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (GGM-27) on tumor growth and survival in BALB/c mice bearing ACATOL colon adenocarcinoma in comparison with doxorubicin. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(2):37–44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-37-44>. EDN: NNBWJB

Received: 12.05.2026. **Revision received:** 12.06.2026. **Accepted:** 24.06.2026. **Published:** 30.06.2026.

Введение / Introduction

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты белков внеклеточного матрикса, который составляет основу соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ [1]. Основываясь на субстратной специфичности и доменной организации, ММП можно условно разделить на четыре основные группы: интерстициальные коллагеназы, желатиназы, стромелизины и ММП мембранного типа. Согласно данным литературы, ММП-2, ММП-7, ММП-9, TIMP-1 и TIMP-2 играют важную роль в развитии онкологического процесса, концентрация антигенов ММП-7, ММП-9, TIMP-1 и TIMP-2 в сыворотках крови у пациентов с колоректальным раком и аденомой была значительно выше, чем у пациентов контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что матриксные металлопротеиназы, а также их ингибиторы TIMP-1 и TIMP-2 играют значительную роль в развитии колоректального рака [2–4].

Исследования показали, что ММП участвуют в опухолевом иммунитете, регулируя врождённый иммунитет путём воздействия на провоспалительные цитокины, хемокины, другие связанные с иммунитетом белки, на микроокружение опухоли (ТМЕ), НК-клетки и опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ). Было показано, что ММП усиливают миграцию и инвазию опухолевых клеток, усиливают ангиогенез, участвуют в формировании и прорастании сосудов, что приводит к прогрессированию рака. Ингибирование ММП эффективно для стимуляции противоопухолевого иммунитета и ингибирования роста опухоли [3–7].

В проведённых ранее исследованиях ингибиторов ММП, синтезированных в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин, (АЛ-828), обладающее ингибиторной активностью по отношению к ММП-2 [8], вызывало значимое подавление метастатической

активности на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6, соответствующее критерию эффективности по этому показателю [9]. При изучении противоопухолевой активности ГГМ-27 на модели аденокарциномы молочной железы Ca755, после 14-дневного введения ГГМ-27 в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг было определено, что ГГМ-27 на 45–47 % увеличивал продолжительность жизни самкам мышей C57BL/6 по сравнению с активным контролем. При курсовом ведении в дозе 1 мг/кг вызывал одинаковое торможение роста опухоли (ТРО) на 63 %, в дозе 10 мг/кг — на 62 % через 7 дней после окончания введения препарата [10].

Цель исследования / Objective

Целью настоящей работы является оценка действия соединения 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27) на рост опухоли и продолжительность жизни мышей BALB/c на модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ.

Материалы и методы / Materials and methods

Работа выполнена на 48 мышах-самцах линии BALB/c, массой 18–20 г, в возрасте 2 месяцев, полученных из филиала «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животных содержали в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» при 12-часовом световом режиме, на стандартном сбалансированном брикетированном корме, со свободным доступом к пище и воде, при естественном освещении и температуре воздуха 20–21 °С.

Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации

процедур», Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» и принципами работы с экспериментальными животными, принятыми независимым этическим комитетом ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Дизайн исследования / Study design

Для исследования противоопухолевой активности соединения ГГМ-27 использована экспериментальная модель аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ. Штамм АКАТОЛ получен из Биоресурсной коллекции клеточных линий и первичных опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Исследование проводили на самцах мышей линии BALB/c. Взвесь опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ имплантировали всем мышам подкожно в область подмышечной впадины по 10 мг в 0,1 мл раствора Хэнкса на мышь. Прививочная доза составляла 1×10^6 клеток на мышь, что проверялось на счетчике клеток (BIO-RAD TC-10. Automated Cell Counter, США). День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считали нулевым днём развития опухоли. С 2-го по 15-й день развития опухоли ГГМ-27 вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, в качестве препарата сравнения использовали доксорубицин, который вводили в дозе 5 мг/кг в/б на 2-й и 4-й день развития опухоли. Противоопухолевую активность ГГМ-27 определяли по торможению роста опухоли (ТРО %) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ).

Препараты и соединения / Drugs and compounds

В качестве препарата сравнения использовали доксорубицина гидрохлорид (ЭБЕВЕ ФАРМА Гес. м. б. Х. Нфг. КГ, Австрия), который растворяли в воде для инъекций и вводили двукратно внутрибрюшинно (в/б) в дозе 5 мг/кг на 2-й день (через 48 ч после прививки опухоли) и 4-й день развития опухоли. Субстанция ГГМ-27, (№ серии 120525) синтезирована в отделе химии лекарственных средств Федерального исследовательского центра оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий.

Малорастворимое в воде соединение ГГМ-27 вводили в/б в 1 % растворе крахмала в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение 14 дней со 2-го по 15-й дни развития опухоли.

При изучении противоопухолевой активности ГГМ-27 на модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ были выбраны дозы, а также пути и режимы

введения исходя из полученных ранее данных. День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считали нулевым днём развития опухоли.

48 самцов мышей линии BALB/c были распределены на 4 группы:

1) контрольная группа животных-опухоленосителей — 12 голов;

2) группа препарата сравнения, доксорубицин вводили дважды на 2-й и 4-й день опыта в дозе 5 мг/кг — 12 голов;

3) группа, которой ГГМ-27 вводили перорально 14 дней с 1-го по 15-й день опыта в дозе 1 мг/кг — 12 голов;

4) группа, которой ГГМ-27 вводили перорально в дозе 10 мг/кг с 1-го по 15-й день опыта — 12 голов.

Согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств [11], у животных-опухоленосителей исследуемых групп были оценены следующие параметры: ингибирование роста опухоли по объёму и средняя продолжительность жизни (СПЖ) по сравнению с активным контролем. Торможение роста опухоли (ТРО) регистрировали на 9-й, 15-й, а также 21-е и 28-е сутки развития опухоли (7-е и 14-е сутки после окончания 2-недельного введения исследуемых соединений). Торможение роста (ТРО %) опухоли вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО}\% = (\text{V}_{\text{контроля}} - \text{V}_{\text{опыта}}) / \text{V}_{\text{контроля}} \times 100 \%,$$

где V — объём опухоли на 9-й, 15-й, 21-й, 28-й дни опыта.

Увеличение продолжительности жизни вычисляли по формуле:

$$\text{УПЖ}\% = [(\text{СПЖ}_{\text{опыта}} - \text{СПЖ}_{\text{контроля}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроля}}] \times 100 \%,$$

где СПЖ — средняя продолжительность жизни, дни.

Анализ выживаемости проводился также с использованием метода Каплана—Мейера.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 13. Результат выражали в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки, проверку данных на нормальность распределения выборок осуществляли по критерию Шапиро—Уилка, статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью критерия Манна—Уитни, анализ статистических различий между кривыми выживаемости проводили с помощью F-теста Кокса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

При двукратном введении доксорубицина мышам 2-й опытной группы на 2-е и 4-е сутки опыта в дозе 5 мг/кг выраженное ТРО было определено на всех сроках развития опухоли, на 21-й день опыта ТРО составило 82 %, на 28-е сутки — 69 %, однако

2 животных из 12 погибли в связи с токсичностью препарата. Согласно данным литературы [12], ЛД₅₀ доксорубицина для самцов мышей составляет 5,9 мг/кг, ЛД₅₀ доксорубицина — 10,8±1,0 мг/кг, что совпадает с данными наших исследований при изучении ЛД₅₀ доксорубицина (фирма ЭБЕВЕ ФАРМА Гес. м. б. Х. Нфг. КГ, Австрия), который мы использовали в данной работе. Вероятной причиной гибели от доксорубицина является токсическая кардиомиопатия, вызывающая острую сердечную недостаточность. Двукратное введение доксорубицина в дозе 5 мг/кг с интервалом 2 дня оказалось токсичным.

При двухнедельном введении ГГМ-27 мышам 3-й опытной группы в/б введение ГГМ-27 в дозе 1 мг/кг вызывало торможение роста опухоли на 15-е, 21-е сутки и 28-е сутки развития опухоли, на 21-й день опыта ТРО составило 73 %, а на 28-е сутки — 71 % (табл. 1), что соответствует критерию эффективности по этому показателю [11].

Введение ГГМ-27 в/б в дозе 10 мг/кг животным 4-й опытной группы вызывало торможение роста опухоли на 15-е, 21-е и 28-е сутки развития опухоли, на 21-й день опыта ТРО составило 63 %, на 28-е сутки — 56 %. Таким образом, увеличение дозы ГГМ-27 до 10 мг/кг не усиливало торможение роста опухоли.

Значимое увеличение средней продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с активным контро-

лем при курсовом введении ГГМ-27 в дозе 10 мг/кг составило 24 %, курсовое введение ГГМ-27 в дозе 1 мг/кг и двукратное введение доксорубицина в дозе 5 мг/кг не вызывало увеличения продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с контрольной группой животных-опухоленосителей (табл. 2).

Медиана выживаемости по методу Каплан—Майера (рис. 1) у животных контрольной группы составила 60 дней. При введении доксорубицина и ГГМ-27 в дозе 1 мг/кг медиана выживаемости составила 60 дней, а при введении ГГМ-27 в дозе 10 мг/кг в/б — 75 дней.

Ограничения исследования / Study limitations

Двукратное введение доксорубицина в дозе 5 мг/кг с интервалом в 2 дня индуцировало развитие побочного эффекта в виде токсической кардиомиопатии, с риском возникновения острой сердечной недостаточности, что обусловлено близостью суммарной дозы введения к полуметалетальной (ЛД₅₀ = 10,8 мг/кг). Во избежание смертности животных в будущих тестах планируется снизить дозу до 4 мг/кг с интервалом в 2 дня.

Заключение / Conclusion

Курсовое введение ГГМ-27 в/б в дозе 10 мг/кг мышам линии BALB/c с аденокарциномой толстой

Таблица 1

Влияние введения ГГМ-27 и доксорубицина на рост аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ у самцов мышей линии BALB/c

Table 1

The effect of GGM-27 and doxorubicin administration on the growth of ACATOL colon adenocarcinoma in male BALB/c mice

Группы n = 12	Средний объём опухоли, мм							
	9-е сутки	ТРО%	15-е сутки	ТРО%	21-е сутки	ТРО %	28-е сутки	ТРО%
Контроль	201,2±36,3		1916,4±380,4		3252,0±804,5		6015,4±1201,0	
Доксорубин 5 мг/кг дважды	2,5±1,8*	98,8	108,5±41,8*	94,3	595,2±194,2*	81,7	1848,6±689,4*	69,3
ГГМ-27 1 мг/кг	138,4±45,8	31,2	524,4±106,1*	72,6	886,5±102,9*	72,8	1759,9±346,7*	70,7
ГГМ-27 10 мг/кг	158,4±41,0	14,1	514,7±135,2*	73,1	1198,6±290,7*	62,7	2633,5±485,9*	55,5

Примечание: p < 0,05 по сравнению с контрольной группой по F-тесту Кокса.
Note: p < 0.05 compared to the control group by Cox's F-test.

Таблица 2

Изучение влияния ГГМ-27 на увеличение продолжительности жизни на модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ мышей линии BALB/c

Table 2

Study of the effect of GGM-27 on increasing lifespan in the ACATOL colon adenocarcinoma model in BALB/c mice

Группа, n = 12	Средняя продолжительность жизни, (дней)	УПЖ, %
Активный контроль	58,1	
Доксорубин 5 мг/кг	57,5	–1 %
ГГМ-27 1 мг/кг	57,0	–1 %
ГГМ-27 10 мг/кг	72,2*	24 %

Примечания: n — число животных в группе; * — p < 0,05 по F-тесту Кокса.
Notes: n — number of animals in a group; * — p < 0.05 by Cox's F-test.

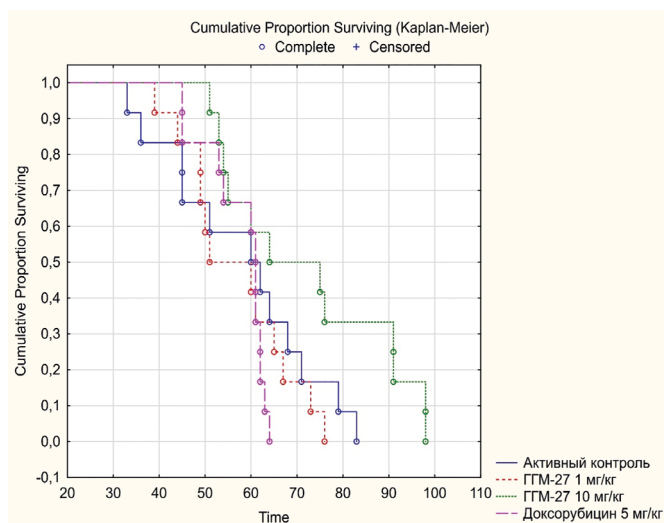


Рис. 1. Влияние ГГМ-27 и доксорубина на выживаемость мышей линии BALB/c с аденокарциномой толстой кишки АКАТОЛ

Fig. 1. The effect of GGM-27 and doxorubicin on the survival of BALB/c mice with colon adenocarcinoma ACATOL

кишки АКАТОЛ вызывало значимое УПЖ, а также ТРО на 15-е, 21-е и 28-е сутки развития опухоли. На 21-й день опыта ТРО составило 63 %, на 28-е сутки — 56 %. 14-дневное в/б введение ГГМ-27 мышам-опухоленосителям в дозе 1 мг/кг вызывало выраженное торможение роста опухоли на 15-е, 21-е сутки и 28-е сутки развития опухоли, на 15-й день опыта ТРО составило 72,6 %, на 21-й день опыта — 72,8 %, а на 28-е сутки — 71 %, что соответствует критерию эффективности по этому показателю [10]. При двукратном в/б введении доксорубина на 2-й и 4-й день опыта в дозе 5 мг/кг ТРО на 21-й день опыта составило 82 %, на 28 суток — 69 %, однако 2 животных из 12 в связи с токсичностью препарата погибли.

Таким образом, курсовое введение соединения 1-([4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил]сульфонил-(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27) в дозе 1 мг/кг вызывало выраженное торможение роста опухоли более чем на 70 %, с сохранением значимого эффекта более 7 суток. Полученные результаты согласуются с данными о противоопухолевой активности ГГМ-27, полученными ранее на модели аденокарциномы молочной железы Ca755 [8].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Коваленко Л. П. — дизайн эксперимента, выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Журиков Р. В., Иванова Е. А., Васильчук А. Г. — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; Григоркевич О. С. — синтез соединения ГГМ-27, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Мокров Г. В., Жанатаев А. К. — обсуждение результатов, редактирование текста; Гудашева Т. А. — постановка задачи, координация работы исследователей, редактирование текста; Дорофеев В. Л. — постановка задачи, координация работы исследователей, обсуждение результатов, редактирование текста.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы FGFG-2025-0005 при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Kovalenko LP — experimental design, execution of experimental work, analysis and interpretation of results, manuscript writing; Zhurikov RV, Ivanova EA, Vasilchuk AG — execution of experimental work, analysis and interpretation of results; Grigorkevich OS — synthesis of the compound GGM-27, analysis and interpretation of results, manuscript editing; Mokrov GV, Zhanatayev AK — discussion of results, manuscript editing; Gudasheva TA — task formulation, coordination of researchers' work, manuscript editing; Dorofeev VL — task formulation, coordination of researchers' work, discussion of results, manuscript editing.

Funding

The study was carried out as part of the FGFG-2025-0005 with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Коваленко Лариса Петровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

РИНЦ SPIN-код: 5185-4250

Larisa P. Kovalenko — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Research Scientist of Laboratory Drug Toxicology Department of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>

RSCI SPIN code: 5185-4250

Журиков Руслан Владимирович — ведущий инженер отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: zhurikov_rv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

РИНЦ SPIN-код: 6648-1794

Ruslan V. Zhurikov — Leading Engineer of the Department of Drug Toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: zhurikov_rv@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

RSCI SPIN code: 6648-1794

Григоркевич Оксана Сергеевна — к. б. н., н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-0569>

РИНЦ SPIN-код: 9149-3541

Oksana S. Grigorkevich — PhD, Cand. Sci. (Biology), Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7702-0569>

RSCI SPIN code: 9149-3541

Иванова Елена Анатольевна — к. фарм. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

РИНЦ SPIN-код: 5005-0337

Elena A. Ivanova — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

RSCI SPIN code: 5005-0337

Васильчук Анастасия Геннадьевна — н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

РИНЦ SPIN-код: 5646-4635

Anastasia G. Vasilchuk — Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

RSCI SPIN code: 5646-4635

Мокров Григорий Владимирович — к. х. н., гл. н. с., руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Grigory V. Mokrov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Chief Researcher, Head of Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Жанатаев Алий Курманович — к. б. н., руководитель отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: zhanataev_ak@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>
РИНЦ SPIN-код: 7070-0510

Aliy K. Zhanataev — PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zhanataev_ak@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>
RSCI SPIN code: 7070-0510

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, гл. н. с., заведующий лабораторией пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS Corresponding Member, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

1. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1-73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
2. Cui W. The multifaceted roles of matrix metalloproteinases in lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2023;13. DOI: 10.3389/fonc.2023.1195426.
3. Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights Into the Role of Matrix Metalloproteinases in Cancer and its Various Therapeutic Aspects: A Review. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 29;9:896099. doi: 10.3389/fmolb.2022.896099.
4. Han JC, Li XD, Du J, et al. Elevated matrix metalloproteinase-7 expression promotes metastasis in human lung carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2015 Jan 14;13:5. doi: 10.1186/1477-7819-13-5.
5. Zhang L, Li N, Yan HC, et al. Expression of Novel CD44st and MMP2 in NSCLC Tissues and Their Clinical Significance. *Oncol Res Treat*. 2017;40(4):192-196. doi: 10.1159/000456669.

6. Ding M, Wang C, Hu J, et al. PLOD3 facilitated T cell activation in the colorectal tumor microenvironment and liver metastasis by the TNF- α /NF- κ B pathway. *J Transl Med*. 2024 Jan 6;22(1):30. doi: 10.1186/s12967-023-04809-w.
7. Baek JH, Yun HS, Kwon GT, et al. PLOD3 promotes lung metastasis via regulation of STAT3. *Cell Death Dis*. 2018 Nov 15;9(12):1138. doi: 10.1038/s41419-018-1186-5.
8. Григорьев О. С., Коваленко Л. П., Мокров Г. В. и др. Анти-метастатическая активность ингибитора матричной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил-L-пролина АЛ-828, на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(2):9-17. [Grigorkevich OS, Kovalenko LP, Mokrov GV, et al. Antimetastatic activity of the phenylsulfonyl-L-proline derivative AL-828, a matrix metalloproteinase-2 inhibitor, in a male C57BL/6 mouse model of Lewis lung carcinoma. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(2):9-17. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2025-2-9-17.

9. Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина; 2005. С. 674-682. [Zueva EP, Kozlov AM, Gerasimova GK. Metodicheskie ukazaniya po doklonicheskomu izucheniyu sredstv, obladayushih sposobnostyu ingibirovat process metastazirovaniya i povishat effektivnost citostaticheskoy terapii zlokachestvennih opuholey. Rukovodstvo po eksperimentalnomu doklinicheskomu izucheniyu novih pharmacologicheskikh veschestv / ed by RU Khabriev. M.: Medicina; 2005. P. 674-682. (In Russ.)].

10. Григорьевич О.С., Коваленко Л.П., Журиков Р.В. и др. Получение нового ингибитора матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты и выявление его противоопухолевой активности на модели аденокарциномы молочной железы. *Химико-фармацевтический журнал*. 2025;59(2):10-19. [Grigorkevich OS, Kovalenko LP, Zhurikov RV, et al. Production of a new inhibitor of matrix metalloproteinases types 2 and 9 1-({4-[(2,4-dichlo-

robenzoyl)amino]phenyl)sulfonyl-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid and detection of its antitumor activity in a model of breast adenocarcinoma. *Chemical and pharmaceutical journal*. 2025;59(2):10-19 = *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2025;59(2):168-177 (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2025-59-2-10-19.

11. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К; 2012. С. 642-657. [Treschalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, et al. Methodical recommendations for the pre-clinical study of the antitumor activity of drugs. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. / ed by AN Mironov. Moscow: Grif i K; 2012. P. 642-657. (In Russ.)].

12. Базилов ИА, Бейер ЭВ, Лукинов ВВ, Мальцев АН. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубина и его ниосомальной формы. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2015;10(3):403-406. [Bazikov IA, Beyer EV, Lukinov VV, Maltsev AN. Comparative evaluation of acute toxicity doxorubicin and its in niosomes. *Medical news of north caucasus*. 2015;10(3):403-406. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2015.10098.