

ГИБРИДНЫЕ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — МОДУЛЯТОРЫ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ЛИНИИ WISTAR

М.А. Додохова¹, И.М. Котиева², А.В. Сафроненко³, В.Г. Трепель⁴,
М.С. Алхусейн-Кулягинова⁵, Д.Б. Шпаковский⁶, Е.Р. Милаева⁷

^{1,2,3,5} ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Филиал ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения
средств медицинского применения» Росздравнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

^{6,7} МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

¹ dodohova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

² <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

³ <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0933-6363>

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Аннотация

Введение. Цель исследования — оценка влияния гибридных оловоорганических соединений бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) на уровень маркеров окислительного стресса и апоптотических процессов в митохондриях при остром и субхроническом внутрижелудочном введении крысам линии Wistar (самки) в максимально переносимой дозе. **Материалы и методы.** Объекты изучения — гибридные оловоорганические соединения, введение которых осуществляли в максимально переносимой дозе 2000 мг/кг (Me3) в группе I и 750 мг/кг (Me5) — в группе II при однократном и многократном внутрижелудочном введении. Исследование проведено на 60 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г. В митохондриальных образцах печени с помощью тест-систем методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию цитохрома C (нг/г белка), каспазы-9 (нг/г белка), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) (нг/г белка), малонового диальдегида (МДА) (нМ/г белка); биохимическим методом — количество белка (мг/мл) биуретовым методом. **Результаты.** Me3 в обеих группах эксперимента проявил себя более выраженным антиоксидантом по сравнению с Me5, который не проявлял своих антиоксидантных свойств. У животных I группы не отмечалось статистически достоверных отличий уровня МДА и Цит С по отношению к контрольной группе, не выявлено повреждения митДНК, но на 17% увеличилась активность К9. При введении Me5 на 55,5% увеличилось значение показателя МДА, на 12,4% — 8-OHdG и на 66,2% — Цит С. В контрольной группе IV количество МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) увеличилось на 13,6%, в контрольной группе V — на 22,5%. При введении Me3 уровень Цит С был снижен на 23,5%, при введении Me5, наоборот, незначительно повышен. Активность К9 была снижена в обеих опытных группах на 9,6% и 17,3% соответственно. **Обсуждение.** Гибридные ООС, содержащие фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, обладают двойственной структурой. Оловосодержащий компонент является прооксидантным, а радикал пространственно затрудненного фенола, наоборот, антиоксидантным. Именно различное соотношение описанных фрагментов в молекулах исследуемых субстанций, на наш взгляд, привело к появлению разной степени влияния на метаболизм митохондрий. **Выводы.** К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы обе субстанции, модулирующие изменение окислительного стресса и активности апоптотических процессов.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, острая токсичность, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты.

Для цитирования: Гибридные оловоорганические соединения — модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar / М. А. Додохова, И. М. Котиева, А. В. Сафроненко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18-23. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021->

@ Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г.,
Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., 2021

HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS — MODULATORS OF APOPTOTIC PROCESSES IN THE LIVER WHEN ADMINISTERED ONCE AND REPEATEDLY TO WISTAR RATS

M.A. Dodokhova¹, I.M. Kotieva², A.V. Safronenko³, V.G. Trepel⁴,
M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova⁵, D.B. Shpakovskiy⁶, E.R. Milaeva⁷

^{1,2,3,5} Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Branch of Informational and methodological center of expertise, accounting and analysis of medical products circulation, Rostov-on-Don, Russian Federation

^{6,7} Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

¹ dodokhova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

² <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

³ <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0933-6363>

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Abstracts

Introduction. The aim of the study was to evaluate the effect of hybrid organotin compounds bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethylol (Me3) and ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenylolol (Me5) on the level of markers of oxidative stress and apoptotic processes in the mitochondria during acute and subchronic intragastric administration to Wistar rats (females) in the maximum tolerated dose. **Materials and methods.** The objects of study were hybrid organotin compounds, the administration was carried out at the maximum tolerated dose of 2000 mg/kg (Me3) and 750 mg/kg (Me5) with a single and multiple intragastric administration. The study was conducted on 60 Wistar rats (females) weighing 190-210g. The concentration of cytochrome C (ng / g protein), caspase-9 (ng / g protein), 8-hydroxy-2' — deoxyguanosine (8-OHdG) (ng/g protein), malondialdehyde (MDA) (nM / g protein) was determined in mitochondrial liver samples using test systems by enzyme immunoassay; by the biochemical method the amount of protein (mg / ml) — by the biuretic method. **Results.** Me3 in both series of the experiment showed itself as a more pronounced antioxidant than Me5, which did not show its antioxidant properties. In group I animals, there were no statistically significant differences in the level of MDA and Cit C in relation to the control group, no mitDNA damage was detected, but K9 activity increased by 17%. With the introduction of Me5, the value of the MDA indicator increased by 55.5%, 8 — OHdG by 12.4% and Cit C by 66.2%. In group IV, the amount of MDA as the final product of lipid peroxidation (POL) increased by 13.6%, in group V by 22.5%. With the introduction of Me3, the level of Cit C was reduced by 23.5%, with the introduction of Me5, on the contrary, it was slightly increased. K9 activity was reduced in both experimental groups, by 9.6% and 17.3%, respectively. **Discussion.** Hybrid OOS containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol have a dual structure. The tin-containing component is prooxidant, and the radical of the spatially hindered phenol, on the contrary, is antioxidant. It is the different ratio of the described fragments in the molecules of the substances under study, in our opinion, that led to the appearance of different degrees of influence on the metabolism of mitochondria. **Conclusion.** Both substances that modulate changes in oxidative stress and the activity of apoptotic processes are recommended for further research as antitumor medicinal agents.

Keywords: organotin compounds, acute toxicity, preclinical studies, antitumor drugs.

For citation:

Hybrid organotin compounds — modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to Wistar rats / M. A. Dodokhova, I. M. Kotieva, A. V. Safronenko [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 18-23. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований (ЗН) различной локализации. Спектр препаратов, применяемых в онкологии, чрезвычайно широк и включает в себя субстанции с различным механизмом действия. Их эффективность ограничена неспецифическим влиянием и развитием резистентности. Одной из важнейших задач мультидисциплинарных исследований является поиск и оценка эффективности новых противоопухолевых агентов [1]. В этой связи актуальными являются исследования оловоорганических соединений (ООС) с различными лигандными группировками в качестве кандидатов в лекарственные средства [2, 3]. Особый интерес представляют гибридные ООС, которые содержат в своем составе два фрагмента — биоцидный оловосодержащий и протекторный антиоксидантный [4-6]. Такая уникальная структура позволяет достичь оптимального соотношения «активность — неспецифическая токсичность» [7, 8]. Одним из наиболее полно описанных механизмов влияния органических производных олова (IV) на клеточный метаболизм является активация прооксидантного пути с повреждением биологических мембран, в том числе и митохондриальной [9]. ООС накапливаются в митохондриях, и именно с этим связана их повышенная цитотоксичность [10]. Митохондрии играют роль в поддержании энергетического баланса в клетке, про/антиоксидантного равновесия, а также запуске апоптоза [11]. Современные исследования выявили наличие митохондриальной дисфункции при различных видах опухолевой прогрессии. Степень выраженности и механизм нарушений был различным: генетические мутации митохондриальной ДНК, дефекты цепи переноса электронов, окислительный стресс [12, 13]. Гибридные ООС рассматриваются нами как перспективные противоопухолевые и антиметастатические агенты. Изучение влияния ООС, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, на метаболизм организма животного без опухолевого процесса расширит представление о механизме действия данного класса соединений, позволит предположить возможные побочные эффекты и специфичность воздействия при химиотерапевтическом введении.

Цель исследования — оценка влияния гибридных ООС бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллола (Me3) и ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифениллола (Me5), на уровень маркеров апоптотических процессов в митохондриях при однократном и многократном внутрижелудочном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки) в максимально переносимой дозе.

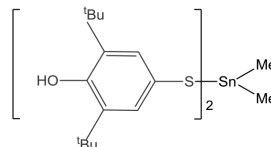
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования (рис. 1) явились два ООС: бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллола (Me3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифениллола (Me5).

Соединения были синтезированы по известным методикам [14, 15]. В предварительном исследовании методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD [16, 17] для каждого соединения были установлены показатели безопасности применения — средняя леталь-

ная доза, максимально переносимая доза, показатель токсичности. Для настоящего исследования была выбрана максимально переносимая доза (МПД, LD₀), поскольку она наиболее ярко отображает воздействие ксенобиотика на организм животного, но не сопровождается его гибелью в течение всего срока эксперимента.

Me3



Me5

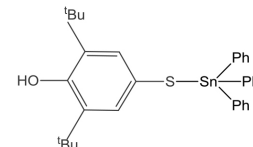


Рис. 1. Структурные формулы оловоорганических соединений Me3, Me5 (tBu — трет-бутил, Me — метил, Ph — фенил)

Данная работа проведена на 60 крысах Wistar (самки) с исходным весом 190–210 г. Лабораторные животные были получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» ПЛЖ «Рапполово». После срока изолирования (14 суток), необходимо для восстановления после транспортировки и привыкания к новым условиям содержания, животные были осмотрены на отсутствие внешних признаков заболеваний, стандартизированы по полу, возрасту и весу и рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел.

Все манипуляции и процедуры выполняли в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях» (ETS N 123 «European Convention for the protection of Vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes», NEQ).

На первом этапе экспериментальной работы Me3 и Me5 в дозах 2000 мг/кг (Группа I) и 750 мг/кг (Группа II) соответственно вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольной группы III был однократно введен 1% водный раствор желатина в аналогичных режимах и объемах. На втором этапе эксперимента было произведено многократное введение (1 раз в сутки, 14 суток) Me3 и Me5 в суммарной дозе 2000 мг/кг (Группа IV) и 750 мг/кг (Группа V). Животным из VI контрольной группы в течение 14 суток вводился 1% водный раствор желатина в аналогичных режимах и объемах. Число животных во всех группах было одинаковым, по 10 особей в каждой. Срок наблюдения за животными на всех этапах испытаний составлял 14 суток. Эвтаназия проведена декапитацией на гильотине. Патолого-анатомическое вскрытие, а также извлечение печени проводили по известной методике [18].

Митохондрии выделяли по классической методике [19] после однократной промывки печени ледяным физиологическим раствором с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. Применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-

HCL, 10мМ НЕРЕS, рН 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 минут при скорости 1000 г и температуре 0–2°C, второе и третье центрифугирование осуществляется при 20000 g 20 минут при температуре 0–2°C. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т. п., центрифугируя в 23% градиенте Перколл. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколл, центрифугировали 15 минут при 21000 g, после этого наблюдалось разделение на три фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую промывку митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 минут при 15000 g и температуре 0–2°C. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Infinite F50 Tescan, Austria) определяли концентрации цитохрома С (нг/г белка) (Bioscience, Austria), каспазы–9 (нг/г белка) (Bioscience, Austria), 8–гидрокси–2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) (нг/г белка) (Enzo Life Sciences, Switzerland), малонового диальдегида (МДА) (нМ/г белка) (BlueGene Biotech, China); био-

химическим методом — количество белка (мг/мл) биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell (Awareness Technology INC, USA).

Результаты исследования выражались в виде средней величины показателя ± ошибка средней величины. Совокупность показателей в группе проверяли на нормальность распределения посредством теста Андерсона-Дарлингa. Различия показателей в опытной группе по отношению к контрольной оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при вероятности выше 95%.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (Протокол № 10/20 от 28.05.2020г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальных исходов в течение 14 суток ни в одной группе зарегистрировано не было. После истечения срока наблюдения исследовано изменение уровней малонового диальдегида, 8-гидрокси–2'-дезоксигуанозина, цитохрома С и активности каспазы–9 в печени крыс линии Wistar (самки) (табл.).

Таблица
Изменение молекулярных маркеров апоптотических процессов и МДА при остром и субхроническом введении оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола

Группы животных	Малоновый диальдегид, нМ/г белка	8-гидрокси–2'-дезоксигуанозин, нг/г белка	Цитохром С, нг/г белка	Каспаза–9, нг/г белка
Однократное введение				
I	9,41±0,41	6,18±0,40 p≤0,05	2,11±0,23	0,39±0,40 p≤0,05
II	14,31±0,86 p≤0,05	12,26±0,98 p≤0,05	2,96±0,28 p≤0,05	0,37±0,15 p≤0,05
III	9,2±0,70	10,74±1,09	1,96±0,19	0,47±0,05
Многократное введение				
IV	11,22±0,79 p≤0,05	8,17±0,83 p≤0,05	2,47±0,25	0,47±0,06 p≤0,05
V	12,5±0,88 p≤0,05	14,37±1,06	2,69±0,24 p≤0,05	0,43±0,04 p≤0,05
VI	9,69±0,90	12,89±1,27	2,21±0,29	0,52±0,03

1 этап. Влияние Me3 и Me5 в МПД при однократном внутривенном введении

У животных I группы не отмечалось статистически достоверных отличий уровня МДА и Цит С по отношению к контрольной группе, не выявлено повреждения митДНК, но на 17% увеличилась активность К9. При введении Me5 на 55,5% увеличилось значение показателя МДА, на 12,4% — 8-OHdG и на 66,2% — Цит С. Значения исследуемых показателей в обеих опытных группах были достоверно (p≤0,05) отличны между собой.

II этап. Влияние Me3 и Me5 в МПД при четырехкратном внутривенном введении

При изменении режима введения на многократный тенденции к динамике маркеров апоптотических процессов полностью соответствовали предыдущему этапу исследования. В группе IV количество МДА как конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) увеличилось на 13,6%, в группе V — на 22,5%. При введении Me3 уровень Цит С был снижен на 23,5%, при введении Me5, наоборот, незначительно повышен. Актив-

ность К9 была снижена в обеих опытных группах на 9,6% и 17,3% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондрии являются двумембранной органеллой клетки и выполняют множество функций: обеспечивают конечный этап катаболизма углеводов, белков и липидов, а также окислительно-восстановительного и про/антиоксидантный баланс, играют центральную роль в регуляции апоптоза [20–22]. В митохондриях активные формы кислорода (АФК) образуются в гидрофобной области внутренней мембраны, их количество многократно увеличивается при гипоксии. Кроме разобщения окислительного фосфорилирования, что неминуемо приведет к истощению пула макроэргических соединений, избыточное содержание АФК может инициировать перекисное окисление высокомолекулярных соединений как самой мембраны митохондрии, так и других органелл клетки [23, 24]. Увеличение АФК в конечном итоге приводит к нарушению проницаемости биологи-

ческой мембраны, появлению вторичных продуктов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и т. д.) и повреждению митохондриальной ДНК (8-OHdG). Изменение структуры ДНК запускает апоптотический каскад, центральным звеном в котором является каспаза-9. Высвобождение и активация ферментов каспаз происходит последовательно в результате протеолитического взаимодействия с тиол-дисульфидными группами. При нарушении целостности митохондриальной мембраны при запуске окислительного стресса Цит С выделяется в цитозоль клетки и служит дополнительным стимулирующим фактором апоптоза при взаимодействии с клеточным цитозольным белком (Araf-1), комплекс Цит С/Araf-1 / каспаза9 образуют апоптосому [25, 26].

Для оценки выраженности апоптотических процессов и уровня ПОЛ в клетке были выбраны показатели, наиболее полно описывающие данные взаимозависимые процессы: уровень малонового диальдегида (МДА), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), цитохрома С (Цит С) и активности каспазы-9 (K9).

Гибридные ООС, содержащие фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, обладают двойственной структурой. Оловосодержащий компонент является прооксидантным, а радикал пространственно затрудненного фенола, наоборот, антиоксидантным. Именно различное соотношение описанных фрагментов в молекулах исследуемых субстанций, на наш взгляд, привело к появлению разной степени влияния на метаболизм митохондрий.

Me5 при остром и субхроническом введении не проявлял своих антиоксидантных свойств. В опытных группах II и V мы наблюдали накопление конечного продукта ПОЛ и поврежденной митохондриальной ДНК с увеличением уровня Цит С. Значительное снижение активности K9 связано с дезактивацией активного центра фермента, содержащего цистеин. В предыдущих исследованиях более простых ООС нами было доказано необратимое связывание с SH группами различных белков. Предположительно данный механизм и объясняет снижение активности иницирующей K9.

Me3 в обеих сериях эксперимента проявил себя как более выраженный антиоксидант по сравнению с Me5. В группе I и IV отмечено снижение содержания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина как одного из главных маркеров повреждения митохондриальной ДНК и МДА и конечного продукта ПОЛ, а также менее выраженная дезактивация каскадного механизма запуска апоптоза через K9 и относительная стабильность структуры мембраны митохондрии.

Увеличение уровня Цит С отмечено как для Me3, так и для Me5. Предположительно данное явление связано с изменением проницаемости мембраны митохондрий — образованием пор во внешней мембране и/или ее разрывом.

Большое количество современных исследований посвящено митохондриальной терапии злокачественных новообразований на различных моделях [27-29]. Известно, что атипичные клетки имеют особенности метаболизма глюкозы и марко-эргических соединений [30], а также про/антиоксидантного баланса, часто находятся в условиях гипоксии, которая облегчает рост, миграцию и инвазию в виде метастатических очагов, а также обеспечивает их резистентность к химиотерапии [31, 32]. В связи с этим очень перспективным направлением является изучение гибридных ООС как модуляторов окислительного стресса и апоптотических процессов на репрезентативных моделях опухолевого роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлено, что бис (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтиолат) диметилолова (Me3) в максимально переносимой дозе обладает более выраженными антиоксидантными свойствами при остром и субхроническом внутрижелудочном введении крысам линии Wistar. (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтиолат) трифенилолова (Me5) обладает более сбалансированным соотношением про/антиоксидантного действия. К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы обе субстанции, модулирующие изменение окислительного стресса и активности апоптотических процессов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Патент на изобретение RU 2694547 C1, 16.07.2019. Заявка № 2018105419 от 13.02.2018. Средство, обладающее избирательным действием на опухолевые клетки, активирующее их апоптоз и препятствующее формированию их резистентности / Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Мудрак Д. А. и др.
2. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. / Милаева Е. Р., Додохова М. А., Шпаковский Д. Б., и др. // Биомедицина. 2021;17(2):88–99. DOI:10.33647/2074–5982–17–2–88–99.
3. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Биофармацевтический журнал. 2021. Т.13. № 3. С.11–15.
4. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments / Milaeva E. R., Shpakovsky D. B., Gracheva Y. A. et al. // J Organomet Chem. 2015;782:96-102. DOI:10.1016/j.jorganchem.2014.12.013.
5. Milaeva E. R., Tyurin V. Yu. Hybrid metal complexes with opposed biological modes of action — promising selective drug candidates. // Pure and Applied Chemistry. 2017;89(8):1065-1088. DOI:10.1515/pac-2016-1130.
6. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties / Antonenko T. A., Shpakovsky D. B., Vorobyov M. A. et al. // Appl Organomet Chem. 2018;32(7):e4381. DOI:10.1002/aoc.4381.
7. Оценка безопасности применения оловоорганических соединений как перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Евразийский онкологический журнал. 2021. Т. 9. № S1. С. 525–526.
8. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М. и др. // Уральский медицинский журнал. 2021. 20(3): С. ##-##. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-XX-XX
9. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review / Milaeva E. R., Shpakovsky D. B., Gracheva Yu A. et al. // Pure and Applied Chemistry, 2020, Vol.92, № 8, P. 1201–1216.
10. Milaeva E., Shpakovsky D., Gracheva Yu., Antonenko T., Kharitonashvili E. Organic and organometallic derivatives of α -tocopherol mimetics as promising candidates for selective anticancer agents. // В сборнике EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Любляна, 2018, с. 119.

11. Захаров И. И., Савицкая М. А., Онищенко Г. Е. Проблема обратимости апоптотических процессов. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 10. С. 1344–1360.
12. Luo Y, Ma J, Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(16):5598. DOI:10.3390/ijms21165598
13. Вострикова С. М., Гринев А. Б., Гогвадзе В. Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 10. С. 1474–1488.
14. Synthesis and antioxidant activity of new organotin compounds excites the 2,6-di-tert-butylphenol fragment / Mukhatova E. M., Osipova V. P., Kolyada M. N. et al. // Doklady Akademii nauk. 2013;451(1):46-49 (In Russ). doi:10.7868/S0869565213190134.
15. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol / Shpakovsky D. B., Banti C. N., Mukhatova E. M. et al. // Dalton Trans. 2014;43(18):6880-6890. doi: 10.1039/C3DT53469C.
16. OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity –Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
17. OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. DOI:10.1787/9789264071049-en.
18. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы) / Коптяева К. Е., Мужикян А. А., Гушин Я. А. и др. // Лабораторные животные для научных исследований. 2018;(2):71–92. DOI:10.29296/2618723X-2018-02-08
19. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. // Сибирский медицинский журнал — 2011. — Т. 26, № 1–1. — С. 22–28.
20. Шлапакова Т. И., Костин Р. К., Тягунова Е. Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. // Биоорганическая химия. 2020. Т. 46. № 5. С. 466–485.
21. Лысенко В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) // Медицина неотложных состояний. 2020. Т. 16. № 1. С. 24–35.
22. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии / Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. // Успехи современной биологии. 2018. Том. 138. № 2. С. 126–137.
23. Изменения активности НАДН оксидазы и выхода цитохрома из внутренней мембраны митохондрий при автоокислении и перекисном окислении липидов при ишемии / Ахмедова С. Э. К., Джаббаров Г. М. К., Мирзакулов С. О. и др. // Universum: химия и биология. 2020. № 11-1 (77). С. 24–28.
24. Васильева И. Н., Беспалов В. Г. Доклиническое и клиническое изучение внеклеточной ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза. // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 3. С. 435–439
25. Влияния окисленной внеклеточной днк на повреждение днк и активацию транскрипции генов, регулирующих репарацию ДНК и апоптоз в клетках линии астроцитомы человека / Назаретян А. Ш., Малиновская Е. М., Филев А. Д., и др. // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 6 (215). С. 96–99.
26. Каспаза-2 — онкосупрессор и регулятор метаболизма: что день грядущий нам готовит? / Егоршина А. Ю., Зама-раев А. В., Лаврик И. Н., и др. // Молекулярная биология. 2018. Т. 52. № 5. С. 750–763.
27. Mitochondrial Dysfunction at the Center of Cancer Therapy Hsin Yao Chiu, Emmy Xue Yun Tay, Derrick Sek Tong Ong, and Reshma Taneja. // Antioxidants & Redox Signaling. Feb 2020.309-330.http://doi.org/10.1089/ars.2019.7898.
28. Процесс апоптоза опухолевых клеток при воздействии орексинов / Дятлова А. С., Новикова Н. С., Деревцова К. З., Корнева Е. А. // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 3. С. 421–438.
29. Влияние варианта развития меланомы B16/f10 на содержание цитохрома с в митохондриях различных органов самок мышей / Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д. и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2020. Т. 27. № 4. С. 46–52.
30. Марусова Т. А., Игotti М. В. Метаболизм глюкозы раковых клеток как мишень в противоопухолевой терапии. // Цитология. 2020. Т. 62. № 11. С. 773–781.
31. Калинина Е. В., Гаврилюк Л. А. Синтез глутатиона в опухолевых клетках. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 8. С. 1051–1065.
32. Oxidative stress is tightly regulated by cytochrome c phosphorylation and respirasome factors in mitochondria / Guerra-Castellano A., Díaz-Quintana A., Pérez-Mejías G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2018. — Vol. 115, № 31. — P. 7955–7960. DOI:10.1073/pnas.1806833115.

Сведения об авторах

Маргарита Авдеевна Додохова — кандидат медицинских наук, доцент
 Инга Мовлиевна Котиева — доктор медицинских наук, профессор
 Андрей Владимирович Сафроненко — доктор медицинских наук, профессор
 Вартан Григорьевич Трепель — кандидат медицинских наук
 Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова
 Дмитрий Борисович Шпаковский — кандидат химических наук
 Елена Рудольфовна Милаева — доктор химических наук, профессор

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova — MD, Associate Professor
 Inga M. Kotieva — Doctor of Science (Medicine), Professor
 Andrej V. Safronenko — Doctor of Science (Medicine), Professor
 Vartan G. Trepel — MD
 Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova
 Dmitriy B. Shpakovskiy — PhD in Chemistry
 Elena R. Milaeva — Doctor of Science (Chemistry), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.07.2021; одобрена после рецензирования 05.08.2021; принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 12.07.2021; approved after reviewing 05.08.2021; accepted for publication 24.09.2021.