

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

М.С. Алхусейн-Кулягинова¹, И.И. Аркания¹, В.В. Трепель¹, С.А. Могушкова¹, Е.Я. Киртанасова¹,
М.А. Додохова¹, М.В. Гулян¹, Д.Б. Шпаковский², Е.Р. Милаева², И.М. Котиева¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель: оценка субхронической токсичности бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметиллола (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилола (Me-5) с выявлением внешних признаков токсичности и изменением показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении для моделирования метронического режима химиотерапии. **Материалы и методы:** исследование проведено на 24 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г. Тестируемые соединения вводили четырнадцатикратно ежедневно внутрижелудочно в суммарной дозе для Me-3 2000 мг/кг, для Me-5 - 954 мг/кг. **Результаты:** для субстанций, относящихся к классу органических производных олова, выявлены особенности протекания токсического процесса и показатели функционального состояния органов детоксикации (печень и почки) при субхроническом введении. Введение в суммарных дозах, составляющих полулетальную дозу при четырнадцатикратном введении, не вызвало гибели животных и развития внешних признаков токсичности. Изменение показателей функционального состояния печени и почек не отмечено. **Вывод:** анализ результатов исследования позволит разработать оптимальные схемы введения оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в метроническом режиме химиотерапии.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, субхроническая токсичность, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, доклинические исследования.

Для цитирования: Алхусейн-Кулягинова М.С., Аркания И.И., Трепель В.В., Могушкова С.А., Киртанасова Е.Я., Додохова М.А., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М. Исследование субхронической токсичности при пероральном введении оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-109-114

Контактное лицо: Маргарита Авдеевна Додохова, dodohova@mail.ru

RESEARCH OF SUBCHRONIC ORAL TOXICITY AFTER THE INJECTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A FRAGMENT OF 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL

M.S. Alkhusein-Kulyaginova¹, I.I. Arkaniya¹, V.V. Trepel¹, S.A. Mogushkova¹, E.Y. Kirtanasova¹,
M.A. Dodokhova¹, M.V. Gulyan¹, D.B. Shpakovsky², E.R. Milaeva², I.M. Kotieva¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Objective: to assess the subchronic toxicity of bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)dimethyltin (Me-3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)triphenyltin (Me-5) with the identification of external signs of toxicity and changes in the indicators of the functional state of the liver and kidneys of Wistar rats (females) with 14-fold daily intragastric injection to simulate a metronomic chemotherapy regimen. **Materials and method:** the study was conducted on 24 Wistar rats (females) weighing 190-210 g. The tested compounds were administered fourteen times daily intragastrically at a total dose of 2000 mg/kg for Me-3, 954 mg/kg for Me-5. **Results:** for substances belonging to the class of organic tin derivatives: the features of the toxic process and indicators of the functional state of detoxification organs (liver and kidneys) with

subchronic administration were revealed. The injection in total doses amounting to a half-year dose with a fourteen-fold administration did not cause the death of animals and the development of external signs of toxicity, changes in the functional state of the liver and kidneys were not noted. **Conclusion:** the analysis of the results of the study will allow us to develop optimal schemes for the injection of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol in the metronomic regimen.

Keywords: organotin compounds, subchronic toxicity, 2,6-di-tert-butylphenol fragment, preclinical studies.

For citation: Alkhusein-Kulyaginova M.S., Arkaniya I.I., Trepel V.V., Mogushkova S.A., Kirtanasova E.Y., Dodokhova M.A., Gulyan M.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kotieva I.M. Research of subchronic oral toxicity after the injection of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-109-114

Corresponding author: Margarita A. Dodokhova, dodokhova@mail.ru.

Введение

Оловоорганические соединения широко изучаются в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства [1, 2]. Высокая системная цитотоксическая активность является ограничением *in vivo* исследований, в связи с чем более распространённым оказываются *in vitro* исследования [3]. Создание гибридных молекул, включающих биоцидный (олово) и протекторный (фенольный) фрагменты, является многообещающей стратегией синтеза фармакологически активных соединений. В ранее опубликованных исследованиях был установлен умеренный противоопухолевый, высокий антиметастатический эффект введения бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) на двух видах перевиваемых опухолей мышей [4, 5], при чём системная токсичность была снижена в несколько раз.

В настоящее время остается высоким процент выявления злокачественных новообразований на III и IV стадиях развития опухолевого процесса [6]. Для таких пациентов основным методом лечения остается химиотерапия, а введение противоопухолевых лекарственных средств приобретает паллиативный характер. Метротрономный режим введения противоопухолевых и антиметастатических химиотерапевтических агентов представляет собой регулярное на протяжении длительного периода времени назначение цитотоксических препаратов в дозах, значительно меньших максимально переносимых [7]. Преимуществами данной методики введения являются минимальные побочные эффекты и минимальная вероятность развития приобретенной лекарственной устойчивости.

Для дальней доклинической разработки гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства целесообразным явля-

ется моделирование метрономного режима введения с целью выяснения возможных побочных эффектов при химиотерапии.

Цель исследования — оценка субхронической токсичности бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) с выявлением внешних признаков токсичности и изменения показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении для моделирования метрономного режима химиотерапии.

Материалы и методы

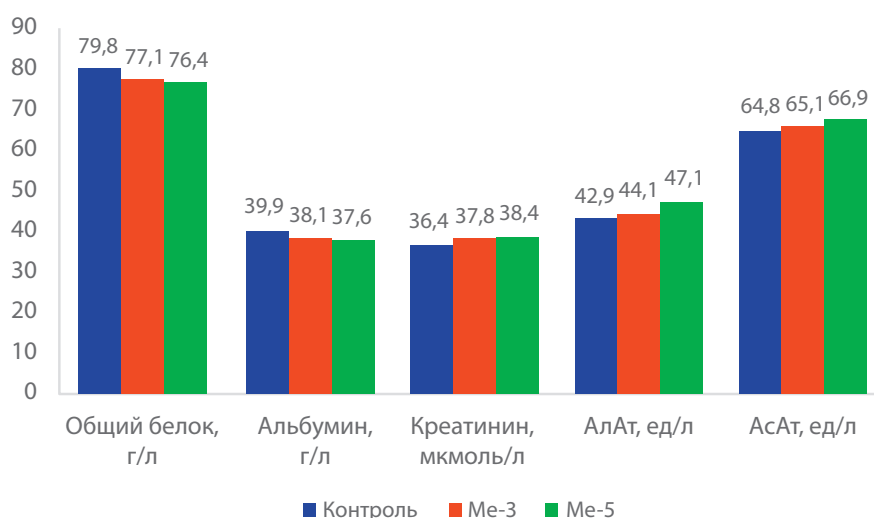
В качестве объектов исследования использовали два оловоорганических соединения: ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) и бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3), синтезированные соавторами по известной методике [8].

Исследование субхронической токсичности провели на 24 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г, в контрольной группе 6 особей, в опытных группах — по 8 особей. Исследования выполняли в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований с использованием лабораторных животных. После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) животные были рандомизированы. Для достижения целей работы животные были разделены на 3 группы: первая — контрольная, вторая — опытная с введением Me-3, третья — опытная с введением Me-5. Тестируемые соединения вводили 14-кратно ежедневно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольных групп был введен 1% водный раствор желатина в аналогичных объемах. Суммарная доза была

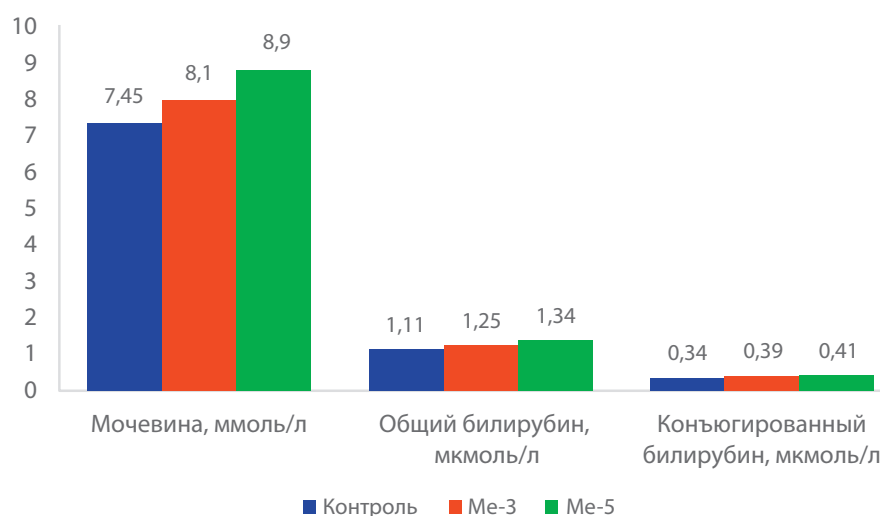
Таблица 1

**Результаты изучения общего состояния животных после 14-кратного ежедневного
внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5**

Исследуемые показатели	Группы животных		
	Контроль (1)	Ме-3 (2)	Ме-5 (3)
Летальные эффекты (пало / всего)	0/6	0/8	0/8
Средний вес животных в группе, г исходный / перед эвтаназией	196,3±4,6/ 217,2±7,2	198,2±3,5/ 214,8±2,4	199,1±2,9/ 213,2±6,1
Клиническая картина интоксикации	нет	нет	нет



**Рисунок 1. Биохимические показатели крови животных ($M \pm m$, p) после 14-кратного ежедневного
внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 (общий белок, альбумин,
креатинин, АлАт, АсАт).**



**Рисунок 2. Биохимические показатели крови животных ($M \pm m$, p) после 14-кратного ежедневного
внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 (мочевина, общий и
конъюгированный билирубин).**

равна численному значению LD_{50} , определённо-му при изучении острой токсичности (для Ме-3 — 2000 мг/кг, для Ме-5 — 954 мг/кг).

Согласно методическим рекомендациям для доклинических исследований на животных [9], на токсикологическом этапе в течение всего срока эксперимента каждая особь осматривалась ежедневно на протяжении 14 суток. При осмотре оценивали общее состояние животных по следующим показателям:

1. Летальность.
2. Динамика изменения массы тела.
3. Клиническая картина интоксикации.

Экспериментальную часть работы проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, дизайн исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15/22 от 06 октября 2022).

Для биохимической оценки функционально-метаболического состояния органов животных проводили анализ изменения показателей крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общий и конъюгированный билирубин, активность АсАт-аспартатаминотрансферазы (КФ 2.6.1.1), АлАт-аланинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.2)). Для определения были использованы автоматический биохимический анализатор ACCENT 300 и стандартные наборы фирмы CORMAY (Польша).

Для анализа всех результатов применяли описательную статистику. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ версии «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали с помощью модифицированной версии метода Колмогорова-Смирнова, а именно по методике Андерсона-Дарлинга. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Сравнение групп производили попарно.

Результаты

По истечении срока наблюдения (14 суток) произведена оценка общего состояния животных (табл. 1).

Изменения массы тела животных не имели достоверных различий и колебались в пределах физиологических норм для данного вида животных.

Клиническая картина отравления отсутствовала на всех этапах эксперимента: рефлекс переворачивания и отдергивания хвоста, груминг, кормовой и питьевой режим сохранены в полном объёме, внешний вид животных опрятный, шерсть блестящая, патологические самопроизвольные движения в конечностях и судороги отсутствуют.

Результаты изменения показателей функционального состояния печени и почек в крови животных, получавших субстанции Ме-3 и Ме-5, приведены на рисунке 1 и 2.

В основной массе значения показателей функционального состояния печени и почек в крови животных в контрольной и опытных группах не имеют достоверных различий, синтетическая функция печени сохранена в полном объёме (общий белок, альбумин, мочевины, конъюгированный билирубин). Тенденция к снижению содержания альбумина и повышение уровня мочевины и конъюгированного билирубина при введении Ме-5 имеет незначительный характер.

Обсуждение

Инновационные диагностические подходы и современные методы лечения злокачественных новообразований, бесспорно, повлияли на увеличение продолжительности жизни больных, однако до сих пор не привели к возможности полного излечения пациентов с диссеминированными формами опухолей [10]. У данных пациентов химиотерапевтическое лечение должно иметь паллиативный характер и быть максимально щадящим [11]. Отличительной особенностью подавляющего большинства препаратов, применяемых в химиотерапии онкологических заболеваний, является их исходная цитотоксичность. Это в значительной степени определяет гепато- и нефротоксический потенциал противоопухолевых препаратов, принимая во внимание центральную роль печени в их метаболизме [12, 13]. Выраженное повреждение органов детоксикации препятствует проведению в полном объёме противоопухолевой терапии, требует пересмотра ее курса, что, несомненно, влияет на прогноз развития заболевания [14]. В этой связи разработка метронормального режима введения противоопухолевых лекарственных средств в перспективе может существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями III и IV стадий онкологического процесса. В клинике наиболее изучена данная методика при лечении диссеминирован-

ного колоректального рака и метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы [15, 16]. В схему доклинического исследования лидерных соединений из тестируемых перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства необходимо включать изучение их действия при метрономном режиме введения [17].

В проведенном нами исследовании при введении гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола - Me-3 и Me-5, в суммарных дозах, составляющих полуетальную дозу при однократном введении, не вызывало гибели животных и развития внешних признаков токсичности, изменение показателей функционального состояния печени и почек не отмечено.

Заключение

Для субстанций, относящихся к классу ор-

ганических производных олова — бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметиллола (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифениллола (Me-5) — не выявлены внешние признаки токсичности и изменения показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении. Таким образом, успешно проведено моделирование метрономного режима введения с целью выяснения возможных побочных эффектов при химиотерапии. Исследование показало целесообразность дальнейшей разработки гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства для паллиативной химиотерапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Devi J, Boora A, Rani M, Arora T. Recent Advancements in Organotin(IV) Complexes as Potent Cytotoxic Agents. *Anticancer Agents Med Chem.* 2023;23(2):164-191. doi: 10.2174/1871520622666220520095549
2. Nikitin EA, Shpakovsky DB, Tyurin VY, Kazak AA, Gracheva YA, Vasilichin VA, et al. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2022;959:122212. Doi: 10.1016/j.jorgchem.2021.122212
3. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., и др. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал.* 2021;13(3):30-34. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34
4. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaev ER. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology.* 2022;8(1):85-93. Doi: 10.3897/rrpharmacology.8.76363
5. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology.* 2021;7(4):81-88. Doi: 10.3897/rrpharmacology.7.71455
6. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году.* Под. ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
7. Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метрономные режимы химиотерапии в онкологии. *Тазовая хирургия и онкология.* 2016;6(1):27-35. Doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35
8. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., и др. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Доклады Академии наук.* 2013;451(1):46. Doi: 10.7868/S0869565213190134
9. Авдеева О.И., Макарова М.Н., Калатанова А.В., Ковалева М.А. Биоэтические и экономические аспекты в основе выбора метода изучения токсичности лекарственных средств при однократном введении. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018;1. Doi: 10.29296/2618723X-2018-01-01
10. Карабина Е.В. Насущные вопросы лекарственной терапии и возможности их решения. *Практическая онкология.* 2020;21(2):106-122. Doi: 10.31917/2102106
11. Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(1):122-135. Doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135
12. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-2):52-65. Doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40
13. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А., и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология.* 2020;15(3):80-94. Doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
14. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):29-54. Doi: 10.31146/1682-8658-esp-174-2-29-54
15. Стрельцова О.В. Лечение пациентов с диссеминированным колоректальным раком с использованием метрономной химиотерапии. *Медицинский журнал.* 2020;1(71):123-128. eLIBRARY ID: 42399441
16. Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. Клинический случай применения перорального винорелбина в метро-

номном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы. *Медицинский Совет*. 2021;(9):148-153. Doi: 10.21518/2079-701X-2021-9-148-153

17. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Не-

фро- и гепатотоксические эффекты уранила ацетата при хроническом 18-недельном введении крысам. *Токсикологический вестник*. 2021;(2):51-58. Doi: 10.36946/0869-7922-2021-2-51-58

Информация об авторах

Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова, ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

Ираклий Ильич Аркания, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; irakli.arkania@gmail.com, ORCID 0000-0002-7325-7240.

Валерия Вартановна Трепель, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; letrepel@mail.ru, ORCID 0000-0001-9245-0460.

Самира Аюповна Могушкова, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; samir4ik006@mail.ru, ORCID 0009-0000-4396-0907.

Елена Яковлевна Киртанасова, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; elena.kirtanasova@yandex.ru, ORCID 0009-0001-9672-2088.

Маргарита Авдеевна Додохова, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Марина Владимировна Гулян, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916.

Дмитрий Борисович Шпаковский, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Елена Рудольфовна Милаева, д.х.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

Инга Мовлиевна Котиева, д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Information about the authors

Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

Irakli I. Arkania, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; irakli.arkania@gmail.com, ORCID 0000-0002-7325-7240.

Valeria V. Trepel, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; letrepel@mail.ru, ORCID 0000-0001-9245-0460.

Samira A. Mogushkova, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; samir4ik006@mail.ru, ORCID 0009-0000-4396-0907.

Elena Y. Kirtanasova, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; elena.kirtanasova@yandex.ru, ORCID 0009-0001-9672-2088.

Margarita A. Dodokhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

Marina V. Gulyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916.

Dmitry B. Shpakovsky, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Elena R. Milaeva, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Получено / Received: 08.05.2023

Принято к печати / Accepted: 19.05.2023