

ВЛИЯНИЕ ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЕ НА РОСТ И АКТИВНОСТЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ B16 У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

Додохова М. А.¹, Котиева И. М.², Сафроненко А. В.³, Алхусейн-Кулягинова М. С.⁴,

Милаева Е. Р.⁵, Шпаковский Д. Б.⁵, Терехов А. Ю.⁶, Сергеева Е. О.⁶

¹Кафедра биомедицины и психофизиологии, ²кафедра патологической физиологии, ³кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ⁴кафедра химии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет, 119991, Ленинские горы, 1, стр. 3, г. Москва, Россия

⁶Кафедра патологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 357501, ул. Калинина, 11, Пятигорск, Россия

Для корреспонденции: Додохова Маргарита Авдеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биомедицины и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dodokhova@mail.ru.

For correspondence: Dodokhova Margarita Avdeevna, candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Biomedicine and Psychophysiology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: dodokhova@mail.ru.

Information about authors:

Dodokhova M. A., <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

Safronenko A. V., <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Alkhuseyn-Kulyaginova M. S., <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

Milaeva E. R., <https://orcid.org/0000-0002-5489-3866>

Shpakovsky D. B., <https://orcid.org/0000-0002-7824-3382>

Terekhov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7781-362X>

Sergeeva E. O., <https://orcid.org/0000-0001-7496-3967>

РЕЗЮМЕ

Метастазирование – сложный многокомпонентный процесс, во многом определяющий влияние опухолевого процесса на организм. Изучение показателей изменения активности метастазирования под действием новых противоопухолевых агентов – одна из важнейших задач экспериментальной фармакологии и онкологии. Влияние оловоорганических соединений (ООС) бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Ме3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Ме5) исследовано в максимально эффективных суммарных дозах 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Исследование проведено на модели спонтанно метастазирующей перевиваемой опухоли меланомы B16. Оба соединения проявили высокий антиметастатический эффект, более выраженный для диалкилорганического соединения.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, метастазирование, противоопухолевые средства, меланома B16, исследования in vivo.

EFFECT OF HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS AT THE MAXIMUM EFFECTIVE DOSE ON THE GROWTH AND METASTASIS ACTIVITY OF B16 MELANOMA IN C57BL/6 MICE

**Dodokhova M. A.¹, Kotieva I. M.¹, Safronenko A. V.¹, Alkhuseyn-Kulyaginova M. S.¹,
Milaeva E. R.², Shpakovsky D. B.², Terekhov A. Yu.³, Sergeeva E. O.³**

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

²Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia

³Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

SUMMARY

Metastasis is a complex multicomponent process that largely determines the effect of the tumor process on the body. The study of indicators of changes in the activity of metastasis under the influence of new antitumor agents is one of the most important tasks of experimental pharmacology and oncology. The effect of the organotin compounds (OOS) bis (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethylolol (Me3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenylolol (Me5) was studied at the maximum effective total doses of 375 mg/kg and 250 mg/kg, respectively, on a

model of a spontaneously metastasizing transferable tumor melanoma B16. Both compounds showed a high antimetastatic effect, more pronounced for the dialkyl organic compound.

Key words: organotin compounds, metastasis, antitumor agents, B16 melanoma, in vivo studies.

Большие успехи в диагностике и лечения злокачественных новообразований в России приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов, а также росту индексов накопления контингента больных со злокачественными новообразованиями различной локализации. Меланома является очень агрессивным видом опухолей [1; 2]. Метастазы, очаги малигнизации, развивающиеся на расстоянии от первичной опухоли, являются причиной смерти 90% пациентов, умерших от меланомы кожи [3]. В связи с этим активность процесса метастазирования является одним из основных критериев выживаемости пациентов всех групп диспансерного наблюдения.

Метастазирование – это сложный многостадийный процесс, который характеризуется миграцией злокачественных клеток из области первичного очага в отдаленные органы и ткани. На каждом этапе метастазирования происходит трансформация злокачественных клеток и их адаптация к новой среде. Межклеточное пространство и его морфофункциональное состояние играет в этой связи немаловажную роль.

В качестве противоопухолевых и антиметастатических агентов нами предложены гибридные оловоорганические соединения (ООС), которые имеют два компонента в составе молекулы: цитотоксический, содержащий олово (Sn IV) и протекторный, сложный радикал 2,6-дитретбутилфенил. Уникальность этой структуры заключается в сочетании двойственных свойств в пределах одной молекулы. Протекторный эффект доказан нами в предыдущих исследованиях и заключается в снижении показателей общей токсичности по сравнению с соединениями-аналогами более простой структуры, достаточно низкой кардио- и гепатотоксичности [4; 5].

Фрагмент 2,6-дитретбутилфенола, безусловно, обладает антиоксидантными свойствами [6; 7], что может внести дополнительный механизм реализации цитотоксического эффекта на уровне как первичного очага, так и процесса метастазирования. Данные литературы о влиянии антиоксидантов различной химической структуры на процесс роста злокачественных новообразований и активность метастатического поражения очень противоречивы: от полного или частичного ингибирования до активации роста и развития опухолей на всех стадиях, включая и процесс диссеминации злокачественных клеток [8, 9].

На модели перевиваемой опухоли со спонтанным метастазированием меланоме В16 был произведено скрининговое исследование, когда гибридные ООС были введены животным в широком диапазоне доз. Результатом проведенной работы стало нахождение максимально эффективных доз гибридных ООС для подавления опухолевого процесса. Углубленное изучение показателей роста меланомы В16 и активности метастазирования при введении данных доз ООС представлено в данной статье.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния максимально эффективных суммарных доз гибридных ООС: бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Ме3) в дозе 375 мг/кг и 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Ме5) в дозе 250 мг/кг на рост первичного очага и активность процесса метастазирования меланомы В16 у мышей линии С57В1/6.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 36 мышах - самках линии С57В1/6 8 недельного возраста массой 21-22 гр. Животные получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» - «ПЛЖ «Рапполово», после истечения карантинного наблюдения (14 суток), животные были стандартизированы по возрасту, полу и весу. Поддержание штамма и перевивка меланомы В16 подкожно в правую подмышечную область были выполнены по общепринятым методикам [10, 11]. Штамм получен из банка опухолевых материалов Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Через 48 часов после перевивки меланомы В16 мышам-самкам линии С57В1/6 животные были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел. Соединения Ме3 и Ме5 вводили 1 раз в сутки в течение 5 дней, внутривентриально [12].

Животные были разделены на 3 группы: I – пятикратное внутривентриальное введение Ме3 в разовой дозе (РД) 75 мг/кг (n=12); II – пятикратное внутривентриальное введение Ме5 в РД 50 мг/кг (n=12); III – контрольная группа - 1% раствор желатина вводился в эквивалентных режимах и объемах (n=12). Все исследования выполнялись в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных.

Через 18 суток после введения субстанций была произведена эктаназия путем декапитации на гильотине, патологоанатомическое вскрытие производилось по известной методике [13].

В качестве критериев оценки эффективности противоопухолевой и антиметастатической терапии использовали следующие показатели:

1. среднее время выхода первых опухолевых узелков, СВ, дни;

2. процент торможения роста опухоли по массе

$TPO, \% = (M_k - M_o) \times 100\% / M_k$, где M_k и M_o – средняя масса опухоли в контрольной и опытной группе;

3. частота метастазирования опухоли

$ЧМ, \% = КЖ_{метаст} \times 100\% / КЖ_{общ}$, где $КЖ_{метаст}$ – количество животных в группе с выявленным метастазированием в легкие, $КЖ_{все}$ – количество животных в группе;

4. индекс ингибирования метастазирования

$ИИМ, \% = ((ЧМ_k \times КМ_k) - (ЧМ_o \times КМ_o)) \times 100\% / (ЧМ_k \times КМ_k)$, где $ЧМ_k$ и $ЧМ_o$ – частота метастазирования в легкие у животных контрольной и опытных групп, $КМ_k$ и $КМ_o$ – среднее число метастазов в легких у животных контрольной и опытной групп;

5. степень поражения легких по методике D. Tarin и J.E. Price. Критериями активности метастатического поражения являются количество метастазов и их диаметр: 0 степень – отсутствие метастазов, 1 степень – меньше 10 шт, диаметр

не превышает 1 мм, 2 степень – от 10 до 30 шт, диаметр больше 1 мм, 3 степень – больше 30 шт, без слияния, 4 степень – до 100шт.

Результаты исследования выражались в виде средней величины показателя \pm ошибка средней величины. Совокупность показателей в группе проверялась на нормальность распределения посредством теста Андерсона-Дарлинга. Распределение показателей подчиняется нормальному закону распределения. Оценку различий показателей в опытной группе по отношению к контрольной оценивали с помощью t-критерия Стьюдента в программе Statistica 10 и считали статистически значимыми при вероятности выше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предварительном скрининговом исследовании в широком диапазоне доз Me3 и Me5 были выявлены максимально эффективные суммарные дозы исследуемых субстанций 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно, которые отображены в таблице 1.

При развернутой оценке опухолевого роста и активности метастазирования установлено, что при введении Me3 и Me5 достоверно увеличивается среднее время выхода первых опухолевых узелков на первом этапе развития процесса. При подкожной перевивке меланомы B16 опухоль имеет солидный рост и при каждодневной пальпации обнаружена значительная задержка ее роста.

Таблица 1

Влияние Me3 и Me5 на рост первичного очага Меланомы B16 и активность метастазирования (M \pm m, p)

| Показатели \ Группы | I n=12 (опытная – Me3) | II n=12 (опытная – Me5) | III n=12 (контрольная - 1% раствор желатина) |
|---|------------------------|-------------------------|--|
| СВ, дни | 6,25 \pm 0,6 p<0,05 | 8,2 \pm 0,9 p<0,05 | 5,6 \pm 0,6 |
| TPO, % | 27 p<0,05 | 22,9 p<0,05 | - |
| ЧМ, % | 100 | 100 | 100 |
| ИИМ, % | 54 p<0,05 | 36 p<0,05 | - |
| Степень метастазирования по D. Tarin и J.E. Price | 100% 1 степень | 100% 1 степень | 16,7% 1 степень, 83,3% 2 степень |

Через 18 суток после перевивки у всех животных наблюдалось метастазирование в легкие, степень данного процесса была различной, металлоорганические соединения олова Me3 и Me5 снижали метастазирование, уменьшая количество вторичных очагов и их диаметр. 2 степень, диагностированная по методике D. Tarin и J.E. Price, превалирующая у животных контрольной группы (среднее количество метастатических очагов 10,8 \pm 1,3шт на 1 мыш, снизилась. У

животных, получивших ООС, метастатическое поражение легких 1 степени (среднее количество метастатических очагов при введении Me3 и Me5 5,0 \pm 0,7шт и 6,9 \pm 0,9шт на 1 мыш соответственно).

Влияние испытуемых соединений на массу первичного очага показало, что снижение достоверно выражено (27% и 22,9%) по отношению к значениям в контрольной группе, но между опытными группами нет достоверных отличий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реализация противоопухолевого и антиметастатического эффектов гибридных ООС была доказана на модели перевиваемой опухоли мышей со спонтанным метастазированием. Нужно отметить, что введение Me3 и Me5 началось через 48 часов после перевивки опухолевой массы, что дает возможность говорить о профилактике метастазирования, и в меньшей степени, о лечении вторичных очагов при диссеминации процесса. Время выхода узелков первичного очага достоверно увеличивается, степень метастатической диссеминации снижается. На наш взгляд, это связано с изменением функционального состояния окружающих тканей. Оба исследуемых соединения имеют в составе молекулы антиоксидантный фрагмент, который может играть существенную роль в изменении прооксидантно - антиоксидантного и кислотно-основного статуса клетки. Влияние антиоксидантов на рост и развитие опухолевого процесса является предметом дискуссий в различных исследованиях. Антиоксиданты способны защищать не только нормальные клетки от альтерирующего воздействия свободных радикалов, но и опухолевые клетки, тем самым поддерживая их выживаемость и рост [14]. То есть с одной стороны, за счет снижения активных форм кислорода, избыточно образующихся в опухолевой клетке при гипоксии, антиоксиданты могут улучшать метаболические характеристики тканей, в которые возможно метастазирование, а также сами являться повреждающими агентами для злокачественных клеток [15; 16]. С другой стороны, возможна активация процесса опухолевого роста и трансформации. Реализация про- и /или антиоксидантного потенциала Me3 и Me5, на наш взгляд, является основой противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных ООС.

Раскрытие механизма гибридных ООС является предметом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что ООС Me3 и Me5, содержащие фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, вызывали умеренный противоопухолевый и выраженный антиметастатический эффект при введении в суммарной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Потиевская В. И., Поповкина О. Е., Болотина Л. В., Шкляева А. В., Полуэктова М.В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(2):139-147. doi: /10.17116/onkolog20198021139
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
3. Deniffel D., Sauter A., Dangelmaier J., Fingerle A., Rummeny E. J., Pfeiffer D. Differentiating intrapulmonary metastases from different primary tumors via quantitative dual-energy CT based iodine concentration and conventional CT attenuation. Eur. J. Radiol. 2019; 111:6-13. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.12.015
4. Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., Комарова Е. Ф., Милаева Е. Р., Шаповский Д. Б., Алхусейн-Кулягинова М. С. Оценка безопасности применения оловоорганических соединений как перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства. Евразийский онкологический журнал. 2021;9(S1):525-526.
5. Додохова М. А., Котиева И. М., Сафроненко А. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Милаева Е. Р., Шаповский Д. Б., Макаренко Ю. М., Терехов А. Ю., Сергеева Е. О. Оценка кардиотоксических побочных явлений при введении оловоорганических соединений на доклиническом этапе исследования. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021;11(2):11-18. DOI:10.37279/2224-6444-2021-11-2-11-18.
6. Milaeva E.R., Tyurin V.Yu., Gracheva Y.A., Dodochova M.A., Pustovalova L.M., Chernyshev V.N. Protective effect of meso-tetrakis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) porphyrin on the in vivo impact of trimethyltin chloride on the antioxidative defense system. Bioinorg Chem Appl. 2006;2006:64927. doi: 10.1155/BCA/2006/64927.
7. Грачева Ю. А., Додохова М. А., Милаева Е. Р. Изучение in vivo активности порфиринов 2,6-ди-трет-бутилфенольными группами в снижении токсического действия хлорида триметиллолова XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. 25-30 сентября, 2011; Волгоград:495. Доступно по: https://www.studmed.ru/xix-mendeleevskiy-sezd-po-obschey-i-prikladnoy-himii-volgograd-25-30-sentyabrya-2011-tezisy-dokladov_a0f90de0fe1.html. Ссылка активна на 25.02.2020.
8. Вострикова С. М., Гринев А. Б., Гогвадзе В. Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. Биохимия. 2020;85(10):1474-1488. doi: 10.31857/S0320972520100139.
9. Зенков Н. К., Кожин П. М., Вчерашняя А. В., Мартинович Г. Г., Кандалинцева Н. В., Меньщикова

- Е. Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(2):11-26. doi: 10.15372/SSMJ20190202.
10. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Немашкалова Л. А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2019;1(201):106-111. doi: 10.23683/0321-3005-2019-1-106-111.
11. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Ближян М. В. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018;2(198):106-116. doi: 10.23683/0321-3005-2018-2-106-116.
12. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). М.: Медицина; 1980.
13. Коптяева К. Е., Мужикян А. А., Гущин Я. А., Беляева Е. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 2: мышь. Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 4. doi: 10.29296/2618723X-2018-04-05
14. Пузаков К. К., Дурнова Н. А., Рыженкова И. Г. Современные представления о влиянии экзогенных антиоксидантов на рост злокачественных опухолей. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;17(2):29-33. doi: 10.7816/RCF17229-33.
15. Гайнутдинов П. И., Кожин П. М., Чечушков А. В., Мартинович Г. Г., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38(1):22-31. doi: 10.15372/SSMJ20180104.
16. Меньщикова Е. Б., Чечушков А. В., Кожин П. М., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Мартинович Г. Г., Зенков Н. К. Синтетические монофенольные антиоксиданты активируют аутофагию в опухолевых клетках: зависимость от структуры и концентрации. Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2018;8(1):53-57. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.10.
- M. V. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2019;8(2):139-147. (In Russ.). doi:10.17116/onkolog20198021139.
2. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. Pod red. Kaprina A. D., Starinskogo V. V., Shakhzadovoi A. O. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena-filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
3. Deniffel D., Sauter A., Dangelmaier J., Fingerle A., Rummeny E.J., Pfeiffer D. Differentiating intrapulmonary metastases from different primary tumors via quantitative dual-energy CT based iodine concentration and conventional CT attenuation. *Eur. J. Radiol.* 2019;111:6-13. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.12.015.
4. Dodokhova M. A., Safronenko A.V., Kotieva I. M., Komarova E. F., Milaeva E. R., Shpakovskii D. B., Alkhusein-Kulyaginova M.S. Assessment of the safety of the use of organotin compounds as promising candidates for antitumor drugs. *Evraziiskii onkologicheskii zhurnal*. 2021;9(S1):525-526. (In Russ.).
5. Dodokhova M. A., Kotieva I. M., Safronenko A. V., Alkhuseyn-Kulyaginova M. S., Milaeva E. R., Shpakovsky D. B., Makarenko Yu. M., Terekhov A. Yu., Sergeeva E. O. Assessment of cardiotoxic side effects in the administration of organotin compounds at the preclinical stage of the study. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2021;11(2):11-18. (In Russ.). DOI:10.37279/2224-6444-2021-11-2-11-18.
6. Milaeva E. R., Tyurin V. Yu., Gracheva Y. A., Dodochova M. A., Pustovalova L. M., Chernyshev V. N. Protective effect of meso-tetrakis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) porphyrin on the in vivo impact of trimethyltin chloride on the antioxidative defense system. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2006;2006:64927. doi:10.1155/BCA/2006/64927.
7. Gracheva Yu. A., Dodokhova M. A., Milaeva E. R. Izuchenie in vivo aktivnosti porfirinac 2,6-di-tert-butilfenol'nyimi gruppami v snizhenii toksicheskogo deistviya khlorida trimetilolova. XIX Mendeleevskii s'ezd po obshchei i prikladnoi khimii. Tezisy dokladov; 25-30 Sentyabrya, 2011; Volgograd: 495. (In Russ.). Available at: https://www.studmed.ru/xix-mendeleevskiy-sezd-po-obshchey-i-prikladnoy-himii-volgograd-25-30-sentyabrya-2011-tezisy-dokladov_a0f90de0fe1.html. Accessed February 25, 2020.
8. Vostrikova S. M., Gogvadze V. G., Grinev A. B. Reactive oxygen species and antioxidants in carcinogenesis and tumor therapy. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(10):1254-1266. (In Russ.). doi: 10.31857/S0320972520100139.
9. Zerkov N. K., Kozhin P. M., Vcherashnyaya A. V., Martynovich G. G., Kandalintseva N. V., Menshchikova E. B. Features of redox regulation in tumor cells. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2019;39(2):11-26. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20190202.
10. Кит О. И., Котиева И. М., Франтсиянц Е. М., Каплиева И.В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Нескубина

REFERENCES

1. Kaprin A. D., Matskeplishvili S. T., Potievskaya V. I., Popovkina O. E., Bolotina L. V., Shklyayeva A. V., Poluektova

I. V., Surikova E. I., Cheryarina N. D., Pogorelova J. A., Nemashkalova L. A. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2019;1(201):106-111. (In Russ.). doi: 10.23683/0321-3005-2019-1-106-111.

11. Kotieva I. M., Kit O. I., Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Pogorelova Y. A., Blikjan M. V. Effect of chronic pain on the level of sex hormones, prolactin and gonadotropins in serum and pathologically changed skin of female mice in dynamics of malignant melanoma growth. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2018. № 2 (198). С. 106-116. (In Russ.). doi:10.23683/0321-3005-2018-2-106-116.

12. Experimental evaluation of antitumor drugs in the USSR and the USA. Ed. Z. P. Sofina, A. B. Syrkin (USSR), A. Goldin, A. Klein (USA), M.: Medicine, 1980. (In Russ.).

13. Koptyaeva K. E., Muzhikyan A. A., Gushchin Ya. A., Belyaeva E. V., Makarova M. N., Makarov V. G. Technique Of Dissection And Extracting Organs Of

Laboratory Animals. Message 2: Mouse. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy* 2018;4. (In Russ.). doi: 10.29296/2618723X-2018-04-05.

14. Puzakov K. K., Durnova N. A., Ryzhenkova I. G. Modern ideas about the effect of exogenous antioxidants on the growth of malignant tumors. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(2):29-33. (In Russ.). doi: 10.17816/RCF17229-33.

15. Gaynutdinov P. I., Kozhin P. M., Chechushkov A. V., Martinovich G. G., Kholshin S. V., Kandalintseva N. V., Zenkov N. K., Menshchikova E. B. Inverse relationship between the antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal.* 2018;38(1):22-31. (In Russ.). doi:10.15372/SSMJ20180104.

16. Menshchikova E. B., Chechushkov A. V., Kozhin P. M., Kholshin S. V. Activation of autophagy in tumor cells by synthetic monophenol antioxidants: dependence on structure and concentration. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11: Estestvennye nauki.* 2018;8(1):53-57. (In Russ.). doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.10.