



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-167-174>

УДК 615.277.3.065.099.031:678.043.52]-07-092.9:616.36:616.61

Сравнительный анализ морфологических и биохимических изменений при однократном внутрижелудочном введении гибридных оловоорганических соединений

М.А. Додохова¹, О.В. Воронова^{1,2}, И.М. Котиева¹, А.В. Сафроненко¹,
С.В. Шлык¹, Н.В. Дроботя¹, М.А. Акименко², Д.Б. Шпаковский³, Е.Р. Милаева³

¹ Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону», 344011, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92а

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские Горы, 1–3

Аннотация

Введение. Оловоорганические соединения (ООС) являются перспективными кандидатами в противоопухолевые лекарственные средства (ЛС). Выявление патогенетических особенностей общетоксического действия гибридных оловоорганических соединений в период наибольшей выраженности клинической картины интоксикации позволит оценить риск развития гепато- и нефротоксических осложнений при введении *бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенилтиолат) диметилолова (Ме-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Ме-5) в качестве химиотерапевтических агентов.

Цель исследования: провести сравнительный анализ морфологических и биохимических изменений при однократном внутрижелудочном введении гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 в максимально переносимой дозе (МПД) на 7-е сут развития токсического процесса.

Материал и методы. Гибридные оловоорганические соединения Ме-3 и Ме-5 вводили однократно внутрижелудочно крысам линии Wistar (самки) в МДП 2000 и 750 мг/кг соответственно. Биохимические и морфологические исследования были проведены на 7-е сут развития симптомов интоксикации по стандартным методикам.

Результаты. При введении Ме-3 и Ме-5 в печени выявлены признаки жировой дистрофии разной степени выраженности с преимущественным поражением центрлобулярных гепатоцитов, увеличение размера портальных трактов за счет отека и фиброза, скудной лимфоцитарной инфильтрацией. При введении Ме-5 морфологические изменения носили более тяжелый характер с вовлечением в процесс сосудистого русла органа. При введении тестируемых соединений в почках зафиксировано однотипное повреждение гломерулярного аппарата и почечных канальцев, характерное для токсической нефропатии. В группе неспецифических биохимических маркеров цитолиза выявлены однонаправленные изменения в крови опытных животных: умеренное снижение активности трансаминаз и увеличение активности креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня креатинина. Процесс образования мочевины и синтеза белка функционально сохранен.

Выводы. На 7-е сут развития интоксикации при однократном внутрижелудочном введении гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 в МПД биохимические и морфологические изменения в организме животных можно отнести к умеренной степени выраженности. Дальнейшее углубленное изучение Ме-3 и Ме-5 в качестве кандидатов в противоопухолевые средства является целесообразным.

Ключевые слова:	гибридные оловоорганические соединения, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные средства, гепатотоксичность, нефротоксичность.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-03-00471) и РНФ (грант № 22-63-00016, 22-23-00295).

✉ Додохова Маргарита Авдеевна, e-mail: dodohova@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10/20 от 28.05.2020 г.).
Для цитирования:	Додохова М.А., Воронова О.В., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дроботья Н.В., Акименко М.А., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Сравнительный анализ морфологических и биохимических изменений при однократном внутриведении гибридных оловоорганических соединений. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):167–174. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-167-174 .

Comparative analysis of morphological and biochemical changes after a single intragastric administration of hybrid organotin compounds

Margarita A. Dodokhova¹, Olga V. Voronova^{1,2}, Inga M. Kotieva¹, Andrey V. Safronenko¹, Sergey V. Shlyk¹, Natalia V. Drobotya¹, Marina A. Akimenko², Dmitry B. Shpakovsky³, Elena R. Milaeva³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health-care of the Russian Federation,

29, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

² Private Health Care Institution “Rostov-on-Don Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”,

92a, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University,

1-3, Leninskie gory str., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. Organotin compounds are promising candidates for antitumor drugs. Identification of pathogenetic features of the general toxic effect of hybrid organotin compounds during the period of the greatest severity of the intoxication clinical picture will allow to estimate the risk of hepatotoxic and nephrotoxic complications with the administration of bis (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me-3) and ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me-5) as chemotherapeutic agents.

Aim: To conduct a comparative analysis of morphological and biochemical changes with a single intragastric administration of hybrid organotin compounds Me-3 and Me-5 in the maximum tolerated dose (MTD) on the 7th day of the toxic process development.

Material and Methods. Hybrid organotin compounds Me-3 and Me-5 were administered once intragastrically to Wistar rats (females) at a MTD of 2000 mg/kg and 750 mg/kg, respectively. Biochemical and morphological studies were carried out on the 7th day of the development of intoxication symptoms according to standard methods.

Results. With the introduction of Me-3 and Me-5 in the liver, signs of fatty dystrophy of varying severity were revealed, with a predominant lesion of centrilobular hepatocytes, an increase in the size of portal tracts due to edema and fibrosis, and scant lymphocytic infiltration. With the introduction of Me-5, morphological changes were more severe, with the involvement of the vascular bed of the organ in the process. When the tested compounds were administered in the kidneys, the same type of damage to the glomerular apparatus and renal tubules was recorded, characteristic of toxic nephropathy. Unidirectional changes in the blood of experimental animals were revealed in the group of nonspecific biochemical markers of cytolysis: a moderate decrease in transaminase activity and an increase in the activity of creatine kinase (CC), lactate dehydrogenase (LDH) and creatinine levels. The process of formation of urea and protein synthesis was functionally preserved.

Conclusion. On the 7th day of the development of intoxication with a single intragastric administration of hybrid organotin compounds Me-3 and Me-5 in the maximum tolerated doses, biochemical and morphological changes in the body of animals could be attributed to a moderate degree of severity.

Keywords:	hybrid organotin compounds, preclinical studies, anticancer drugs, hepatotoxicity, nephrotoxicity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was supported by RFBR (grant No. 20-03-00471) and RHSF (grant No. 22-63-00016, 22-23-00295).

Adherence to ethical standards:	compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local independent ethical Committee of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 10/20 of 28.05.2020).
For citation:	Dodokhova M.A., Voronova O.V., Kotieva I.M., Safronenko A.V., Shlyk S.V., Drobotya N.V., Akimenko M.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Comparative analysis of morphological and biochemical changes after a single intragastric administration of hybrid organotin compounds. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):167–174. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-167-174 .

Введение

Химиотерапия остается универсальным методом лечения и широко применяется в онкологии, но ее возможности ограничены высокой токсичностью лекарственных средств (ЛС). Прием цитотоксических препаратов сопровождается различными побочными эффектами, как правило, связанными с низкой селективностью и активной биотрансформацией соединений. Наиболее неблагоприятными реакциями при приеме противоопухолевых лекарственных препаратов (ЛП) являются лекарственно индуцированные поражения печени [1] и почек [2].

Разработка новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических ЛП является приоритетной задачей для специалистов в области экспериментальной фармакологии и онкологии. Широкий спектр оловоорганических соединений (ООС) с различными органическими лигандами является перспективным направлением поиска кандидатов в противоопухолевые ЛС [3]. При направленной синтезе гибридных ООС *бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) путем введения в их молекулы протекторного фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола удалось существенно снизить общую токсичность [4] при сохранении противоопухолевой и антиметастатической активности на моделях экспериментальных неоплазий [5, 6].

Выявление патогенетических особенностей общетоксического действия гибридных ООС в период наибольшей выраженности клинической картины интоксикации (токсигенная стадия) позволит оценить риск развития

гепато- и нефротоксических осложнений при введении *бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) в качестве химиотерапевтических агентов.

Токсический эффект необходимо оценивать с помощью определения функциональных и/или структурных изменений органов и систем [7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ морфологических и биохимических изменений при однократном внутривенном введении гибридных ООС *бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) в максимально переносимой дозе (МПД) на 7-е сут развития токсического процесса.

Материал и методы

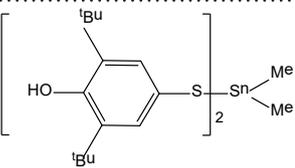
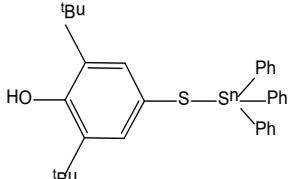
Тестируемые соединения

В ранее проведенных исследованиях из линейки гибридных ООС аналогичной структуры нами были отобраны вещества *бис*(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) и ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) по принципу наибольшей безопасности применения [4].

Строение и чистота Me-3 и Me-5 подтверждены данными элементного анализа и методами ядерного магнитного резонанса ^1H , ^{13}C . Их структурные формулы приведены в таблице 1.

Таблица 1. Структурные формулы исследуемых соединений

Table 1. Structural formulas of the studied compounds

Лабораторный шифр исследуемых соединений Laboratory cipher of the studied compounds	Структурная формула Structural formula	Международное название International name
Me-3		<i>бис</i> (3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова dimethyltin bis(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxyphenylthiolate)
Me-5		((3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенилтиолат)трифенилолова (3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin

Примечание: обозначение радикалов: Me – метил, ^tBu – трет-бутил, Ph – фенил.

Note: designation of radicals: Me – methyl, ^tBu – tert-butyl, Ph – phenyl.

Животные

Экспериментальное исследование было выполнено на 30 крысах линии Wistar (самки) (по 10 особей в каждой группе). Животные получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» – «ПЛЖ «Рапполово»» после адаптационного периода изолирования (14 сут); животные были стандартизированы по весу, рандомизированы с помощью метода случайных чисел. Все исследования выполнялись в соответствии с международными и российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных.

Дизайн исследования

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: группа А (контрольная) характеризовалась введением носителя – 1%-й раствор желатина; группа В (опыт Me-3) – суспензии Me-3 в 1%-м растворе желатина в МПД 2000 мг/кг; группа С (опыт Me-5) – суспензии Me-5 в 1%-м растворе желатина в МПД 750 мг/кг. Введение осуществляли однократно внутривенно. Для проведения экспериментальной части была выбрана МПД, то есть наибольшая доза, введение которой в организм не вызывает его гибели, но сопровождается развитием симптомов интоксикации. Срок наблюдения составил 7 сут, по истечении которого была произведена декапитация на гильотине [8], сбор туловищной крови и патологоанатомическое вскрытие проведены по известным методикам [9].

Оценку изменений при введении МПД тестируемых соединений производили биохимическими (неспецифические маркеры) и морфологическими (специфические маркеры) методами.

Для световой микроскопии образцы ткани органов (печень, почки) фиксировали 10%-м нейтральным формалином в буфере и заключали в парафин по классической методике. На ротационном микротоме из парафиновых блоков с образцами ткани изготавливали серийные срезы толщиной 3–5 мкм и наносили их на предметные стекла. Полученные срезы образцов ткани окрашивали гематоксилином-эозином по классическому протоколу. Микроскопию и фотофиксацию полученных гистологических препаратов осуществляли при 200-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «LEICA DM4000B».

Для биохимической оценки функционально-метаболического состояния органов животного был проведен анализ изменения следующих показателей крови: общий белок, альбумин, мочевины, креатинина, общий и конъюгированный билирубин, активность ферментов (АсАт – аспартатаминотрансфераза (КФ 2.6.1.1), АлАт – аланинаминотрансфераза (КФ 2.6.1.2), КК – креатинкиназа (КФ 2.7.3.2), ЛДГ – лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27), ЩФ – щелочная фосфатаза (КФ КФ 3.1.3.1)). Для определения был использован автоматический биохимический анализатор «ACCENT 300» и стандартные наборы фирмы «CORMAY» (Польша).

Для анализа 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. Количественные показатели представлены средними значениями и стандартными ошибками. Оценку статистической значимости различий между количественными показателями в двух независи-

мых группах проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение показателей в трех независимых группах производили попарно.

Результаты и обсуждение

В формировании патологического процесса интоксикации особую значимость приобретает морфофункциональное состояние печени и почек в период выраженной клинической картины отравления как главных органов детоксикации и выведения ксенобиотиков. При срыве обезвреживающей и выводящей функции печени и почек может развиваться генерализованное воздействие экзогенных токсикантов и продуктов цитолиза на организм с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности [9].

В доклинических исследованиях ЛП некропсия и последующее гистопатологическое изучение органов и тканей являются основными методами изучения токсичности, без которых невозможна адекватная оценка результатов эксперимента [10]. Макроскопическая картина печени и почек в опытных группах характеризовалась изменениями разной степени выраженности: общим венозным застоем, изменением цвета и консистенции органов, что позволило предположить развитие дистрофических и/или некротических процессов.

При гистологическом исследовании печени экспериментальных животных были получены следующие данные: при введении Me-3 отмечен незначительный отек, неравномерное полнокровие, гиалиново-капельная и очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов центральной части долек, портальные тракты обычных размеров, желчные протоки и вены триад с дистрофическими изменениями, очаговой десквамацией эпителия и эндотелия в их просвет с наличием скудных лимфоцитарных инфильтратов (рис. 1).

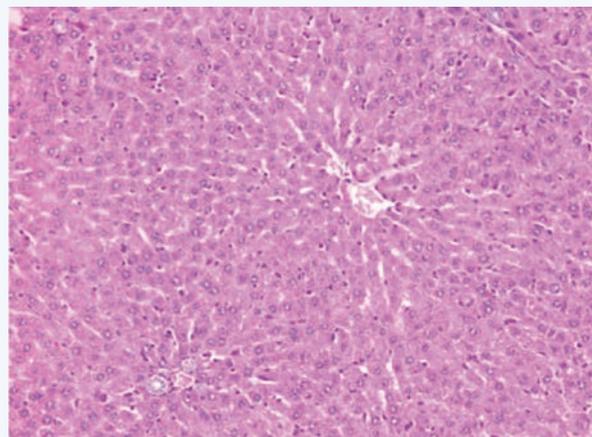


Рис. 1. Микроскопическая картина ткани печени при введении Me-3. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200
Fig. 1. Microscopic picture of the liver tissue after the introduction of Me-3. Stained with hematoxylin and eosin, magnification 200

При введении Me-5 выявлен резкий отек, эктазия синусоидных капилляров, пылевидная и мелкокапельная жировая дистрофия центральнобулярных гепатоцитов с локальными некрозами клеток, увеличение размера портальных трактов за счет отека и очагового фиброза, пролиферацией желчных протоков (рис. 2). В отличие от ги-

стопатологической картины в предыдущей опытной группе были выявлены более выраженные морфологические изменения в сосудах: сладж эритроцитов с тенденцией к тромбообразованию, неравномерная гиперплазия эндотелия с фокусами десквамации, периваскулярные экстравазаты в резко отечной парасосудистой зоне (см. рис. 2).

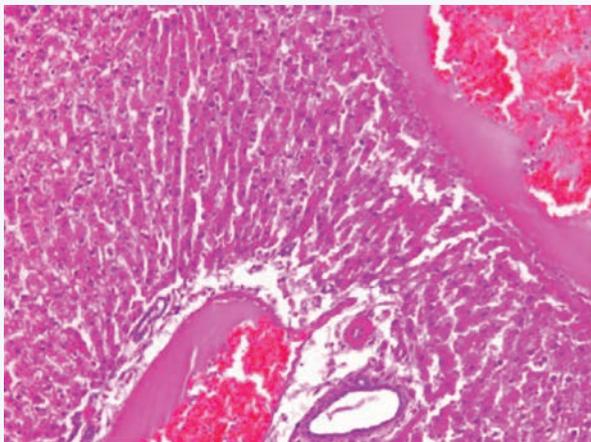


Рис. 2. Микроскопическая картина ткани печени при введении Ме-5. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200
Fig. 2. Microscopic picture of the liver tissue after the introduction of Me-5. Stained with hematoxylin and eosin, magnification 200

При введении тестируемых соединений зафиксировано однотипное повреждение гломерулярного аппарата и почечных канальцев, характерное для токсической нефропатии (рис. 3, 4): неравномерное полнокровие, гломерулы клеточные, местами коллабириваны, незначительный перигломерулярный отек, в интерстиции – отек, очаговые геморрагии, нефротелий канальцев набухший, местами десквамирован, в просвете части проксимальных канальцев – эозинофильный белковый субстрат. Ме-5 вызвал повреждения, сопровождающиеся более выраженными дистрофическими изменениями гломерулярного и канальцевого аппаратов почек с десквамацией нефротелия, субтотальными некрозами, кровоизлияниями (см. рис. 4).

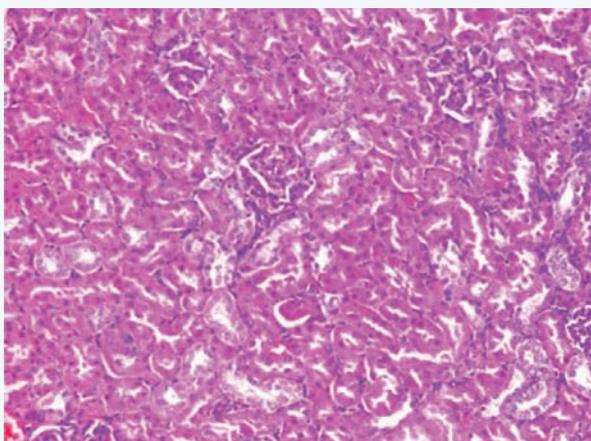


Рис. 3. Микроскопическая картина ткани почек при введении Ме-3. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200
Fig. 3. Microscopic picture of kidney tissue after the introduction of Me-3. Stained with hematoxylin and eosin, magnification 200

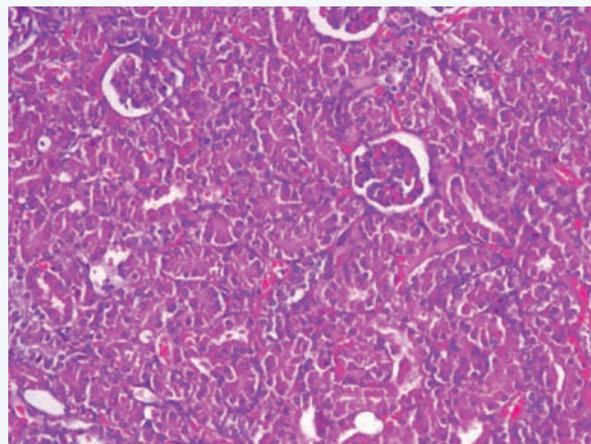


Рис. 4. Микроскопическая картина ткани почек при введении Ме-5. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200
Fig. 4. Microscopic picture of kidney tissue after the introduction of Me-5. Stained with hematoxylin and eosin, magnification 200

Полученные морфологические данные позволяют отнести гибридные ООС Ме-3 и Ме-5 к веществам, вызывающим неспецифическое поражение печени и почек. Цитолиз, типичный для острых специфических токсических поражений печени и почек, не выражен. На наш взгляд, клиническая картина интоксикации при введении Ме-3 и Ме-5 связана с нарушением проницаемости мембран клеток, возможным вторичным повреждением печеночной и почечной ткани протеолитическими ферментами.

Традиционно используемые методы определения в крови активности ряда индикаторных ферментов и низкомолекулярных соединений, обладающих относительной органоспецифичностью, таких как АлАт, АсАт, ЛДГ, ЩФ и др., обладают низкой специфичностью по отношению к заболеваниям печени и почек [10]. Данные маркеры были использованы в исследовании для определения общего токсического воздействия тестируемых гибридных ООС, а также в качестве косвенных маркеров функционального состояния исследуемых органов. Результаты биохимического исследования приведены в таблице 2.

Условно исследуемые биохимические маркеры можно разделить на 2 типа: 1) показатели цитолиза, 2) показатели биосинтетической функции печени и выделительной функции почек.

В группе неспецифических маркеров цитолиза выявлены однонаправленные изменения в крови опытных животных: умеренное снижение активности трансаминаз (для АлАт и АсАт соответственно: при введении Ме-3 – 17 и 15%, при введении Ме-5 – 21 и 24%) и увеличение активности КК (Ме-3 – 66%, Ме-5 – 148%), ЛДГ (Ме-3 – 89%, Ме-5 – 103,5%) и уровня креатинина (Ме-3 – 16%, Ме-5 – 40%).

Снижение активности АлАт и АсАт не характерно для развития токсического процесса и может быть связано с неконкурентным ингибированием ферментов трансаминирования в крови [11].

В группе показателей крови, характеризующих биосинтетическую функцию печени и выделительную функцию почек, выявлены следующие изменения: умеренное снижение общего белка (Ме-3 – 16%, Ме-5 – 18%), преимущественно за счет фракции альбуминов; увеличение уровня мочевины (Ме-3 – 77%, Ме-5 – 131,5%).

Таблица 2. Биохимические показатели крови животных на 7-е сут развития интоксикации ($M \pm m$, $p \leq 0,05$)

Table 2. Biochemical parameters of blood of animals on the 7th day of intoxication ($M \pm m$, $p \leq 0,05$)

Показатели Indicators	Группа А (контрольная) Group A (control)	Группа В (Ме-3) Group B (Me-3)	Группа С (Ме-5) Group C (Me-5)
Общий белок, г/л Total protein, g/l	78,3 ± 2,8	65,7 ± 4,7 ¹	64,0 ± 2,8 ¹
Альбумин, г/л Albumin, g/l	37,9 ± 1,4	29,7 ± 3,7 ¹	28,7 ± 3,5 ¹
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	7,3 ± 0,7	12,9 ± 0,9 ^{1,2}	16,9 ± 1,4 ^{1,2}
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	39,2 ± 5,4	45,4 ± 6,8	54,6 ± 5,8 ¹
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/l	1,12 ± 0,3	1,65 ± 0,6	1,81 ± 0,4
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л Conjugated bilirubin, mmol/l	0,36 ± 0,11	0,81 ± 0,34 ¹	1,0 ± 0,4 ¹
АлАт, ед/л AlAt, ed/l	45,3 ± 5,2	37,5 ± 6,2	35,8 ± 5,6
АсАт, ед/л AsAt, ed/l	63,5 ± 4,0	54,9 ± 7,2	48,2 ± 10,0 ¹
ЛДГ, ед/л LDG, ed/l	696,6 ± 56,0	1313,9 ± 128,5 ¹	1417,1 ± 124,1 ¹
КК, ед/л KK, ed/l	2560,7 ± 394,0	4276,1 ± 719,4 ^{1,2}	6355,2 ± 634,6 ^{1,2}
ЩФ, ед/л SCHF, ed/l	355,8 ± 29,4	461,5 ± 76,6	479 ± 49,8

Примечание. $p < 0,05$ – различие статистически значимо с вероятностью 95% по отношению к контрольным значениям, X^1 – статистически значимые отличия по отношению к показателям в контрольной группе, X^2 – статистически значимые отличия в опытных группах между собой.

Note. $p < 0,05$ – in relation to the control values, the difference is statistically significant with a probability of 95%, X^1 - statistically significant differences in relation to the indicators in the control group, X^2 - statistically significant differences in the experimental groups among themselves.

Содержание альбуминов между опытными группами не имело достоверных отличий. Снижение уровня белков в плазме может быть связано прежде всего с уменьшением устойчивости белков крови при изменении их структуры, а также с прямым токсическим действием гибридных ООС на гелатоцит с уменьшением их синтеза и прямой потерей белков (нефротический синдром). Изменение белкового состава крови ведет к повышению концентрации токсических и биологически активных веществ в крови и затруднению процессов детоксикации [12]. В количественном отношении среди белков плазмы наиболее представлена фракция альбуминов, которая играет существенную роль в поддержании коллоидно-осмотического давления крови, транспорте липофильных веществ и служит для организма важным резервом аминокислот [13]. Повышение содержания токсических веществ в крови может отсроченно во времени спровоцировать запуск таких ключевых патогенетических механизмов повреждения печеночных и почечных структур, как цитолиз, воспаление, нарушения регенерации и метаболических процессов, окислительный стресс [14].

Умеренное повышение активности ЩФ и количества общего билирубина за счет обеих фракций (повышение среднего значения показателя прямого билирубина при введении Ме-3 составляет 49%; Ме-5 – 55,3%) свидетельствует о развитии нарушений пигментного обмена по типу паренхиматозной желтухи.

При анализе мочевинообразовательной функции печени было отмечено повышение среднего уровня мочевины в крови в опытных группах, что может быть связано

с одновременным увеличением распада белка из-за цитолиза и снижением обезвреживающей функции почек.

Установление степени и особенностей токсического повреждения печени и почек фармакологически активными веществами Ме-3 и Ме-5, близкими по химической структуре, выявило односторонние изменения биохимических и патоморфологических маркеров токсического повреждения при однократном внутривенном введении тестируемых соединений крысам линии Wistar (самкам).

Выводы

На 7-е сут развития интоксикации при однократном внутривенном введении гибридных ООС Ме-3 и Ме-5 в МПД биохимические и морфологические изменения в организме животных можно отнести к умеренной степени выраженности. Ввиду большой регенеративной способности печеночной и почечной ткани выявленные перестройки метаболизма, вероятно, потенциально обратимы. Процесс образования мочевины, синтеза белка и обезвреживания токсических веществ (образование прямого билирубина) функционально сохранен. Дальнейшее углубленное изучение Ме-3 и Ме-5 в качестве кандидатов в противоопухолевые средства является целесообразным.

Для повышения ценности доклинического исследования новых соединений с предполагаемым противоопухолевым действием необходимо рассматривать неспецифические биохимические маркеры токсического повреждения органов параллельно с морфологическим исследованием как ключевой метод доказательной медицины.

Литература / References

1. Azad A., Chang P., Devuni D., Bichoupan K., Kesar V., Branch A.D. et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *J. Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;2(3):18. DOI: 10.21767/2575-7733.1000047.
2. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-2):118–130. [Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of anti-cancer drugs. *Malignant tumors.* 2020;10(3s2-2):118–130. (In Russ.)). DOI: 10.18027/12224-5057-2020-10-3s2-46.
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):11–15. [Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V., Alkhusein-Kulyaginova M.S. et al. Evaluation of the pharmacotherapeutic potential of organotin compounds *in vivo*. *Biopharmaceutical Journal.* 2021;13(3):11–15. (In Russ.)). DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-11-15.
4. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С. и др. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-tert-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(3):73–77. [Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Trepel V.G., Alkhusein-Kulyaginova M.S. et al. Study of acute oral toxicity of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Ural Medical Journal.* 2021;20(3):73–77. (In Russ.)). DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.
5. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. 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.
6. 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.
7. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:928. Текст: электронный. [Medical toxicology: national guidelines / ed. by E. A. Luzhnikov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014:928. Text: electronic. (In Russ.)). URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970429716.html> (14.12.2022).
8. Асташкин Е.И., Ачкасов Е.Е., Афонин К.В., Берзин И.А., Бескова Т.Б., Болотских Л.А. и др. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Москва; 2010:358. [Astashkin E.I., Achkasov E.E., Berzin I.A., Beskova T.B., Bolotskikh L.A., Boyarintsev V.V. et al. The guide to laboratory animals and alternative models in biomedical researches. Moscow; 2010:358. (In Russ.)).
9. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тян А.Г., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Солопова А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(5):465–475. [Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Tyan A.G., Khizroeva D.Kh., Tretyakova M.V., Solopova A.G. et al. Risk factors for thrombosis in cancer patients. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):465–475. (In Russ.)). DOI: 10.15690/vramn1459.
10. Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Гушин Я.А., Беляева Е.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018;2:71–92. [Koptayeva K.E., Muzhikyan A.A., Gushchin Ya.A., Belyaeva E.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Method of autopsy and extraction of organs of laboratory animals (rats). *Laboratory animals for scientific research.* 2018;2:71–92. (In Russ.)). DOI: 10.29926/2618723X-2018-02-08.
11. Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Селишвили Р.И., Быков И.М., Устинова Е.С., Быков М.И. Выбор оптимального маркера острого повреждения печени крыс в эксперименте. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2020;24(4):293–303. [Popov K.A., Tsybalyuk I.Yu., Sepiashvili R.I., Bykov I.M., Ustinova E.S., Bykov M.I. Selection of the optimal marker of acute liver injury in rats in the experiment. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* 2020;24(4):293–303. (In Russ.)). DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-4-293-303.
12. Додохова М.А., Пионтник Е.А. Токсическое действие органических производных олова на активность ЩФ и трансаминаз в сыворотке крови человека. *Вестник РГМУ. Материалы IX Пироговской научной конференции.* М.; 2005:164. [Dodokhova M.A., Piontik E.A. Toxic effect of organotin compounds on the activity of alkaline phosphatase and transaminases in human serum. *Bulletin of Russian State Medical University. Materials of the IX Pirogov Scientific Conference.* Moscow; 2005:164. (In Russ.)).
13. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(6). Текст: электронный. [Pashina E.V., Zolotavina M.L. A complex of biochemical indicators in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in the cell. *Modern problems of science and education.* 2019;(6). Text: electronic. (In Russ.)). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437> (14.12.2022).
14. Сковрцов В.В., Бангаров Р.Ю., Сковрцова Е.М. Нефротический синдром в работе врача общей практики. *Врач.* 2022;33(2):77–83. [Skvortsov V.V., Bangarov R.Yu., Skvortsova E.M. Nephrotic syndrome in the work of a general practitioner. *Doctor.* 2022;(2):77–83. (In Russ.)). DOI: 10.29296/25877305-2022-02-13.
15. Рогалева Е.В., Семенов М.П., Кузьмина Е.В., Абрамов А.А. Перспективы применения нового комплексного гепатопротекторного препарата на основе растительного компонента, содержащего флавоноиды. *Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии.* 2021;10(1):99–102. [Rogaleva E.V., Semenenko M.P., Kuzminova E.V., Abramov A.A. Prospects for the use of a new complex hepatoprotective drug based on a plant component containing flavonoids. *Collection of scientific papers of the Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Medicine.* 2021;10(1S):99–102. (In Russ.)). DOI: 10.48612/f3ta-58bz-13pu.

Информация о вкладе авторов

Котиева И.М., Шлык С.В., Милаева С.В. – концепция и дизайн исследования.

Додохова М.А., Воронова О.В., Акименко М.А., Сафроненко А.В., Шаповалов Д.Б. – сбор и статистическая обработка материала.

Додохова М.А., Котиева И.М. – написание текста.

Котиева И.М., Шлык С.В., Дробота Н.В. – редактирование.

Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Додохова Маргарита Авдеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3104-827X.

E-mail: dodohova@mail.ru.

Information on author contributions

Kotieva I.M., Shlyk S.V., Milaeva E.R. – the concept and design of the study.

Dodokhova M.A., Voronova O.V., Akimenko M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B. – collection and statistical processing of material.

Dodokhova M.A., Kotieva I.M. – writing the text.

Kotieva I.M., Shlyk S.V., Droboty N.V. – editing.

All authors – approval of the final version of the article

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3104-827X.

E-mail: dodohova@mail.ru.

Воронова Ольга Владимировна, заведующий патологоанатомическим отделением, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону; ассистент кафедры судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0542-6900.

E-mail: 9043401873@mail.ru.

Котиева Инга Мовлиевна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2796-9466.

E-mail: kukulik70@mail.ru.

Сафроненко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4625-6186.

E-mail: andrejsaf@mail.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ректор Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3070-8424.

E-mail: sshlyk@mail.ru.

Дроботья Наталья Викторовна д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6373-1615.

E-mail: drobotya@yandex.ru.

Акименко Марина Анатольевна, биолог высшей категории, патологоанатомическое отделение, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, ассистент кафедры биологии, Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8792-6911.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru.

Шпаковский Дмитрий Борисович, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория биоэлементоорганической химии, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7824-3382.

E-mail: dmsHPak@mail.ru.

Милаева Елена Рудольфовна, д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза, химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-5489-3866.

E-mail: helenamilaeva@mail.ru.

Додохова Маргарита Авдеевна, e-mail: dodohova@mail.ru.

Поступила 12.09.2022.

Olga V. Voronova, Head of the Pathological Department, Private Health Care Institution "Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; Assistant Professor, Department of Forensic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-0542-6900.

E-mail: 9043401873@mail.ru.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathological Physiology Department, Vice-Rector for Scientific Work, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2796-9466.

E-mail: kukulik70@mail.ru.

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4625-6186.

E-mail: andrejsaf@mail.ru.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3070-8424.

E-mail: sshlyk@mail.ru.

Natalia V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Vice-Rector for Academic Affairs, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6373-1615.

E-mail: drobotya@yandex.ru.

Marina A. Akimenko, Biologist of the Highest Category, Pathological department, Private Health Care Institution "Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; Assistant Professor, Department of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8792-6911.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru.

Dmitry B. Shpakovsky, Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Bioelementoorganic Chemistry Research Laboratory, Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7824-3382.

E-mail: dmsHPak@mail.ru.

Elena R. Milaeva, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head, Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5489-3866.

E-mail: helenamilaeva@mail.ru.

Margarita A. Dodokhova, e-mail: dodohova@mail.ru.

Received September 12, 2022