

© Коллектив авторов, 2024

УДК 547.1`1:615.06

Алхусейн-Кулягинова М.С.<sup>1</sup>, Додохова М.А.<sup>1</sup>, Воронова О.В.<sup>1,2</sup>, Котиева Е.М.<sup>1</sup>, Котиева В.М.<sup>1</sup>, Васильев И.В.<sup>1</sup>, Климова Л.Ю.<sup>1</sup>, Гулян М.В.<sup>1</sup>, Шпаковский Д.Б.<sup>3</sup>, Милаева Е.Р.<sup>3</sup>, Котиева И.М.<sup>1</sup>

## Патоморфологическая оценка неспецифического токсического воздействия гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

<sup>2</sup>ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро»,

344015, Ростов-на-Дону, Россия, Благодатная ул., 170А;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

119991, Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1

**Введение.** Эффективность стандартных схем противоопухолевой терапии ставится под сомнение в связи с отсутствием абсолютной специфичности к опухолевым клеткам, развитием лекарственной устойчивости и тяжелых побочных эффектов, особенно выраженных при лечении пациентов с III и IV стадиями злокачественных новообразований. Метрономный режим введения противоопухолевых лекарственных средств может быть успешно применен в паллиативной химиотерапии. Большинство исследований в области экспериментальной химиотерапии сосредоточено на поиске агентов, их комбинаций, доз и режимов введения, которые максимально воздействуют на опухолевые клетки при минимальной системной токсичности. **Цель исследования** – морфологическая оценка неспецифического токсического воздействия соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5)) при метрономном режиме введения.

**Методика.** Исследование было выполнено на самках мышей линии C57BL/6 8 недельного возраста массой 21-22 г. Гибридные оловоорганические соединения (Me-3 и Me-5) вводили в метрономном режиме на протяжении 10 дней в суммарной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Контрольным животным вводили раствор носителя (1% раствор желатина). Тестируемые соединения вводили 1 раз в сутки внутривенно. Через 8 суток после введения производили эвтаназию на гильотине. Для морфологического исследования выделяли органы: сердце, печень и почки. Проводилось микроскопическое исследование и фотофиксация гистологических срезов образцов при 20-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «LEICA DM 4000 В», фиксировалось наличие или отсутствие дистрофических, воспалительных изменений и компенсаторно-приспособительных реакций.

**Результаты.** В метрономном режиме воздействие соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3 и Me-5) не имеет значительных необратимых морфологических изменений в жизненно важных паренхиматозных органах и сердце, что обуславливает целесообразность дальнейшей разработки гибридных оловоорганических соединений в качестве химиотерапевтических агентов для паллиативной терапии злокачественных новообразований на моделях *in vivo*.

**Ключевые слова:** металлоорганические соединения; оловоорганические соединения; доклинические исследования; морфологические методы исследования; неспецифическая токсичность; метрономный режим введения

**Для цитирования:** Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Воронова О.В., Котиева Е.М., Котиева В.М., Васильев И.В., Климова Л.Ю., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М. Патоморфологическая оценка неспецифического токсического воздействия гибридных оловоорганических соединений в метрономном режиме введения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(3): 54-67.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.54-67

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Додохова М.А., Воронова О.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М.; сбор и обработка материала – Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева Е.М., Котиева В.М., Гулян М.В.; статистическая обработка – Васильев И.В., Климова Л.Ю.; написание текста – Гулян М.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А.; редактирование – Котиева И.М., Милаева Е.Р. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, e-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.01.2024

Принята к печати 29.08.2024

Опубликована 27.09.2024

Alkhusein-Kulyaginova M.S.<sup>1</sup>, Dodokhova M.A.<sup>1</sup>, Voronova O.V.<sup>1,2</sup>, Kotieva E.M.<sup>1</sup>, Kotieva V.M.<sup>1</sup>, Vasiliev I.V.<sup>1</sup>, Klimova L.Y.<sup>1</sup>, Gulyan M.V.<sup>1</sup>, Shpakovsky D.B.<sup>3</sup>, Milaeva E.R.<sup>3</sup>, Kotieva I.M.<sup>1</sup>

## Pathomorphological assessment of nonspecific toxic effect of hybrid organotin compounds in metronomic mode of administration

<sup>1</sup>Rostov State Medical University,

Rostov-na-Donu, 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pathology and Anatomy Bureau,

170A Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University,

1 Vorobyovy (Leninskie) Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** The effectiveness of standard antitumor therapy regimens is questioned due to lack of absolute specificity to tumor cells, the development of drug resistance, and severe side effects that are especially pronounced in patients with III and IV stages of malignant neoplasms. Metronomic administration of antitumor drugs can be successfully applied in palliative chemotherapy. Most research in the field of experimental chemotherapy focuses on the search for new agents, their combinations, doses, and administration modes that maximize the effect on tumor cells with minimal systemic toxicity. **The aim** of this study was to morphologically assess the nonspecific toxicity of the compounds with an alleged antitumor effect, bis-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl) dimethyltin (Me-3) and (3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl) triphenyltin (Me-5), when administered metronomically.

**Methods.** The study was performed on 8-week-old female C57Bl/6 mice weighing 21–22 g. Hybrid organotin compounds (Me-3 and Me-5) were administered metronomically for 10 days at a total dose of 375 mg/kg and 250 mg/kg, respectively. Control animals were injected with the carrier solution (1% gelatin solution). The tested compounds were administered intraperitoneally once a day. Guiltine euthanasia was performed 8 days after administration. The heart, liver, and kidneys were isolated for morphological study. Microscopic examination and photographic recording of histological sections was carried out at 20X magnification using a LEICA DM 4000 B light microscope. The presence or absence of dystrophic or inflammatory alterations and compensatory adaptive reactions was recorded.

**Results.** When administered metronomically, the effect of Me-3 and Me-5 compounds with an alleged antitumor effect did not produce significant, irreversible morphological changes in vital organs. This makes it advisable to further develop hybrid organotin compounds as chemotherapeutic agents for palliative therapy of malignant neoplasms in *in vivo* models.

**Keywords:** organometallic compounds; organotin compounds; preclinical studies; morphological research methods; nonspecific toxicity; metronomic administration regimen

**For citation:** Alkhusein-Kulyaginova M.S., Dodokhova M.A., Voronova O.V., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Vasiliev I.V., Klimova L.Y., Gulyan M.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kotieva I.M. Pathomorphological assessment of nonspecific toxic effect of hybrid organotin compounds in metronomic mode of administration. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2024; 68(3): 54–67. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.54-67

**Author's contribution:** concept and design of the study – Dodokhova M.A., Voronova O.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kotieva I.M.; collection and processing of material – Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Gulyan M.V.; statistical processing – Vasiliev I.V., Klimova L.Y.; writing the text – Gulyan M.V., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Dodokhova M.A.; editing the text – Kotieva I.M., Milaeva E.R. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** Margarita S. Alhusein-Kulyaginova, Assistant of the Department of pathological physiology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

### Information about the authors:

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

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

Voronova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-0542-6900>

Kotieva E.M., <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>

Kotieva V.M., <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>

Vasiliev I.V., <https://orcid.org/0009-0004-1678-1785>

Klimova L.Y., <https://orcid.org/0000-0002-9812-8779>

Gulyan M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>

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

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

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29.01.2024

Accepted. 29.08.2024

Published. 27.09.2024

## Введение

Злокачественные опухоли являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, что обуславливает значимость поиска альтернативных терапевтических стратегий для разработки новых противоопухолевых препаратов. Эффективность стандартных схем противоопухолевой терапии ставится под сомнение в связи с отсутствием абсолютной специфичности к опухолевым клеткам, развитием лекарственной устойчивости и тяжелых побочных эффектов.

В реальной клинической химиотерапевтической практике толерантность пациента является одним из основных факторов, ограничивающих дозу цитотоксических агентов и ухудшающих прогноз лечения. Особое негативное значение неспецифическая токсичность приобретает при лечении пациентов с III и IV стадиями злокачественных новообразований. Метрономный режим введения противоопухолевых лекарственных средств предложен для использования в случаях диссеминированного онкологического процесса, и может быть успешно применен в паллиативной химиотерапии [1]. Данный режим введения лекарственных агентов включает применение относительно низких доз без перерывов в приеме [2].

Большинство исследований в области экспериментальной химиотерапии сосредоточено на поиске агентов и комбинаций агентов, а также доз и режимов введения, которые максимально воздействуют на опухолевые клетки при минимальной системной токсичности.

Металлоорганические соединения, будучи промежуточным звеном между классическими неорганическими и органическими производными, в последнее время вызвали большой интерес как потенциальные противоопухолевые препараты в связи с их разнообразной структурой и инновационными механизмами действия, а некоторые из них даже прошли клинические испытания [3].

На сегодняшний день оловоорганические соединения являются одними из самых широко изучаемых перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства [4, 5].

Оловоорганические соединения различного строения широко исследуются в качестве кандидатов в противоопухолевые средства на различных моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo* [6, 7]. В нашей работе в метрономном режиме введения тестируются гибридные оловоорганические соединения, которые обладают высокими показателями безопасности применения [8], а также противоопухолевой и антиметастатической фармакологической активно-

стью на моделях солидных перевиваемых опухолей мышей [9, 10]

Цель данного исследования — морфологическая оценка неспецифического токсического воздействия соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5)) при метрономном режиме введения.

## Методика

Исследование было выполнено на самках мышей линии C57Bl/6 8-недельного возраста массой 21-22 гр. Животные получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» — ФГУП ПЛЖ «Рапполово». Все исследования выполнялись в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных. Животные были разделены на 3 группы, в каждой группе количество особей было одинаковым — 8 штук. Гибридные оловоорганические соединения (Me-3 и Me-5) вводили в метрономном режиме на протяжении 10 дней в суммарной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Контрольным животным вводили раствор носителя (1% раствор желатина). Тестируемые соединения вводили 1 раз в сутки внутривентрально. Через 8 сут после введения производили эвтаназию на гильотине. Для морфологического исследования выделяли сердце, печень и почки [11, 12]. Морфологическое исследование выполнено на базе патологоанатомического отделения клинической больницы «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону». Образцы ткани для световой микроскопии фиксировали забуференным нейтральным 10% формалином. Гистологическая проводка образцов ткани осуществлялась в автоматическом вакуумном гистологическом процессоре ASP6025 (Leica, Germany). После проводки образцы ткани заливались в парафин с использованием модульной заливочной станции EG1150H (Leica, Germany). На ротационном микротоме RM2245 (Leica, Germany) из парафиновых блоков с образцами ткани изготавливали серийные срезы. Полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по классическому протоколу. Микроскопическое исследование и фотофиксацию полученных гистологических препаратов осуществляли при 20-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «LEICA DM 4000 В». Фотофиксация морфологической картины осуществлялась в 5 полях зрения каждого исследуемого гистологического препарата. Для гистоморфометрических исследований использована

автоматизированная система гистологического анализа с использованием аппаратно-программного модуля «Leica Application Suite (LAS)» на базе микроскопа Leica DM4000B с цифровой камерой Leica DFC490, предназначенная для измерения параметров тканевых и клеточных структур в автоматическом режиме.

При описании морфологических изменений исследуемых образцов оценивались:

1. для печени – состояние гепатоцитов и стромального компонента (синусоиды, центральные вены; артерия, вена, желчный проток портальных трактов);

2. для сердечной мышцы – состояние кардиомиоцитов и стромы с сосудами;

3. для почек – состояние клубочков, канальцев и стромы с сосудами;

По патологическим изменениям фиксировалось их наличие или отсутствие:

1) дистрофические: отек, некроз, фиброз, степень дистрофии и атрофии;

2) воспалительные: состав инфильтрата, степень выраженности процесса (слабая, умеренная, выраженная), распространенность (дискретная, диффузная);

3) компенсаторно-приспособительные: ангиоматоз, гиперплазия и гипертрофия клеток.

Оценку морфологических изменений проводили полуколичественным методом в баллах: 0б – отсутствие, 1б – слабая, 2б – умеренно выраженная, 3б – выраженная степень изменений. Степень развития

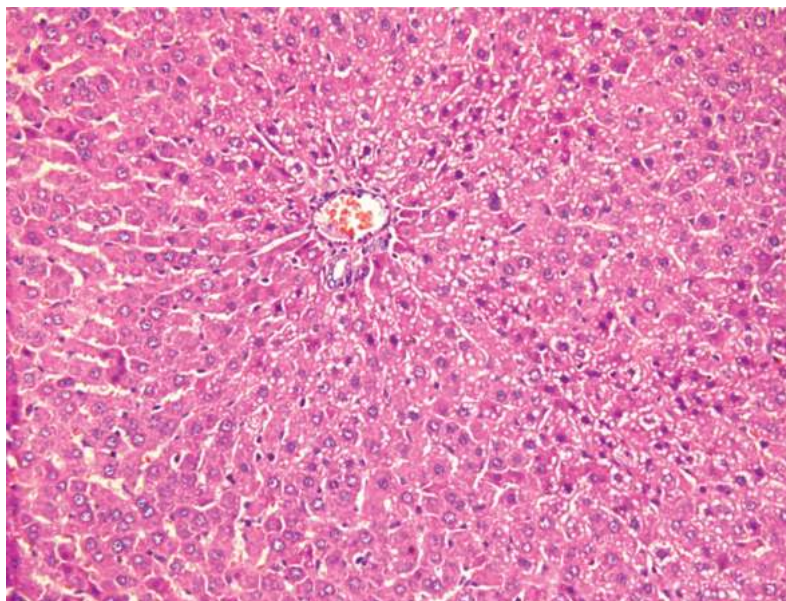
фиброза фиксировалась полуколичественным методом по тем же параметрам с гистохимической окраской препаратов по Ван Гизону.

Статистическая обработка полученных данных с учётом характера распределения проводилась параметрическими (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими (U-критерий Манна–Уитни) методами. Все статистические процедуры проводились с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft).

## Результаты

*Гистологическое исследование печени.* При гистологическом исследовании печени животных нами получены следующие результаты: в печени животных контрольной группы при микроскопическом исследовании отмечался незначительный отек (0-1б), визуализировались портальные тракты с незначительным фиброзом, скудной воспалительной инфильтрацией (0-1б) (**рис. 1**).

При введении Ме-3 на 18 сут регистрировали отек, неравномерное полнокровие центральных вен и синусоидных капилляров, с хорошей визуализацией этих структур (1б). Гепатоциты центральной части долек – в состоянии гиалиново-капельной дистрофии, местами в состоянии апоптоза, по периферии долек печеночные клетки в состоянии смешанной (мелко-крупнокапельной) жировой дистрофии (1-2б),



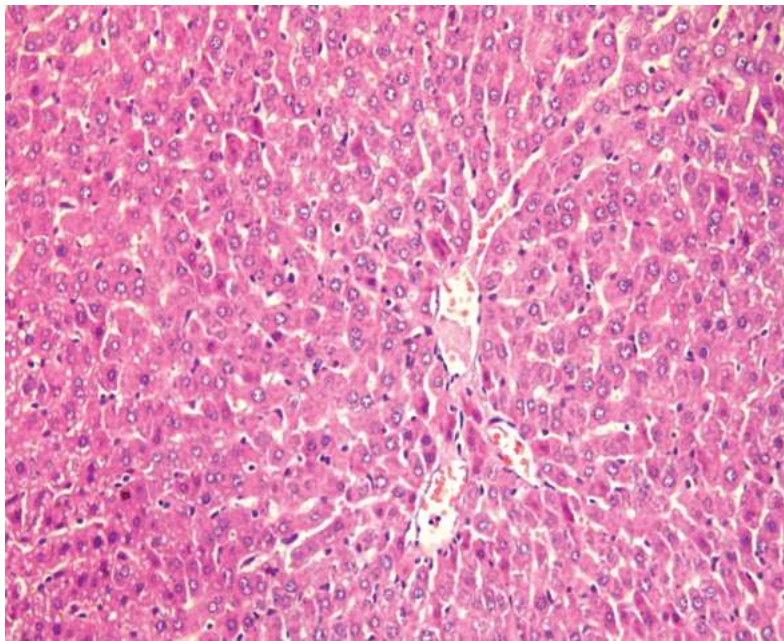
**Рис. 1.** Контрольная группа без лечения (печень). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 1.** The control group without treatment (liver). Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$

портальные тракты обычных размеров, желчные протоки и вены триад с очаговой десквамацией эпителия и эндотелия, с единичными лимфоцитами в строме (рис. 2). При окраске по Ван Гизону

отмечается минимальный фиброзный компонент в портальных трактах (рис. 3).

При введении Ме-5 на 18 сут эксперимента в ткани печени выявлен резкий отек (3б), полнокровие цен-



**Рис. 2.** Микроскопическая картина печени при введении Ме-3. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

**Fig. 2.** Microscopic picture of the liver after administration of Me-3. Staining with hematoxylin and eosin, ×200



**Рис. 3.** Микроскопическая картина печени при введении Ме-3. Окраска Ван Гизону, ×200.

**Fig. 3.** Microscopic picture of the liver after administration of Me-3. Van Gieson coloring, ×200.

тральных вен со стазом эритроцитов, синусоидные капилляры четко визуализируются, большей частью эктазированы, центролобулярные гепатоциты в мелкокапельной жировой дистрофии, апоптоз отдельных групп печеночных клеток, локусы некроза, очаговая пролиферация клеток Купфера, портальные тракты увеличены в размерах за счет отека, очагового фиброза, эпителий желчных протоков набухший, с неравномерной пролиферацией, сужением просвета (2-3б). В сосудах портальных трактов – сладж эритроцитов, уплощение эндотелия, местами с потерей выстилки, в строме единичные реактивные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов (1б), периваскулярные экстравазаты (рис. 4). При окраске по Ван Гизону четко визуализируется перипортальный фиброзный компонент, выраженный отек, нарушение реологии в микроциркуляторном русле, пролиферация желчных протоков с тенденцией к сужению просвета (2-3б) (рис. 5).

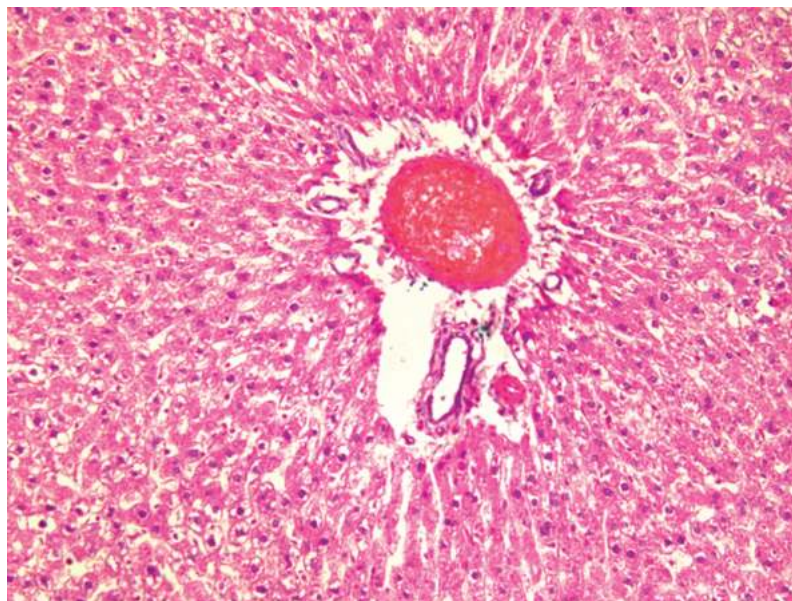
*Гистологическое исследование почек.* В ткани почек животных контрольной группы при микроскопическом исследовании выявлен незначительный перигломерулярный отек (0-1б), клубочки нормоклеточные с хорошо простматриваемыми капиллярными петлями, нефротелий проксимальных канальцев обычного гистологического строения, дискретно с признаками гиалиново-капельной дистрофии, в просвете единичных канальцев незначительное количество белковых

масс, строма не выражена, воспалительная инфильтрация при просмотре препаратов не регистрируется (0-1б) (рис. 6).

При введении Ме-3 отмечалось неравномерное полнокровие венулярного компонента сосудистого русла, гломерулы умеренноклеточные, увеличены, отмечается значительный перигломерулярный отек (1б), в интерстиции – отек, очаговые гемorragии, нефротелий канальцев в состоянии гиалиново-капельной дистрофии, местами некротизирован, в просвете некоторых проксимальных канальцев рыхлые белковые массы (0-1б) (рис. 7).

При окраске по Ван Гизону четко визуализируются сосуды и стромальный компонент (рис. 8).

При введении Ме-5 на 18 сут в почечной паренхиме выявлено полнокровие, гломерулы клеточные, пролиферация мезангиоцитов, клубочки разнокалиберные, большая часть из них коллабирована, имеет «лапчатый» вид, выраженный перигломерулярный отек (2-3б), в интерстиции – отек, очаговые гемorragии, нефротелий канальцев локально десквамирован, в состоянии гиалиново-капельной и гидропической дистрофии (3б), в просвете проксимальных канальцев фиксируются эозинофильные белковые массы (рис. 9). При окраске образцов ткани почки по ван Гизону регистрируется минимальное развитие фиброзной ткани, сопоставимое с нормальной гистологической картиной (0б) (рис. 10).



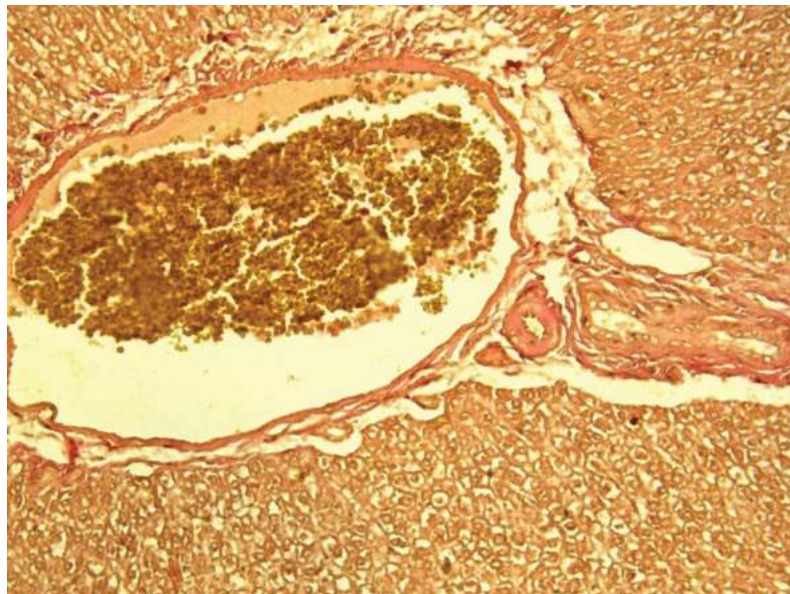
**Рис. 4.** Микроскопическая картина печени при введении Ме-5. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 4.** Microscopic picture of the liver after administration of Me-5. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .

*Гистологическое исследование сердечной мышцы.*  
При микроскопическом исследовании сердечной мышцы животных контрольной группы определяются равнонаправленные мышечные волокна, отсутствие межмышечного отека (0б) и гипертрофии кардиомиоцитов, мелкие ветви коронарных артерий

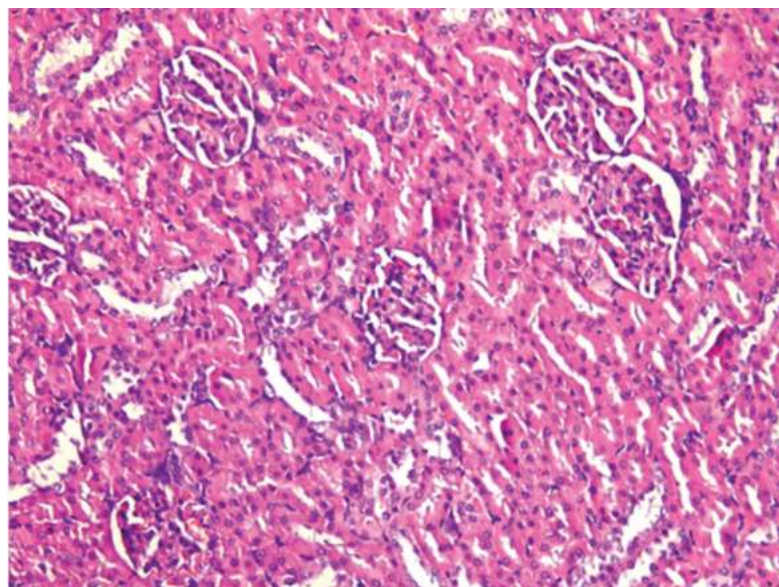
с широким просветом, полнокровные, минимальным количеством периваскулярного фиброза (0б) (рис. 11).

При введении Me-3 на 18 сут выявлен умеренно выраженный межмышечный отек (1-2б), полнокровие, незначительная зернистость цитоплазмы, с единичными контрактурами, ядра части кардиомиоци-



**Рис. 5.** Микроскопическая картина печени при введении Me-5. Окраска по Ван Гизону,  $\times 200$ .

**Fig. 5.** Microscopic picture of the liver after administration of Me-5. Van Gieson coloring,  $\times 200$ .



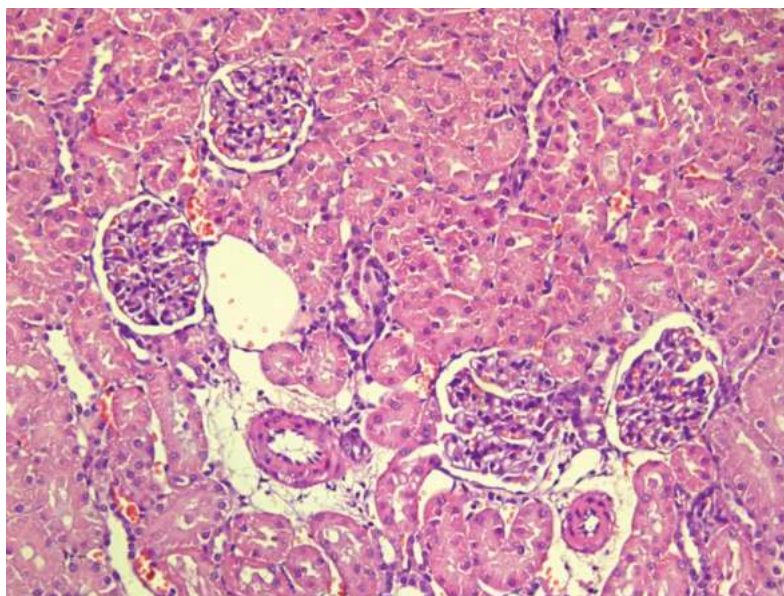
**Рис. 6.** Контрольная группа без лечения (почка). Окраска гематоксилином эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 6.** The control group without treatment (kidney). Staining with hematoxylin eosin,  $\times 200$ .

тов увеличены, набухшие, одиночные — пикнотичны (1-2б), в строме — умеренный периваскулярный отек (рис. 12). При окраске образцов ткани сердечной мышцы по Ван Гизону определяется периваскулярное развитие фиброзной ткани (1б) (рис. 13).

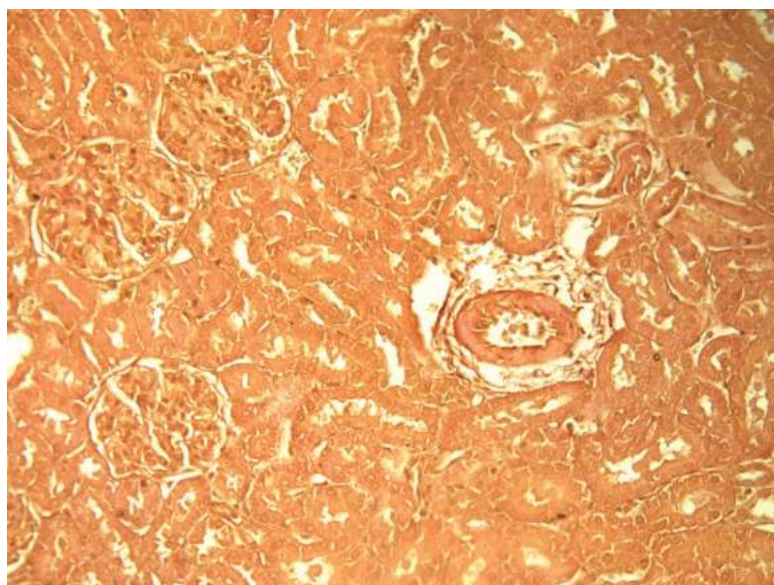
При введении Ме-5 в те же сроки эксперимента выявлен выраженный отек (3б), полнокровие с пери-

васкулярными экстравазатами и очаговыми гемorragиями, кардиомиоциты с умеренно выраженными, местами резко выраженными дистрофическими изменениями, наличием мышечных контрактур, отеком цитоплазмы, увеличенными ядрами, с признаками дегенерация по типу кариолизиса, в ядрах кардиомиоцитов явления апоптоза и некроптоза, локусы



**Рис. 7.** Микроскопическая картина почки при введении Ме-3. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 7.** Microscopic picture of the kidney with the introduction of Me-3. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .



**Рис. 8.** Микроскопическая картина почки при введении Ме-3. Окраска по Ван Гизону,  $\times 200$ .

**Fig. 8.** Microscopic picture of the kidney with the introduction of Me-3. Van Gieson coloring,  $\times 200$ .



некроза кардиомиоцитов, единичные нейтрофилы (2-3б). В строме – отек, дистрофические изменения стенок мелких ветвей коронарных артерий с набуханием эндотелия (рис. 14). При окраске по Ван Гизону - умеренно выраженный межмышечный и периваскулярный отек, незначительная фибротизация стромы (2б). (рис. 15).

### Обсуждение

К сожалению, цисплатин и другие препараты на основе платины вызывают серьезные мультифокальные полиорганные побочные эффекты. Поэтому комплексы неплатиновых металлов разрабатываются в качестве альтернативных противоопухолевых агентов. Среди

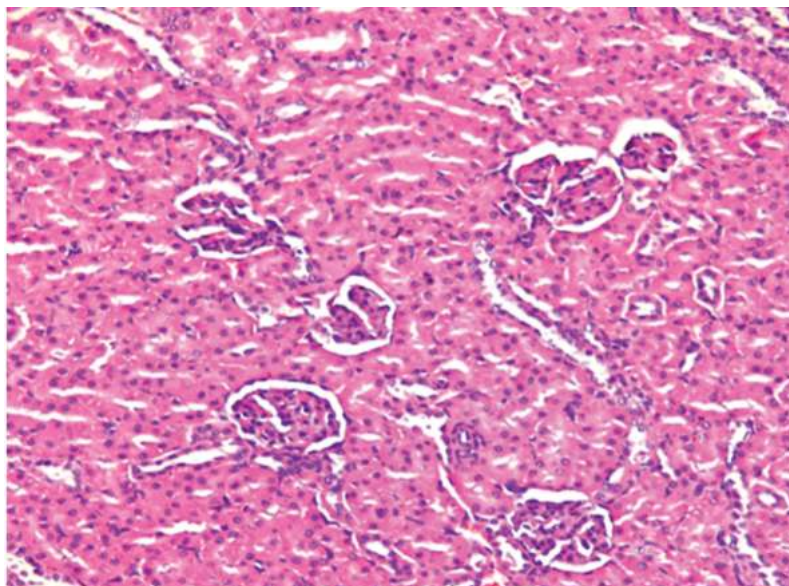


Рис. 9. Микроскопическая картина почки при введении Me-5. Окраска гематоксилином и эозином, ×200.

Fig. 9. Microscopic picture of the kidney with the introduction of Me-5. Staining with hematoxylin and eosin, ×200.

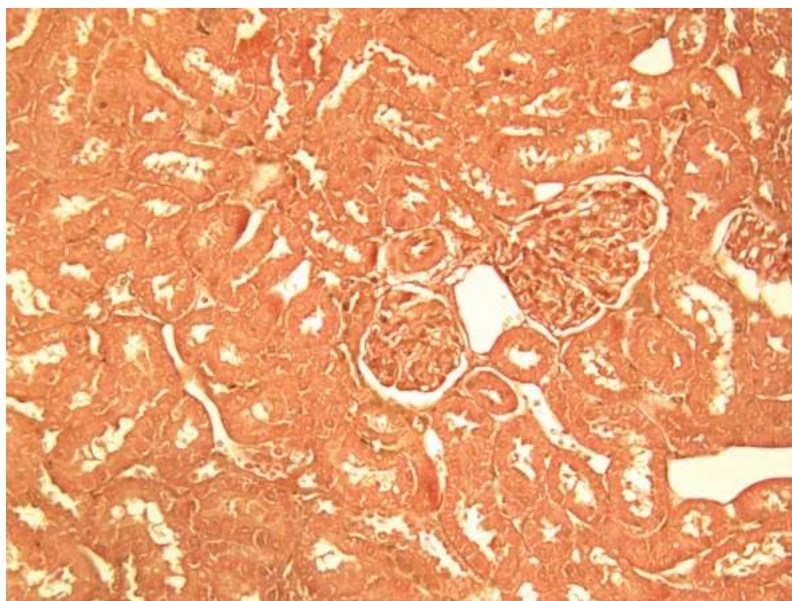
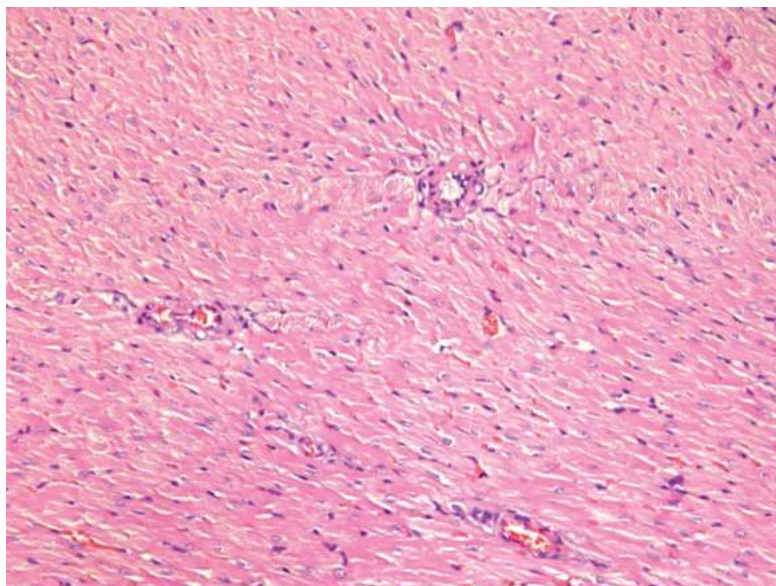


Рис. 10. Микроскопическая картина почки при введении Me-5. Окраска по Ван Гизону, ×200.

Fig. 10. Microscopic picture of the kidney with the introduction of Me-5. Van Gieson coloring, ×200.

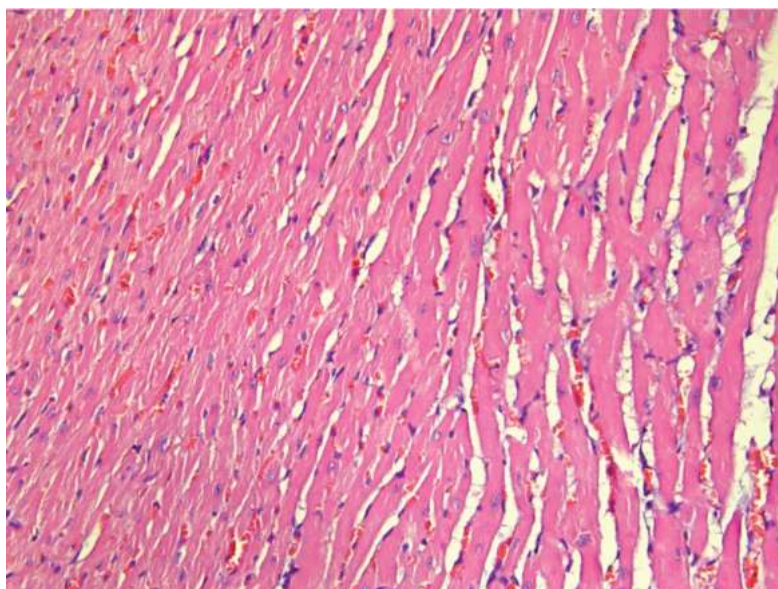
неплатиновых металлокомплексов оловоорганические соединения являются наиболее эффективными кандидатами в онкологии, благодаря широкому спектру противораковой активности при относительно минимальной токсичности по отношению к здоровым клеткам, лучшему выведению из организма и меньшему количеству нежелательных эффектов, чем у препаратов платины [13, 14].

Низкомолекулярные оловоорганические соединения (триметилоловохлорид) при субхроническом введении приводят к кардиотоксическим изменениям, что может быть связано с угнетением активности и снижением содержания  $Na^+ / K^+ -ATP$ азы, что в дальнейшем приводит к изменениям Bcl-2, Вах, каспазы-3 и расщепленной каспазы-3 в тканях желудочков мышей [15]. Патоморфологические изменения в печени при введе-



**Рис. 11.** Контрольная группа без лечения (миокард). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 11.** The control group without treatment (myocardium). Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .

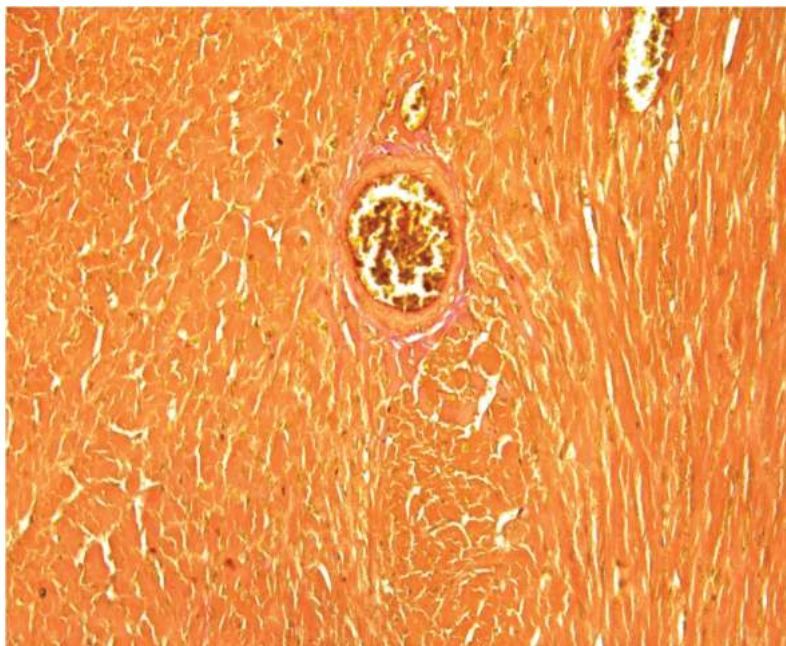


**Рис. 12.** Микроскопическая картина миокарда при введении Me-3. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 12.** Microscopic picture of the myocardium with the introduction of Me-3. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .

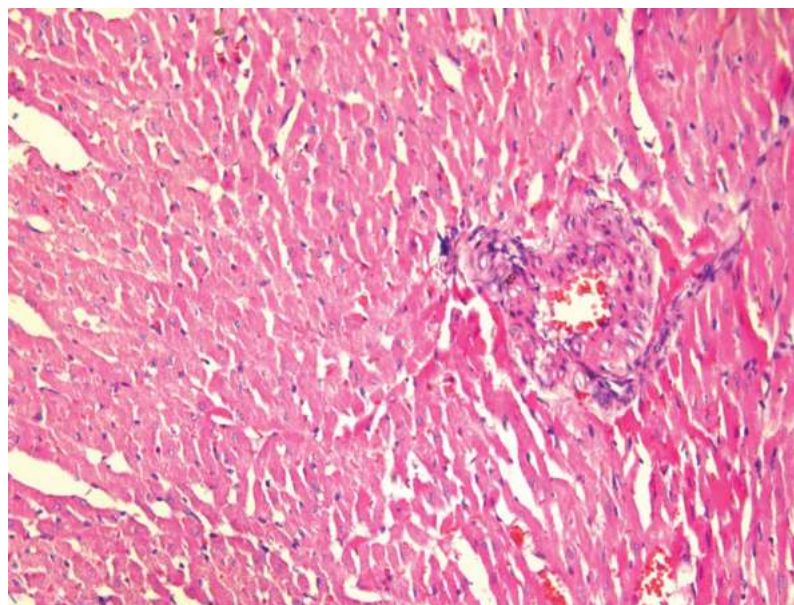
нии оловоорганических соединений можно охарактеризовать как хронический пролиферативный холангит с преобладающим повреждением и пролиферацией мел-

ких желчных протоков, а также вторичными портальными воспалительными клеточными инфильтратами и начинающимся портальным фиброзом [16, 17]. Воз-



**Рис. 13.** Микроскопическая картина миокарда при введении Me-3. Окраска по Ван Гизону,  $\times 200$ .

**Fig. 13.** Microscopic picture of the myocardium with the introduction of Me-3. Van Gieson coloring,  $\times 200$ .

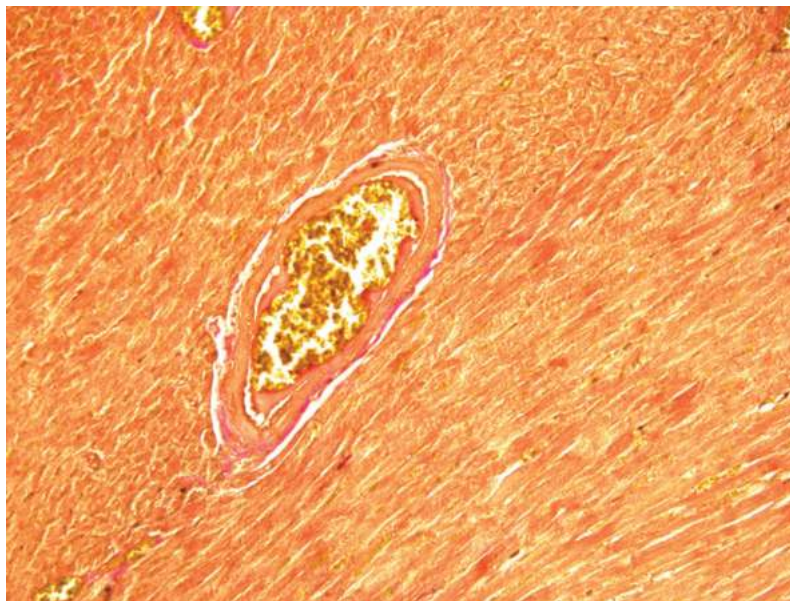


**Рис. 14.** Микроскопическая картина миокарда при введении Me-5.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 14.** Microscopic picture of the myocardium with the introduction of Me-5.

Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ .



**Рис. 15.** Микроскопическая картина миокарда при введении Me-5.

Окраска по Ван Гизону,  $\times 200$

**Fig. 15.** Microscopic picture of the myocardium with the introduction of Me-5.

Van Gieson coloring,  $\times 200$

Ткань/Тестируемое соединение	Контроль	Me-3	Me-5
Печень	$0,5 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,2$	$2,50 \pm 0,2^*$
Почки	$0,88 \pm 0,24$	$1,13 \pm 0,24$	$2,75 \pm 0,17^*$
Сердце	0	$1,5 \pm 0,2^*$	$2,13 \pm 0,32^*$

**Примечание.** \* – отмечены группы, в которых изменения показателя является статистически достоверным ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – marks the groups in which the change in the indicator is statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

действие трибутилолова вызывало увеличение показателей окислительного стресса, таких как экспрессия супероксиддисмутазы и каталазы, а также увеличение продукции малонового диальдегида. Наконец, воздействие ТБТ приводило к утолщению интимы-медиа аорты. В совокупности эти данные предполагают потенциальный сердечно-сосудистый токсикологический эффект после подострого воздействия на крыс-самцов [18].

При описании морфологических изменений во всех без исключения исследуемых образцах выявлены и оценивались отек и дистрофические изменения ткани.

В таблице приведены средние показатели суммарного коэффициента (Средняя арифметическая ( $M$ )  $\pm$  средняя ошибка средней арифметической ( $m$ ), в баллах), характеризующего отек и дистрофические изменения ткани (печень, почки, сердце).

В качестве протекторной лигандной группировки нами был использован антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, введение которого в молекулу низкомолекулярного оловоорганического соединения приводит к снижению неспецифического токсического воздействия соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом Me-3 и Me-5 при метронном режиме введения.

### Заключение

Анализ материала при традиционном гистологическом исследовании с применением гистохимических окрасок позволяет сделать вывод, что в метронном режиме воздействие тестируемых соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3 и Me-5) не имеет значительных необратимых морфологических изменений в жизненно важных па-

ренхиматозных органах и сердце, что обуславливает целесообразность дальнейшей разработки гибридных оловоорганических соединений в качестве химиотерапевтических агентов для паллиативной терапии злокачественных новообразований на моделях *in vivo*.

### Литература

#### (п.п. 2–5; 9; 10; 13–18 см. References)

1. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности паллиативной химиотерапии на современном этапе (обзор). *Colloquium-journal*. 2020; 12-2(64): 23-8. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11790>
6. Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М. и др. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина*. 2021; 17(2): 88-99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
7. 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): 30-4. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34>
8. 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-трет-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал*. 2021; 20(3): 73-7. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77>
11. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А. и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018; 5(2): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46>
12. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А. и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез*. 2017; 15(4): 49-55. <https://doi.org/10.25557/GM.2018.4.9749>

### References

1. Tilljashajhov M.N., Kamyshev S.V. Features of palliative chemotherapy at the present stage (review). *Colloquium-journal*. 2020; 12-2(64): 23-8. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11790> (in Russian)
2. Kweon S., Jeong Y.S., Chung S.W., Lee H., Lee H.K., Park S.J., et al. Metronomic dose-finding approach in oral chemotherapy by experimentally-driven integrative mathematical modeling. *Biomaterials*. 2022; 286: 121584. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121584>
3. Parveen S., Arjmand F., Tabassum S. Development and future prospects of selective organometallic compounds as anticancer drug candidates exhibiting novel modes of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 175: 269-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.062>
4. Devi J., Boora A., Rani M., Arora T. Recent advancements in organotin (IV) complexes as potent cytotoxic agents. *Anticancer Agents*

5. Attanzio A., Ippolito M., Girasolo M.A., Saiano F., Rotondo A., Rubino S., et al. Anti-cancer activity of di- and tri-organotin (IV) compounds with D-(+)-Galacturonic acid on human tumor cells. *J Inorg Biochem*. 2018; 188: 102-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.04.006>
6. Milaeva E.R., Dodoхова M.A., Shpakovskij D.B., Antonenko T.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., et al. Mechanisms of cytotoxic action of organotin compounds. *Biomeditsina*. 2021; 17(2): 88-99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99> (in Russian)
7. Dodoхова M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Suhorukova N.V., Gancgorn E.V., Alhusejn-Kuljaginova M.S., et al. Assessment of the pharmacotherapeutic potential of organotin compounds *in vivo*. *Biofarmaceuticheskiy zhurnal*. 2021; 13(3): 30-34. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34> (in Russian)
8. Dodoхова M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Trepel' V.G., Alhusejn-Kuljaginova M.S., et al. Investigation of acute oral toxicity of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 20(3): 73-7. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77> (in Russian)
9. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. (2021) Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology*. 2021 7(4): 81–8. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.7.71455>
10. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. (2022) 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* 8(1): 85–93. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.8.76363>
11. Kit O.I., Francijanc E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in skin melanoma on the background of chronic pain in female mice. *Translyatsionnaya meditsina*. 2018; 5(2): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46> (in Russian)
12. Kit O.I., Kotieva I.M., Francijanc E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., et al. Neurotransmitter systems of the brain of female mice in the dynamics of the growth of malignant melanoma reproduced against the background of chronic pain. *Patogenez*. 2017; 15(4): 49-55. <https://doi.org/10.25557/GM.2018.4.9749> (in Russian)
13. 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): 164-91. <https://doi.org/10.2174/1871520622666220520095549>
14. Stefanizzi V., Minutolo A., Valletta E., Carlini M., Cordero F.M., Ranzenigo A., et al. Biological evaluation of triorganotin derivatives as potential anticancer agents. *Molecules*. 2023; 28: 3856. <https://doi.org/10.3390/molecules28093856>
15. Liu Z., Tian Z., Lv J., Liu W., Ma Y., Hu M., et al. Mechanism in bradycardia induced by Trimethyltin chloride: Inhibition activity and expression of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and apoptosis in myocardia. *J Toxicol Sci*. 2020; 45(9): 549-58. <https://doi.org/10.2131/jts.45.549>
16. Lütt F., Ehlers L., Nizze H., Jaster R. Different characteristics of chronic dibutyltin dichloride-induced pancreatici-

- tis and cholangitis in mouse and rat. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020; 19(2): 169-74. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.10.007>
17. Mendes A.B.A., Motta N.A.V., Lima G.F., Autran L.J., Brazão S.C., Magliano D.C. et al. Evaluation of the effects produced by sub-acute tributyltin administration on vascular reactivity of male wistar rats. *Toxicology.* 2022; 15; 465: 153067. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153067>
18. He S., Li P., Li Z.-H. Review on endocrine disrupting toxicity of triphenyltin from the perspective of species evolution: Aquatic, amphibious and mammalian. *Chemosphere.* <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128711>

**Сведения об авторах:**

**Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна**, ассистент каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru;

**Додохова Маргарита Авдеевна**, доктор мед. наук, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: dodohova@mail.ru;

**Воронова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, гл. врач ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», 9043401873@mail.ru;

**Котиева Елизавета Михайловна**, студент, лаборант, ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: elizaveta.kotieva@mail.ru;

**Котиева Виолетта Михайловна**, студент, лаборант, ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: kotieva.violetta@mail.ru;

**Васильев Игорь Вячеславович**, студент, лаборант, ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: ivkovih2003@gmail.ru;

**Климова Лариса Юрьевна**, ст. лаборант, ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: Klimowa.lara2013@yandex.ru;

**Гуляи Марина Владимировна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, e-mail: 25marinablik@mail.ru;

**Шпаковский Дмитрий Борисович**, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. биоэлементоорганической химии каф. медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», химический факультет, e-mail: dmshpak@mail.ru;

**Милаева Елена Рудольфовна**, доктор хим. наук, проф., зав. каф. медицинской химии и тонкого органического синтеза ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», химический факультет, e-mail: helenamilaeva@mail.ru;

**Котиева Инга Мовлиевна**, доктор мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kukulik70@mail.ru