

Оригинальный синтетический монофенольный антиоксидант комбинированного действия угнетает рост опухоли *in vivo*

Е.Б. Меньщикова¹, М.В. Храпова¹, П.М. Кожин¹, А.В. Чечушков¹, Е.С. Петрова¹,
А.Е. Серых¹, Л.П. Ромах¹, Н.В. Кандалинцева²

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный педагогический университет

630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Активированные кислородные метаболиты и антиоксиданты, так же как Аи редокс-чувствительный сигнальный Nrf2-зависимый путь, играют двойственную роль в формировании, росте и прогрессировании злокачественных новообразований. Целью настоящей работы послужило исследование способности оригинального синтетического монофенольного антиоксиданта комбинированного действия влиять на рост опухоли *in vivo* и на негативные эффекты применения цитостатика. **Материал и методы.** В качестве экспериментальной модели злокачественного роста использована карцинома легких Льюис (LLC). Исследование выполнено на 120 самках мышей линии C57Bl/6, которые были разделены на 12 групп; животных еженедельно взвешивали. Мыши соответствующих групп на протяжении всего эксперимента получали внутривенно раствор оригинального монофенола 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфата натрия (ТС-13) (100 мг/кг массы тела), взвесью *трет*-бутилгидрохинона (tBHQ) либо растворителя (0,9%-й раствор NaCl). Через 28 дней после начала назначения ТС-13 и tBHQ мышам внутримышечно имплантировали взвесь клеток LLC в дозе 2×10^5 клеток/мышь, на 7-й и 14-й день развития опухоли двукратно внутривенно вводили раствор доксорубина в кумулятивной дозе 8 мг/кг массы тела (4/5 LD₁₀). На 35-й день развития опухоли животных выводили из эксперимента, извлекали опухоль, взвешивали и определяли линейные размеры, вычисляли массовый коэффициент и объем опухоли. Также оценивали массовый коэффициент селезенки. **Результаты и их обсуждение.** На 7-й и 14-й день опухолевого роста масса тела животных, получавших ТС-13 и tBHQ, была статистически значимо больше, чем у остальных опухоленосителей. Назначение мышам ТС-13 так же эффективно, как и введение доксорубина, угнетало рост опухоли, при комбинированном применении – более выраженно; tBHQ не оказывал самостоятельного ингибирующего действия, в комбинации с цитостатиком не усиливал его эффект. Доксорубин существенно снижал массовый коэффициент селезенки, ТС-13 и tBHQ статистически значимо уменьшали эффект цитостатика. Монаотерапия доксорубином сопровождалась выпадением шерстяного покрова дорсальной поверхности (8 животных из 10), при совместном назначении цитостатика с ТС-13 и tBHQ алопеции не наблюдалось. **Заключение.** Монофенол ТС-13, прямой антиоксидант и индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE, по выраженности противоопухолевого действия сопоставим с доксорубином. Назначение ТС-13 позволяет существенно уменьшать негативные проявления, связанные со злокачественным ростом, и побочные эффекты химиотерапии, такие как кахексия, спленотоксичность, алопеция.

Ключевые слова: карцинома легких Льюис, окислительный стресс, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, доксорубин, побочное действие цитостатиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования: Меньщикова Е.Б., Храпова М.В., Кожин П.М., Чечушков А.В., Петрова Е.С., Серых А.Е., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В. Оригинальный синтетический монофенольный антиоксидант комбинированного действия угнетает рост опухоли *in vivo*. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20240612

Original synthetic monophenolic antioxidant with combined effect inhibits tumor growth *in vivo*

E.B. Menshchikova¹, M.V. Khrapova¹, P.M. Kozhin¹, A.V. Chechushkov¹, E.S. Petrova¹, A.E. Serykh¹, L.P. Romakh¹, N.V. Kandalintseva²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28

Abstract

Reactive oxygen metabolites and antioxidants, as well as the redox-sensitive signaling Nrf2-dependent pathway, play a dual role in the formation, growth and progression of malignant neoplasms. The aim of the study was to investigate the ability of the original synthetic monophenolic antioxidant of combined action to influence tumor growth *in vivo* and the side effects of cytostatic use. **Material and methods.** Lewis lung carcinoma (LLC) was used as an experimental model of malignant growth. The study was performed on 120 female C57Bl/6 mice, which were divided into 12 groups; the animals were weighed weekly. Mice of the corresponding groups received intragastrically a solution of sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propylthiosulfonate (TS-13) (100 mg/kg body weight), a suspension of *tert*-butylhydroquinone (tBHQ) or a solvent (0.9% NaCl solution) throughout the experiment. 28 days after the start of TS-13 and tBHQ administration, mice were implanted intramuscularly with a suspension of LLC cells at a dose of 2×10^5 cells/mouse; on the 7th and 14th days of tumor development, a solution of doxorubicin was administered intraperitoneally twice at a cumulative dose of 8 mg/kg body weight (4/5 LD₁₀). On the 35th day of tumor growth, the animals were removed from the experiment, the tumor was extracted, weighed and its linear dimensions were determined; the tumor mass coefficient and volume were calculated, respectively. The spleen mass coefficient was also estimated. **Results and discussion.** On the 7th and 14th days of tumor growth, the body weight of animals receiving TS-13 and tBHQ was statistically significantly greater than that of other tumor carriers. Administration of TS-13 to mice inhibited tumor growth as effectively as doxorubicin, and more significantly when used in combination; tBHQ did not exert an independent inhibitory effect, and did not enhance its effect in combination with the cytostatic. Doxorubicin significantly reduced the spleen mass coefficient, while TS-13 and tBHQ statistically significantly reduced the effect of the cytostatic. Monotherapy with doxorubicin was accompanied by hair loss on the dorsal surface (8 animals out of 10), while no alopecia was observed with the combined administration of the cytostatic with TS-13 and tBHQ. **Conclusions.** Monophenol TS-13, a direct antioxidant and inducer of the Keap1/Nrf2/ARE system, is comparable to doxorubicin in terms of its antitumor effect. The use of TS-13 allows to significantly reduce the negative manifestations associated with malignant growth and the side effects of chemotherapy, such as cachexia, splenotoxicity, and alopecia.

Key words: Lewis lung carcinoma, oxidative stress, Keap1/Nrf2/ARE signaling system, doxorubicin, side effects of cytostatics.

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

Acknowledgments. The work was carried out using the equipment of the Center for Collective Use "Modern Optical Systems" and "Proteomic Analysis", supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation: Menshchikova E.B., Khrapova M.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Petrova E.S., Serykh A.E., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Original synthetic monophenolic antioxidant with combined effect inhibits tumor growth *in vivo*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20240612

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) ВОЗ, в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 19 976 499 новых случаев рака и 9 743 832 случая смерти от злокачественных новообразований [1]. В России, по данным

Росстата, их было соответственно 1593,8 тыс. (всего – 7616,5 тыс.) и 276,9 тыс. [2]. В структуре смертности рак неуклонно занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний; с увеличением продолжительности жизни возрастает и риск развития связанных со старением патологий, в том числе злокачественных новообразова-

ний [3]. Несомненно актуальность поиска средств борьбы с данным тяжелым и высоколетальным видом патологий, его предотвращения, а также способов смягчения побочных эффектов применяемых в настоящее время терапевтических препаратов и воздействий.

Не вызывает сомнения тот факт, что в патогенез опухолевого роста вовлечены активированные кислородные метаболиты (АКМ) и нарушения редокс-баланса, в том числе приводящие к развитию окислительного стресса. Особую роль в механизмах перерождения клеток в раковые и дальнейшего развития новообразования играют редокс-чувствительные сигнальные системы организма, центральное место среди которых принадлежит Nrf2-зависимому пути (Keap1/Nrf2/ARE) [4]. Так, в БД Medline по поисковому запросу («reactive oxygen species» OR «reactive nitrogen species» OR «oxidative stress») AND (cancer OR tumor) найдено 109 099 статей, по запросу Nrf2 AND (cancer OR tumor) – 10305.

При этом как АКМ, так и антиоксиданты прямого и непрямого действия играют двойственную роль. АКМ могут способствовать инициации и развитию опухоли, стимулируя пролиферацию, инвазию и прогрессию раковых клеток, вызывая геномную нестабильность и эпигенетические изменения, а также активируя антиоксидантную защиту в целях самозащиты [5, 6]. В то же время многие противоопухолевые средства используют деструктивную функцию АКМ, способствующих некрозу или различным видам запрограммированной гибели перерожденных клеток (аутофагия, апоптоз, ферроптоз, некроптоз, дисульфидптоз, пироптоз, пароптоз и др.) [7, 8]. Аналогичным образом Nrf2-зависимый путь играет роль обоюдоострого меча [9]: с одной стороны, его активация защищает клетки от перерождения, в том числе ингибируя индуцированный воспалением канцерогенез, с другой стороны, уже сформировавшаяся опухоль использует систему Keap1/Nrf2/ARE в собственных интересах; так, сверхэкспрессия ее компонентов при раке, как правило, сопряжена с неблагоприятным прогнозом [10].

Целью настоящей работы послужило исследование способности оригинального синтетического монофенольного антиоксиданта комбинированного действия влиять на рост опухоли *in vivo* и на негативные эффекты применения цитостатика.

Материал и методы

Водорастворимый серосодержащий фенол 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) синтезирован в НИИ химии антиоксидантов (г. Новосибирск),

как описано ранее [11], в качестве препарата сравнения использовали антиоксидант и прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE *трет*-бутилгидрохинон (tBHQ) (Sigma-Aldrich, США). Применялся противоопухолевый препарат сравнения доксорубин (Dox) (Pfizer, США) для внутривенного, внутривульварного и внутриартериального введения. В качестве экспериментальной модели злокачественного роста использована карцинома легких Льюис (LLC) [12], штаммы опухолевых клеток получены из банка клеточных культур НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

Исследование выполнено на 120 самках мышей линии C57Bl/6 в возрасте двух месяцев с массой тела 21–23 г, полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для научных целей (Страсбург, 1986), в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, при свободном доступе к пище и воде и нормальном световом режиме. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 67 от 06.11.2024). Мыши были разделены равномерно по массе тела на 12 групп по 10 голов в каждой, дизайн эксперимента представлен на рис. 1. Животные соответствующих групп на протяжении всего эксперимента получали внутрижелудочно по 0,1 мл раствора ТС-13 (100 мг/кг массы тела), взвесь tBHQ либо растворителя (0,9%-й раствор NaCl). Через 28 дней после начала назначения ТС-13 и tBHQ мышам внутримышечно в верхнюю треть левого бедра имплантировали взвесь клеток LLC в 0,1 мл 0,9%-го раствора NaCl в дозе 2×10^5 клеток/мышь (нулевой день развития опухоли), на 7-й и 14-й день развития опухоли двукратно внутрибрюшинно вводили раствор Dox в дозе 4 мг/кг массы тела (4/5 LD₁₀; кумулятивная доза 8 мг/кг).

На 35-й день развития опухоли животных выводили из эксперимента, извлекали опухоль, взвешивали ее на аналитических весах и определяли линейные размеры в двух взаимно перпендикулярных направлениях. Вычисляли массовый коэффициент опухоли по формуле

$$\text{МКО} = \frac{M_{\text{л}} - M_{\text{п}}}{M_{\text{т}}} \times 100 \%,$$

где $M_{\text{л}}$ и $M_{\text{п}}$ – масса левого и правого бедра соответственно; $M_{\text{т}}$ – масса тела. Объем опухоли определяли по формуле

$$V = 0,5 \times a \times b^2,$$

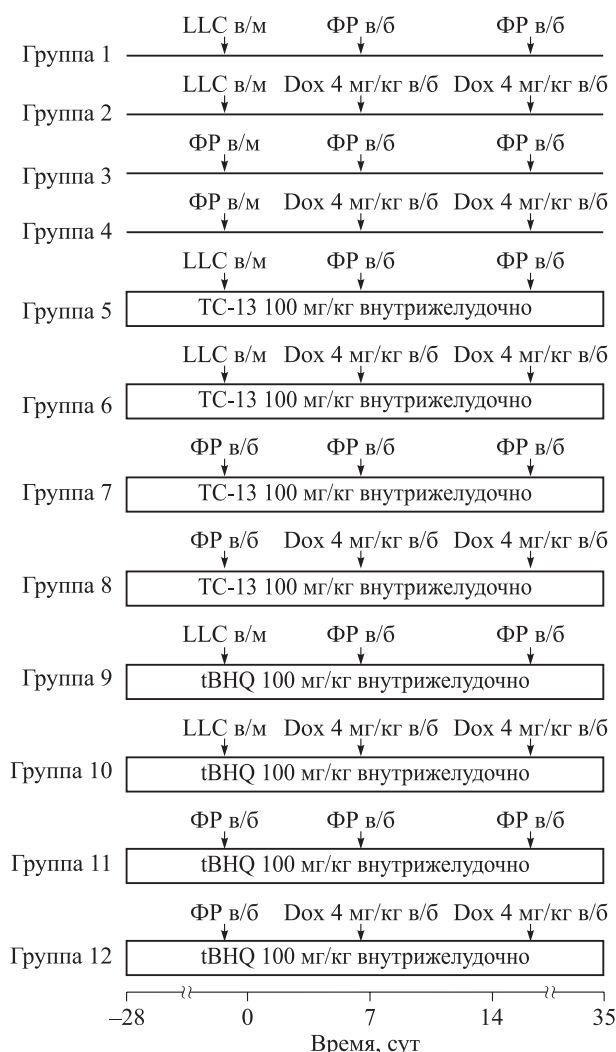


Рис. 1. Распределение мышей по группам и дизайн эксперимента

Fig. 1. Distribution of mice into groups and experimental design

где a – больший линейный размер опухоли; b – меньший линейный размер опухоли [12].

Торможение роста опухоли (ТРО, %) вычисляли по формулам:

$$ТРО_M = \frac{M_k - M_o}{M_k} \times 100\%,$$

$$ТРО_V = \frac{V_k - V_o}{V_k} \times 100\%,$$

где M_k и M_o – среднее арифметическое массы опухоли в группах контроля и опыта соответственно; V_k и V_o – среднее арифметическое объема опухоли.

Кроме того, извлекали селезенку, взвешивали ее на аналитических весах и вычисляли массовый коэффициент (МКС, % от массы тела).

На предварительном этапе статистического анализа данные оценивали на нормальность

распределения по критерию Шапиро – Уилка. Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы и межквартильных интервалов ($Me [Q1; Q3]$), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Поскольку после индукции опухолевого роста масса тела животных существенно варьировала, а группы, получавшие и не получавшие доксорубицин, значимо не различались, они были объединены попарно, и значения нормированы на массу тела мышей соответствующих групп, которым клетки LLC не инокулировали. На 7-й день опухолевого роста масса тела животных групп 1 и 2 статистически значимо уменьшалась, оставаясь неизменной у мышей, получавших TC-13 и tBHQ (рис. 2). На 14-й день показатель восстанавливал-

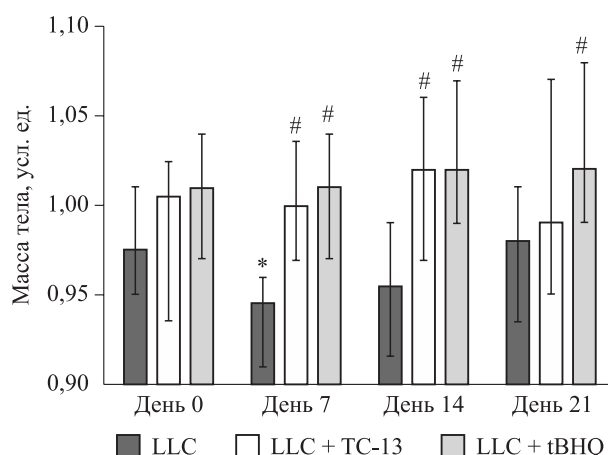


Рис. 2. Изменение массы тела мышей в первые три недели после имплантации опухолевых клеток; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей животных: * – без инокуляции клеток LLC, # – после инокуляции клеток LLC

Fig. 2. Changes in body weight of mice in the first 3 weeks after implantation of tumor cells; statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding indicators of animals are indicated: * – without inoculation of LLC cells, # – after inoculation of LLC cells

ся, но продолжал оставаться достоверно меньшим по сравнению со значением групп 5 и 6, 9 и 10. В дальнейшем группы выравнивались (за исключением 21-го дня) (данные не представлены).

Превентивное и последовательное назначение мышам ТС-13 существенно влияло на рост опухоли, эффект был сравним с действием цитостатика (рис. 3). Более того, при совместном назначении ТС-13 потенцировал противоопухолевую активность доксорубина (см. рис. 3, б). tBNQ не оказывал самостоятельного ингибирующего действия, в комбинации с цитостатиком не усиливал его эффект.

У животных, которым не имплантировали клетки LLC, тестируемые соединения разнонаправленно влияли на массовый коэффициент селезенки (рис. 4). Так, если доксорубин существенно снижал его величину, то ТС-13 не только

не влиял на нее, но и статистически значимо уменьшал эффект цитостатика. Неожиданным угнетающим действием обладал tBNQ при изолированном назначении, однако его совместное применение с доксорубином снижало эффект последнего. Среди мышей, у которых индуцировали опухолевый рост, статистически значимых различий между группами не выявлено, однако у всех, за исключением группы 1, массовый коэффициент селезенки был меньше, чем в контрольной группе 3. При этом обнаружено, что массовый коэффициент селезенки коррелировал как с объемом ($r = 0,4444$; $p = 0,0009$), так и с массовым коэффициентом опухоли ($r = 0,3377$; $p = 0,0165$).

Нами обнаружен интересный феномен: монотерапия доксорубином закономерно сопровождалась выпадением шерстяного покро-

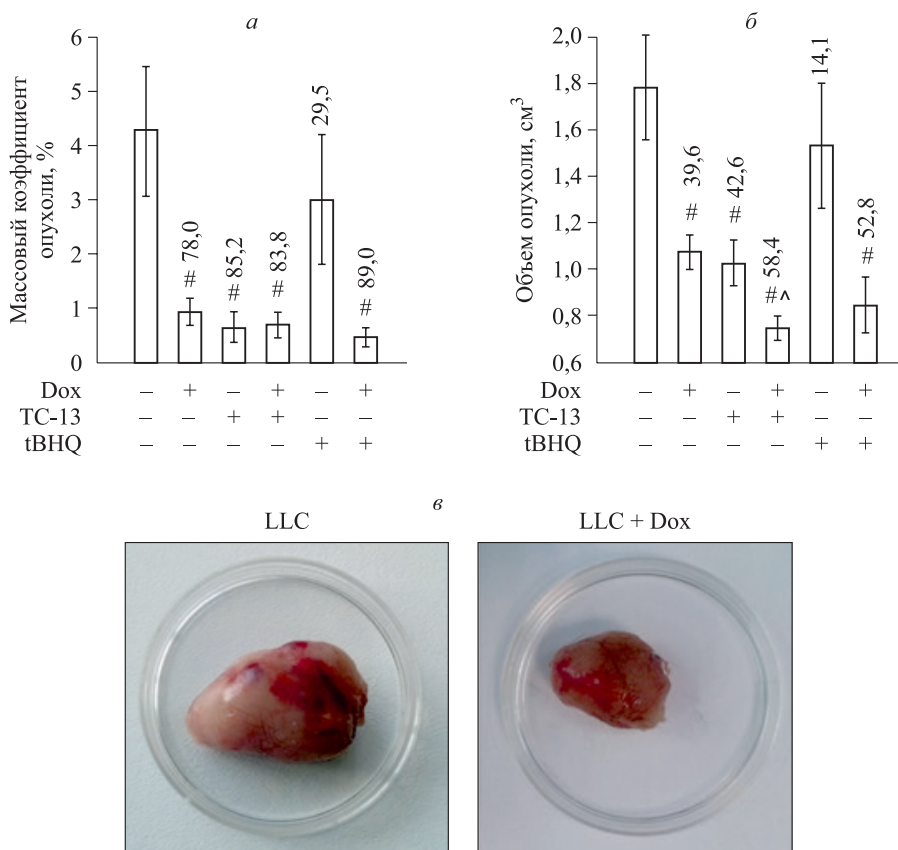


Рис. 3. Массовый коэффициент (а), объем (б) и внешний вид (в) опухоли на 35-й день после инокуляции клеток LLC; цифрами представлена величина ТРО; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей животных: # – после инокуляции клеток LLC, ^ – получавших Dox

Fig. 3. Mass coefficient (a), volume (б) and appearance of the tumor (в) on the 35th day after inoculation of LLC cells; the numbers represent the coefficient of tumor growth inhibition value; statistically significant ($p < 0,05$) differences from the values of the corresponding parameters of animals are indicated: # – after inoculation of LLC cells, ^ – receiving doxorubicin

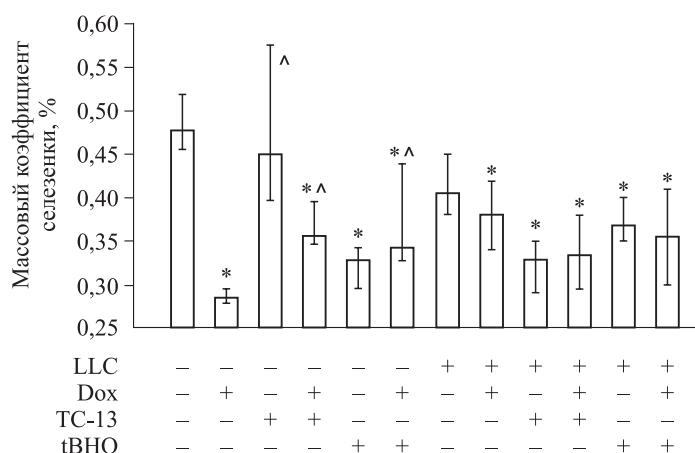


Рис. 4. Массовый коэффициент селезенки на 35-й день после инокуляции клеток LLC; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей животных: * – без инокуляции клеток LLC, ^ – получавших Dox

Fig. 4. Spleen mass coefficient on the 35th day after LLC cell inoculation; statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding parameters of animals are indicated: * – without LLC cell inoculation, ^ – receiving doxorubicin

ва дорсальной поверхности (8 животных из 10), площадь проплешин (измеренная по формуле

$$S = \frac{\pi \times a \times b}{4},$$

где a – больший линейный размер; b – меньший линейный размер) составила $311,52 \pm 35,28$ мм² (рис. 5, а). Ни у одной мыши, получавшей доксорубин совместно с ТС-13, залысин не наблюдалось (рис. 5, б). Совместное назначение цитостатика и tBHQ также отменяло индуцированное доксорубином выпадение волос, хотя небольшие участки алопеции все же отмечались (у 2 мышей из 10) (рис. 5, в).

Обсуждение

Как сказано выше, АКМ, антиоксиданты (прямые и действующие опосредованно, в том числе через индукцию редокс-чувствительных сигнальных путей), обладают дуалистичностью, что обусловлено самой природой окислительно-восстановительных реакций. Это проявляется и феноменом гормезиса, и неоднозначностью эффекта назначения антиоксидантов при различных патологических состояниях и заболеваниях. В полной мере сказанное относится к рассмотрению механизмов участия АКМ в опухолевом ро-

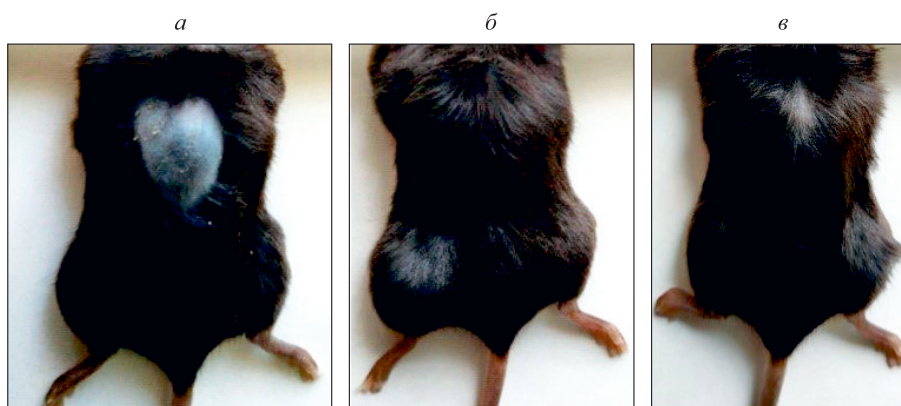


Рис. 5. Внешний вид волосяного покрова дорсальной поверхности животных на 35-й день после инокуляции клеток LLC и доксорубина (а), получавших также ТС-13 (б) и tBHQ (в)

Fig. 5. Appearance of the dorsal hair coat of animals on the 35th day after inoculation with LLC cells and doxorubicin (а), also treated with TS-13 (б) and tBHQ (в)

сте на разных этапах, при разных типах опухолей, разных схемах лечения, к возможности назначения антиоксидантов при злокачественных новообразованиях; в данном вопросе как никогда важна осторожность. Например, показано, что ТС-13 в субтерапевтических дозах (до 60 мг/кг массы тела) не повышал продолжительность жизни мышей линии BDF₁ на модели лимфолейкоза P-388, однако при комбинировании с цисплатином, циклофосфаном и доксорубицином как усиливал, так и снижал химиотерапевтическую активность цитостатиков [13, 14]; в работе, выполненной на лекарственно-устойчивых штаммах лейкоза P388 мышей, делается вывод, что совместное применение ТС-13 и донора NO с цитостатиками должно осуществляться с учетом редокс-статуса опухолей [15]. Прорабатываются вопросы целесообразности использования как индукторов [6], так и ингибиторов системы Keap1/Nrf2/ARE [16].

В настоящем исследовании показано, что превентивное и последовательное назначение монофенола ТС-13, обладающего не только непосредственной антиоксидантной активностью [17], но и способного увеличивать активность Nrf2-зависимого сигнального пути [18], оказывает выраженный защитный эффект при моделировании роста солидной опухоли у мышей C57Bl/6, сопоставимый с действием известного цитостатика доксорубицина (см. рис. 3, а) и даже превосходящий его (см. рис. 3, б). Прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE tBHQ, вводимый внутрижелудочно в аналогичном режиме, не проявлял противоопухолевого эффекта, в комбинации с доксорубицином не усиливал его действие (см. рис. 3).

Цитостатики, в том числе доксорубицин как моноагент и в различных комбинациях, являются средством первой линии при лечении злокачественных новообразований, в то же время обладая широким спектром побочных эффектов, в том числе на иммунную систему. Селезенка, как крупнейший вторичный орган иммунной системы в организме, участвует в регуляции опухолевого роста на всех его этапах [19]. Спленэктомия увеличивает риск развития солидных опухолей, в том числе поражающих легкие, толстую кишку, поджелудочную железу, печень, простату [20], а органотоксичность химиотерапии затрагивает и селезенку, усугубляя тромбоцитопению и снижая терапевтический потенциал цитостатиков. Показано, что назначение доксорубицина самкам мышей BALB/c приводит к значительной атрофии селезенки вследствие активации воспаления, фиброзного ремоделирования, апоптоза и подавления антиоксидантной защиты [21], самцам крыс Sprague Dawley – к уменьшению массового коэффициента органа и развитию отека, процессов

деструкции и дегенерации, признаков окислительного стресса, при этом пероральное введение аскорбиновой кислоты нивелирует данные негативные эффекты [22]; иммуносупрессивное действие циклофосамида проявляется, в частности, уменьшением массового коэффициента селезенки у самцов мышей C57BL/6J [23, 24] и гистопатологическими изменениями, а также нарушением редокс-баланса в тканях органа [24]. В нашем исследовании доксорубицин существенно снижал массовый коэффициент селезенки, в то время как ТС-13 не только не влиял на величину показателя, но и существенно уменьшал эффект цитостатика при совместном назначении. Будучи применен в качестве моноагента, tBHQ уменьшал массовый коэффициент селезенки, однако снижал угнетающее действие доксорубицина (см. рис. 4).

Еще одно осложнение химиотерапии, не столь опасное с точки зрения патофизиологии, но которое может вызывать у пациентов значительный психологический дискомфорт и снижение качества жизни, – это выпадение волос. Алопеция в той или иной степени (от 50 до 100 % волосяного покрова) затрагивает, в зависимости от вида злокачественного новообразования и схемы лечения, до 96 % пациентов [25, 26], и вследствие возникающего эмоционального дистресса до 14 % больных отказываются от лечения [27], даже понимая, что оно необходимо для спасения их жизни. В этой связи многообещающим выглядит обнаруженный нами факт отмены при назначении ТС-13 индуцированного доксорубицином выпадения волос на дорсальной поверхности мышей-опухоленосителей (см. рис. 5), который требует дальнейшего изучения. Также показано, что введение обоих стимуляторов Nrf2-зависимого пути способствовало уменьшению потери веса животными-опухоленосителями (см. рис. 2). Кахексия, возникающая главным образом в результате выраженного уменьшения скелетной мускулатуры, встречается у 80 % больных раком и напрямую способствует 30 % связанных с ним летальных исходов [28]; существенную роль в атрофии поперечно-полосатых мышц, состоящих преимущественно из гликолитических волокон, играет окислительный стресс [29] и нарушение Nrf2-сигналикации [30]. Показана способность индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE уменьшать потерю мышечной массы *in vivo* [31] и *in vitro* [30], однако вопросы механизмов протективного эффекта далеки от окончательного разрешения.

Заключение

Монофенол ТС-13, прямой антиоксидант и индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE, по выражен-

ности противоопухолевого действия сопоставим с доксорубицином. Назначение ТС-13 позволяет существенно уменьшать негативные проявления, связанные со злокачественным ростом, и побочные эффекты химиотерапии, такие как кахексия, спленотоксичность, алопеция.

Список литературы / References

1. Global cancer observatory. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Здравоохранение в России. 2023. Стат. сб. Росстат. М., 2023. 179 с.
3. Healthcare in Russia. 2023. Statistical collection Rosstat. Moscow, 2023. 179 p. [In Russian].
4. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шкурूपий В.А. Старение и воспаление. *Успехи соврем. биол.* 2010;130(1):20–37.
5. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Shkurupiy V.A. Aging and inflammation. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2010;130(1):20–37. [In Russian].
6. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):11–26. doi: 10.15372/SSMJ20190202
7. Zenkov N.K., Kozhin P.M., Vcherachnyaya A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Features of redox regulation in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(2):11–26. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190202
8. Shrestha J., Limbu K.R., Chhetri R.B., Paudel K.R., Hansbro P.M., Oh Y.S., Baek D.J., Ki S.H., Park E.Y. Antioxidant genes in cancer and metabolic diseases: Focusing on Nrf2, sestrin, and heme oxygenase 1. *Int. J. Biol. Sci.* 2024;20(12):4888–4907. doi: 10.7150/ijbs.98846
9. Wang R., Liang L., Matsumoto M., Iwata K., Umemura A., He F. Reactive oxygen species and NRF2 signaling, friends or foes in cancer? *Biomolecules*. 2023;13(2):353. doi: 10.3390/biom13020353
10. Wei S., Han C., Mo S., Huang H., Luo X. Advancements in programmed cell death research in anti-tumor therapy: a comprehensive overview. *Apoptosis*. 2024: Online ahead of print. doi: 10.1007/s10495-024-02038-0
11. Chang L.C., Chiang S.K., Chen S.E., Hung M.C. Exploring paraptosis as a therapeutic approach in cancer treatment. *J. Biomed. Sci.* 2024;31(1):101. doi: 10.1186/s12929-024-01089-4
12. Wu S., Lu H., Bai Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med.* 2019;8(5):2252–2267. doi: 10.1002/cam4.2101
13. Chen F., Xiao M., Hu S., Wang M. Keap1-Nrf2 pathway: a key mechanism in the occurrence and development of cancer. *Front. Oncol.* 2024;14:1381467. doi: 10.3389/fonc.2024.1381467
14. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Олейник А.С., Просенко А.Е., Гусаченко О.Н., Шкляева О.А., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений. *Биохимия*. 2007;72(6):790–798.
15. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyayeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007;72(6): 644–651.
16. Onishi H., Fukasawa A., Miatmoko A., Kawano K., Ikeuchi-Takahashi Y., Hattori Y. Preparation of chondroitin sulfate-adipic acid dihydrazide-doxorubicin conjugate and its antitumor characteristics against LLC cells. *J. Drug Target.* 2017;25(8):747–753. doi: 10.1080/1061186X.2017.1327593
17. Богатыренко Т.Н., Кандалинцева Н.В., Сашенкова Т.Е., Мищенко Д.В. Серосодержащие фенольные антиоксиданты в повышении противоопухолевой эффективности циклофосфана и его комбинации с донором оксида азота. *Изв. АН. Сер. хим.* 2018;(4):700–704.
18. Bogatyrenko T.N., Kandalintseva N.V., Sashenkova T.E., Mishchenko D.V. Sulfur-containing phenolic antioxidants increasing antitumor efficiency of cyclophosphamide and its combination with nitric oxide donor. *Russ. Chem. Bull.* 2018;67(4):700–704.
19. Богатыренко Т.Н., Кандалинцева Н.В., Сашенкова Т.Е., Аллаярова У.Ю., Мищенко Д.В. Гидрофильный серосодержащий антиоксидант 3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия как модулятор активности противоопухолевых цитостатиков и их комбинаций с донором NO. *Изв. АН. Сер. хим.* 2022;71(3):517–523.
20. Bogatyrenko T.N., Kandalintseva N.V., Sashenkova T.E., Allayarova U.Yu., Mishchenko D.V. Hydrophilic sulfur-containing antioxidant sodium 3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propylthiosulfate as a modulator of the activity of antitumor cytostatics and their combinations with a NO donor. *Russ. Chem. Bull.* 2022;71(3):517–523. doi: 10.1007/s11172-022-3442-1
21. Раевская Т.А., Солдатова Ю.В., Гончарова С.А., Файнгольд И.И. Редокс-активные соединения в терапии лекарственно-устойчивых штаммов лейкоза P388 мышей. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2024;177(2):240–245. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-2-240-245
22. Raevskaya T.A., Soldatova Yu.V., Goncharova S.A., Faingold I.I. Redox-active compounds in the

therapy of drug-resistant murine leukemia P388 strains. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;177:266–270. doi: 10.1007/s10517-024-06170-4

16. Lv B., Xing S., Wang Z., Zhang A., Wang Q., Bian Y., Pei Y., Sun H., Chen Y. NRF2 inhibitors: Recent progress, future design and therapeutic potential. *Eur. J. Med. Chem.* 2024;279:116822. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116822

17. 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. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(1):22–31. doi: 10.15372/SSMJ20180104

Gainutdinov 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 antioxidant activity of structurally related synthetic monophenols and their toxicity in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180104

18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Павлов В.С., Ромаха Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Кандалинцева Н.В. Влияние новых водорастворимых фенольных антиоксидантов на активность Nrf2-подконтрольных ферментов, систему глутатиона и транслокацию Nrf2 в ядро. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):58–69. doi: 10.15372/SSMJ20200606

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Pavlov V.S., Romakh L.P., Khrapova M.V., Serykh A.E., Kandalintseva N.V. Effect of new water-soluble phenolic antioxidants on the activity of Nrf2-driven enzymes, glutathione system, and Nrf2 translocation into the nucleus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):58–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200606

19. Omatsu M., Nakanishi Y., Iwane K., Aoyama N., Duran A., Muta Y., Martinez-Ordonez A., Han Q., Agatsuma N., Mizukoshi K., ... Seno H. TH-BS1-producing tumor-infiltrating monocyte-like cells contribute to immunosuppression and metastasis in colorectal cancer. *Nat. Commun.* 2023;14(1):5534. doi: 10.1038/s41467-023-41095-y

20. Kristinsson S.Y., Gridley G., Hoover R.N., Check D., Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014;99(2):392–398. doi: 10.3324/haematol.2013.092460

21. Xue J., Ye B., Sun M. Possible pathogenic mechanisms for doxorubicin-induced splenic atrophy

in a human breast cancer xenograft mouse model. *J. Appl. Toxicol.* 2024;44(10):1606–1615. doi: 10.1002/jat.4666

22. Gezer A., Ozkaraca M., Karadag Sari E., Bedir G., Aydin P., Asker H., El-Aty A.A. Ascorbic acid mitigates doxorubicin-induced spleen injury in rats: Histopathological and immunohistochemical insights. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2024;37(3):591–599.

23. Song D., Heo J.W., Kim J.S., Jung J., Jang H.H., Hwang I.G., Shim C.K., Ham J.S., Park S.Y., Lee S.H. Anti-obesity and immunomodulatory effects of *Allium hookeri* leaves cultivated with artificial light of different intensities on immune-depressed obese mice. *Biomed. Pharmacother.* 2024;179:117393. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117393

24. Mughal K.S., Ikram M., Uddin Z., Rashid A., Rashid U., Khan M., Zehra N., Mughal U.S., Shah N., Amirzada I. Syringic acid improves cyclophosphamide-induced immunosuppression in a mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2024;734:150777. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150777

25. Untch M., Mobus V., Kuhn W., Muck B.R., Thomssen C., Bauerfeind I., Harbeck N., Werner C., Lebeau A., Schneeweiss A., ... Konecny G.E. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(18):2938–2945. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3133

26. Aiba T., Kono Y., Etoh T., Kawano Y., Oshima Y., Inomata M. Efficacy of cooling therapy and alpha-lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model. *Cancer Sci.* 2023;114(3):1007–1014. doi: 10.1111/cas.15639

27. Perez A.M., Haberland N.I., Miteva M., Wikramanayake T.C. Chemotherapy-induced alopecia by docetaxel: Prevalence, treatment and prevention. *Curr. Oncol.* 2024;31(9):5709–5721. doi: 10.3390/curroncol31090423

28. Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012;16(2):153–166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011

29. Yamada M., Warabi E., Oishi H., Lira V.A., Okutsu M. Muscle p62 stimulates the expression of antioxidant proteins alleviating cancer cachexia. *FASEB J.* 2023;37(9):e23156. doi: 10.1096/fj.202300349R

30. Li W., Trieu J., Blazej R., Parker B.L., Murphy K.T., Swiderski K., Lynch G.S. Sulforaphane attenuates cancer cell-induced atrophy of C2C12 myotubes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2023;324(2):C205–C221. doi: 10.1152/ajpcell.00025.2022

31. Sun S., Zhai W., Zhang R., Cai N. Deletion of *Dux* ameliorates muscular dystrophy in mdx mice by attenuating oxidative stress via Nrf2. *FASEB J.* 2024;38(14):e23771. doi: 10.1096/fj.202400195R

Сведения об авторах:

Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Кожин Петр Михайлович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com
Чечушков Антон Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com
Петрова Екатерина Сергеевна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Ромах Лидия Петровна, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067,
e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Peter M. Kozhin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com
Anton V. Chechushkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com
Ekaterina S. Petrova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Lidiya P. Romakh, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: lpromakh@frcftm.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2024

Принята к публикации 11.11.2024

Received 29.09.2024

Accepted 11.11.2024