

Назначение синтетического монофенола ТС-13 совместно с доксорубицином усиливает антимитотический эффект и минимизирует побочное действие цитостатика при моделировании опухолевого роста

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

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Токсичность химиотерапии и химиорезистентность опухолей остаются ключевыми проблемами современной онкологии. Одним из перспективных подходов является применение редокс-активных соединений, снижающих выраженность окислительного стресса, в том числе путем активации сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE, для улучшения эффективности терапии и нивелирования ее побочных эффектов. Цель настоящего исследования – оценить влияние синтетического монофенола ТС-13, проявляющего прямую и опосредованную антиоксидантную активность, на развитие и метастазирование карциномы легких Льюис у мышей. **Материал и методы.** Работа выполнена на 106 самках мышей C57BL, распределенных на 12 групп. Часть животных в течение месяца перорально получали ТС-13 или препарат сравнения трет-бутилгидрохинон (tBHQ) (100 мг/кг массы тела), после чего соответствующим группам мышей внутримышечно имплантировали взвесь клеток карциномы легких Льюис (2×10^5 клеток/мышь). Затем части животных двукратно вводили доксорубицин в кумулятивной дозе 8 мг/кг тела. По прошествии 7 недель ткани опухоли и легких подвергали стандартной гистологической обработке, при помощи подсчета фигур митозов оценивали активность роста опухоли, описывали общую морфологическую картину опухолевой ткани, ткани легких. **Результаты и их обсуждение.** Доксорубицин и ТС-13 оказывают выраженное антимитотическое действие, которое усиливается при их сочетанном применении. Комбинированная терапия цитостатика и ТС-13 угнетает метастатическую активность опухоли и снижает общую площадь опухолевых образований в легких эффективнее, чем изолированное применение доксорубицина, ТС-13 или tBHQ. Назначение как ТС-13, так и tBHQ в равной степени угнетает развитие метастазов в легких, снижая количество опухолевых клеток и образование крупных очагов метастазирования. Использование ТС-13 в сочетании с доксорубицином частично компенсирует дискомплексацию эпителия, выстилающего бронхи легких. **Заключение.** Синтетический монофенол ТС-13, который является как прямым антиоксидантом, так и активатором системы Keap1/Nrf2/ARE, показывает потенциал для оптимизации противоопухолевой терапии, усиливая эффект доксорубицина и способствуя угнетению опухолевого роста и метастазирования. Его использование в сочетании с доксорубицином также помогает уменьшить повреждение тканей, снижая негативное влияние на эпителий бронхов. Эти свойства ТС-13 открывают перспективы для смягчения побочных эффектов и повышения эффективности стандартных химиотерапевтических схем.

Ключевые слова: доксорубицин, противоопухолевая терапия, метастазирование, Keap1/Nrf2/ARE, ТС-13.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки. Серых А.Е., e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Для цитирования. Серых А.Е., Храпова М.В., Петрова Е.С., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Назначение синтетического монофенола ТС-13 совместно с доксорубицином усиливает антимитотический эффект и минимизирует побочное действие цитостатика при моделировании опухолевого роста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):200–2011. doi: 10.18699/SSMJ20250619

Combined administration of synthetic monophenol TS-13 with doxorubicin enhances the antimitotic effect and mitigates adverse effects of the cytostatic in tumor growth model

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

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

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

Abstract

Chemotherapy toxicity and tumor chemoresistance remain major challenges in modern oncology. One promising strategy to improve therapeutic efficacy and reduce adverse effects is the use of redox-active compounds that attenuate oxidative stress, in particular by activating the antioxidant-responsive Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway. The aim of this study was to evaluate the effects of the synthetic monophenol TS-13, which exhibits both direct and indirect antioxidant activity, on the development and metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. **Material and methods.** A total of 106 female C57BL mice were randomized into 12 groups. For one month, some groups received oral administration of TS-13 or the reference compound *tert*-butylhydroquinone (tBHQ) (100 mg/kg). Subsequently, selected groups were implanted intramuscularly with 2×10⁵ Lewis lung carcinoma cells. Some animals then received two injections of doxorubicin (total dose 8 mg/kg). After 7 weeks, tumor and lung tissues were processed for standard histological analysis. Tumor growth activity was assessed by counting mitotic figures, and the general morphological characteristics of tumor and lung tissues were described. **Results.** Both doxorubicin and TS-13 demonstrated marked antimitotic effects, which were further enhanced by their combined administration. Combination therapy with cytostatic and TS-13 more effectively suppressed metastatic activity and reduced the overall area of tumor lesions in the lungs compared to monotherapy with doxorubicin, TS-13, or tBHQ. Administration of either TS-13 or tBHQ equally inhibited the development of lung metastases, reducing the number of tumor cells and the formation of large metastatic foci. Notably, the use of TS-13 in combination with doxorubicin partially restored the integrity of the bronchial epithelium. **Conclusions.** The synthetic monophenol TS-13, acting as both a direct antioxidant and an activator of the Keap1/Nrf2/ARE pathway, demonstrates potential for optimizing anticancer therapy by enhancing the effect of doxorubicin and suppressing tumor growth and metastasis. In addition, its combined use with doxorubicin helps reduce tissue damage and mitigates the adverse impact on the bronchial epithelium. These properties of TS-13 highlight its prospects for reducing side effects and improving the efficacy of standard chemotherapy regimens.

Key words: doxorubicin, antitumor therapy, metastasis, Keap1-Nrf2-ARE, TS-13.

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the State assignment of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

Correspondence author. Serykh A.E., e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Citation. Serykh A.E., Khrapova M.V., Petrova E.S., Romakh L.P., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Combined administration of synthetic monophenol TS-13 with doxorubicin enhances the antimitotic effect and mitigates adverse effects of the cytostatic in tumor growth model. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):200–211. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250619

Введение

Проблема развития злокачественных новообразований не теряет своей актуальности в силу высокой частоты встречаемости и тяжелых последствий для здоровья человека, при этом до сих

пор, во всем мире, рак легких сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по показателям летальности. Так, в 2022 г. на его долю приходилось 18,7 % случаев смерти от всех видов рака [1]. Особую значимость эта про-

блема приобретает в Российской Федерации, где в настоящее время рак легких занимает четвертое место среди основных причин смертности [2]. В условиях высокой летальности заболевания особое внимание уделяется изучению патогенетических процессов, которые могут помочь определить наиболее подходящие мишени для терапии.

Развитие опухолей сопровождается дисбалансом между генерацией активных форм кислорода (АФК) и работой механизмов антиоксидантной защиты организма – окислительным стрессом [3, 4]. В результате многочисленных исследований, посвященных взаимосвязи между развитием рака и окислительным стрессом, выявлены два ключевых аспекта, отражающих проявление закона единства и борьбы противоположностей: во-первых, окислительный стресс играет важную роль в возникновении и прогрессировании опухоли, а во-вторых, он же может быть использован для инициации гибели раковых клеток [5]. Обе концепции очень сложны и основаны на тонком взаимодействии множества параметров. Предполагается, что первостепенное значение играют факторы, связанные с АФК: их природа, стационарная концентрация и локализация. Так, гиперпродукция АФК нарушает клеточный гомеостаз и закономерно способствует потере нормальных клеточных функций, что связано с возникновением, развитием и метастазированием различных типов опухолей [6], в том числе карцином легких.

Существуют различные сигнальные пути, активность которых изменяется в условиях нарушения редокс-баланса, такие как p53, RB1, APC, Keap1/Nrf2/ARE [7], при этом последняя признается ключевым регулятором изменений клеточного метаболизма, индуцированных стрессом, в том числе окислительным [8]. Она включает в себя Nrf2 (транскрипционный фактор 2 семейства NFE) и его ингибитор Keap1, который связывается с Nrf2 и подготавливает его к убиквитинированию и протеасомной деградации, поддерживающей концентрацию фактора в клетках на низком уровне. Под воздействием окислительного стресса нарушается способность Keap1 убиквитинировать Nrf2, что способствует накоплению последнего, усилинию перемещения в ядро и активации различных генов-мишени в результате связывания с регуляторной последовательности ARE [4, 8]. Индукция транскрипции этих генов, кодирующих различные антиоксидантные и транспортные белки, ферменты детоксикации, шапероны, факторы роста и их рецепторы, направлена на восстановление редокс-баланса и гомеостаза в целом [9]. В то же время аналогичная неоднозначность в отношении опухолевого роста присуща и системе Keap1/Nrf2/ARE, активация

которой может и способствовать онкогенезу, и угнетать развитие и прогрессирование неоплазий [10, 11]. Так, проводимые в настоящее время клинические исследования направлены как на ингибирование Nrf2-зависимого пути (плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак эндометрия), так и на его стимулирование (распространенный или метастатический гормон-рецептор-положительный HER2-негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз) [12].

Основываясь на данных, полученных в предыдущих работах [13, 14], мы предполагаем, что синтезированный нами монофенол 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13) не только оказывает непосредственное антиоксидантное и антирадикальное действие, но и является активатором системы Keap1/Nrf2/ARE. Цель настоящего исследования — оценить влияние ТС-13 на развитие и метастазирование карциномы легких Льюис у мышей как модели опухолевого роста.

Материал и методы

Работа выполнена на 2-месячных самках мышей линии C57BL, полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. 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 8–10 особей в каждой, при свободном доступе к пище и воде и нормальном световом режиме в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 18 от 09.06.2025).

Водорастворимый серосодержащий фенол ТС-13 синтезирован в НИИ химии антиоксидантов (г. Новосибирск) как описано ранее [15], в качестве препарата сравнения использовали схожий по структуре антиоксидант и прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE трет-бутилгидрохинон (tBHQ) (Sigma-Aldrich, США), в качестве противоопухолевого препарата – доксорубицин (Dox) (Pfizer, США), один из наиболее часто используемых цитостатиков. Штаммы опухолевых клеток карциномы легких Льюис (LLC) получены из банка клеточных культур НИИ фундаментальной и клинической имmunологии (г. Новосибирск).

На начало эксперимента формировали 12 экс-

Таблица 1. Схема распределения групп мышей в эксперименте ($n = 106$)
Table 1. Experimental groups allocation scheme ($n = 106$)

Номер группы	1 $n = 10$	2 $n = 10$	3 $n = 8$	4 $n = 10$	5 $n = 10$	6 $n = 10$	7 $n = 8$	8 $n = 8$	9 $n = 8$	10 $n = 8$	11 $n = 8$	12 $n = 8$
LLC	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
Dox	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
TC-13	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
tBHQ	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

периментальных групп (табл. 1) с выравниванием средней массы тела на клетку (19,4 г), в каждую входило 8–10 мышей. Всего в эксперименте использовано 106 животных. Общая длительность эксперимента оставила семь недель.

В течение четырех недель с начала эксперимента всем мышам ежедневно с помощью зонда перорально вводили либо питьевую воду, либо суспензию tBHQ (100 мг/кг массы тела), либо раствор TC-13 (100 мг/кг массы тела). Затем животным из соответствующих распределению групп в верхнюю треть бедра внутримышечно имплантировали взвесь клеток LLC в 0,1 мл 0,9%-го раствора NaCl в дозе 2×10^5 клеток/мышь. По прошествии недели соответствующим группам (см. табл. 1) двукратно, с интервалом в неделю, вводили Dox в кумулятивной дозе 8 мг/кг массы тела, остальным – изотонический раствор NaCl.

Животных выводили из эксперимента путем быстрой декапитации. Ткани опухоли и легких фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине. После стандартной гистологической обработки получали парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали количество фигур митозов, как нормальных, так и патологических, на площади, составляющей суммарно не менее 1 мм^2 . Для тканей опухоли и легких приводили гистоморфологическое описание.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Statistica 12. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью тестов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, анализа гистограммы. Данные представлены в виде медианы с межквартильными интервалами. Статистическую значимость различий между группами определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, для попарного сравнения независимых групп с применением поправки Хольма–Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

У мышей, получавших инъекции Dox, уменьшалось количество митозов в ткани опухоли. Монотерапия TC-13 также оказывала антимитотическое действие, при этом назначение комбинации Dox + TC-13 статистически значимо усиливало эффект цитостатика (рис. 1). Различия между всеми группами с терапией и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$). Введение tBHQ подобного действия не оказывало ни в монорежиме, ни при комбинированном с Dox (данные не представлены).

Ткань первичного опухолевого узла (рис. 2, а) представлена крайне полиморфными, атипичными клетками. Заметно большое количество митозов, как нормальных, так и с патологическими фигурами (рис. 2, б). Наблюдаются обширные зоны кровоизлияний, отека и некроза. При этом зоны деструкции не имеют четкого расположения и в большинстве полей зрения окружают опухолевые узлы. Хроматин гетерогенен, в ча-

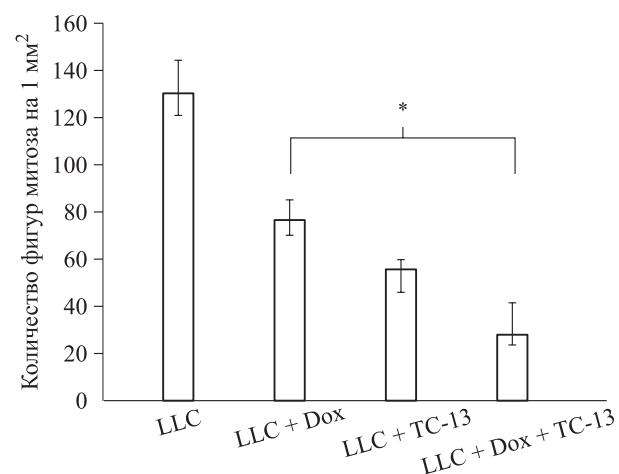


Рис. 1. Количество фигур митоза в ткани общей площадью 1 мм^2 (данные представлены для наиболее значимых групп)

Fig. 1. Number of mitotic figures per 1 mm^2 of tissue (data are presented for the most relevant groups)

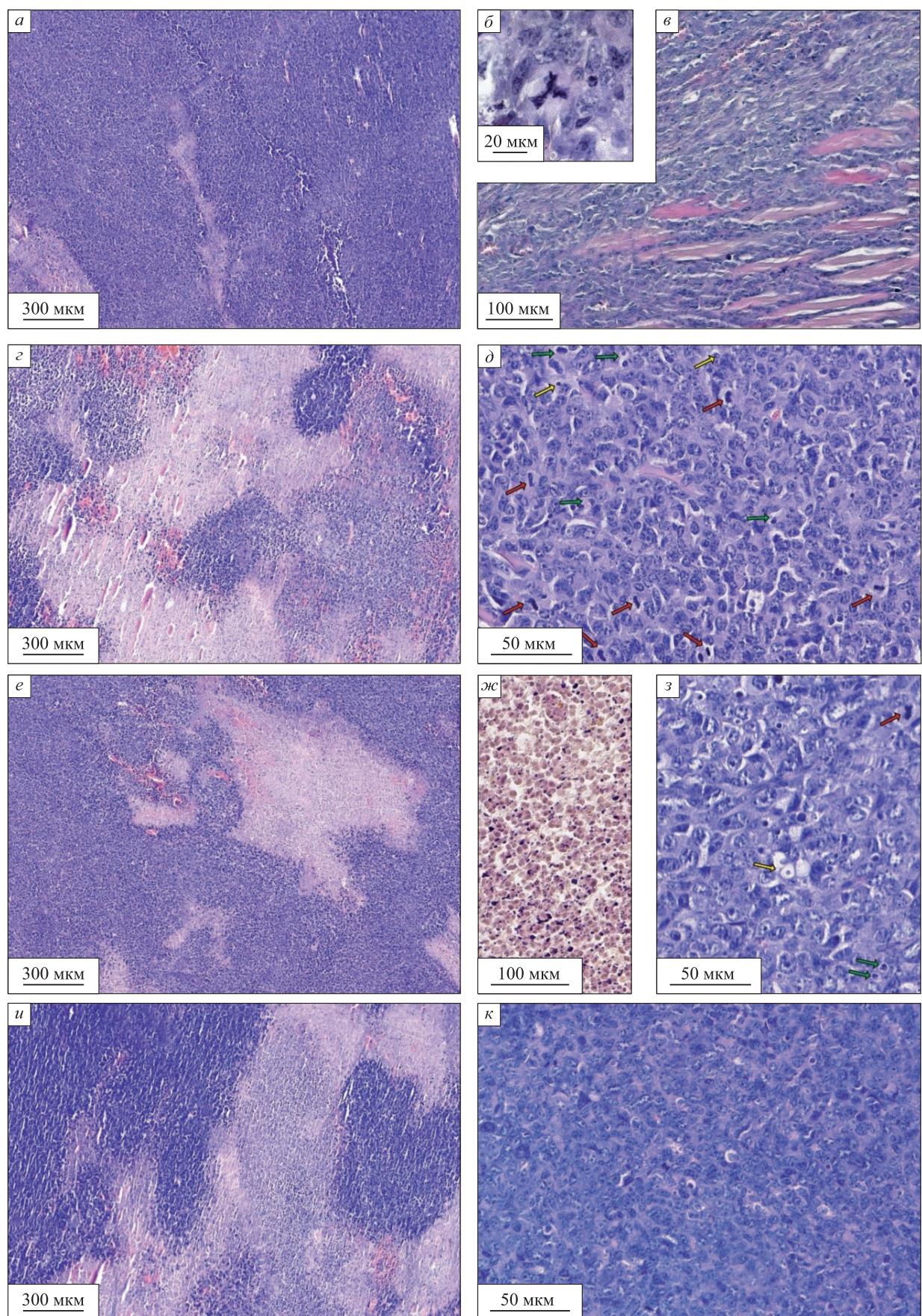


Рис. 2. Опухолевая ткань: группа LLC (а – общий вид, б – трехполюсной патологический митоз, в – прораста-

ние опухолей ткани в мышечные волокна), группа LLC + Dox (г – общий вид, д – клетки опухолевой ткани, красные стрелки – митоз, желтые стрелки – кариопикноз, зеленые стрелки – очаговое просветление цитоплазмы), группа LLC + TC-13 (е – общий вид, ж – скопление апоптотических телец, з – клетки опухолевой ткани, красные стрелки – митоз, желтые стрелки – кариолизис, зеленые стрелки – кариопикноз), группа LLC + Dox + TC-13 (и – общий вид, к – клетки опухолевой ткани). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Tumor tissue: LLC group (а – general view, б – tripolar pathological mitosis, в – tumor invasion into muscle fibers), LLC + Dox group (г – general view, д – tumor cells; red arrows – mitosis, yellow arrows – karyopyknosis, green arrows – focal cytoplasmic clearing), LLC + TC-13 group (е – general view, ж – accumulation of apoptotic bodies, з – tumor cells; red arrows – mitosis, yellow arrows – karyolysis, green arrows – karyopyknosis), LLC + Dox + TC-13 group (и – general view, к – tumor cells). Hematoxylin and eosin staining

сти клеток неравномерная конденсация по типу «соль с перцем». Определяется агрессивная инфильтрирующая инвазия опухолевыми клетками подлежащей поперечно-полосатой мускулатуры (рис. 2, в). В образцах опухолевой ткани в группе LLC + Dox (рис. 2, г) отмечаются выраженные очаги субтотального некроза, занимающие более 60 % всей площади препаратов. В сохранившихся клетках опухоли (рис. 2, д) наблюдается очаговое просветление цитоплазмы и ядер, цитолизис, кариопикноз, кариорексис, краевая конденсация хроматина; присутствует небольшое количество апоптотических телец. Число митозов заметно уменьшилось. Опухолевые клетки за счет перицеллюлярного отека расположены более разреженно.

У мышей группы LLC + TC-13 (рис. 2, е) отмечается наличие сливных очагов некроза, митозы единичные, не в каждом поле зрения, сохраняется выраженный полиморфизм ядер, при этом видна выраженная конденсация хроматина. Наблюдаются обширные скопления апоптотических телец (рис. 2, ж). Хорошо заметны цитоплазматические вакуоли, внутриядерные включения, уменьшение ядерно-цитоплазматического индекса, липидные остатки клеток (рис. 2, з). Срез выглядит разреженным за счет перицеллюлярного отека, просматриваются мышечные волокна. Зоны некроза в опухолевой ткани в группе LLC + Dox + TC-13 (рис. 2, и) носят мозаичный характер. В клетках опухоли заметно снизился ядерно-цитоплазматический индекс, отсутствует выраженный полиморфизм ядер, митозы обнаруживаются не в каждом поле зрения (рис. 2, к).

В соответствии с нормальным строением легких мышей, в интактной группе (рис. 3, а) большую часть паренхимы легких занимают альвеолы, между которыми располагаются бронхи разного калибра, сопровождаемые артериями. Альвеолы выстланы уплощенным альвеолярным эпителием. Межальвеолярные перегородки состоят из тонких соединительнотканых волокон; некоторые перегородки утолщены за счет незначительного количества лейкоцитов. Бронхи

выстланы однослойным многорядным призматическим эпителием с гиперхромными ядрами. Границы между эпителиоцитами практически неразличимы, базальная мембрана контурируется не везде.

В группе LLC (рис. 3, б) практически у всех мышей как в правом, так и в левом легком наблюдаются от одного до нескольких метастазов. Цитологическая характеристика опухолевых клеток аналогична таковой в первичной опухоли: солидно-гистиоидное строение, высокая митотическая активность, ядерный полиморфизм и атипия. Выраженной дистрофии и очагов некроза не обнаружено. Крупные плотные очаги метастазов с выраженным перифокальным воспалением. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет скопления опухолевых клеток. В респираторном отделе наблюдается ателектаз. В инфильтратах межальвеолярных перегородок практически отсутствует лейкоцитарный компонент. Метастазы опухоли в легочной ткани в группе LLC + Dox (рис. 3, в) подвержены тем же изменениям, что и первичная опухоль: наблюдаются сливные некрозы, расположение метастазов более разреженное, сами очаги менее солидные, чем в интактной группе.

Метастазы в легких группы LLC + TC-13 (рис. 3, г) приобрели очаговый характер, располагаются в виде паравазальных и перибронхиальных муфт. В значительной части опухолевых клеток отмечаются признаки апоптоза. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет инфильтрации как опухолевыми клетками, так и большим количеством лейкоцитов с явным преобладанием лимфоцитов. Заметно увеличение количества резидентных макрофагов по сравнению с предыдущими группами. Аналогичная картина характерна для препаратов группы LLC + tBHQ. В легких мышей группы LLC + Dox + TC-13 наблюдается восстановление структуры ткани, близкой к нормальной, отмечается существенное снижение площади полей ателектазов (рис. 3, д). Скопления опухолевых клеток в небольшом количестве присутствуют в основном паравазаль-

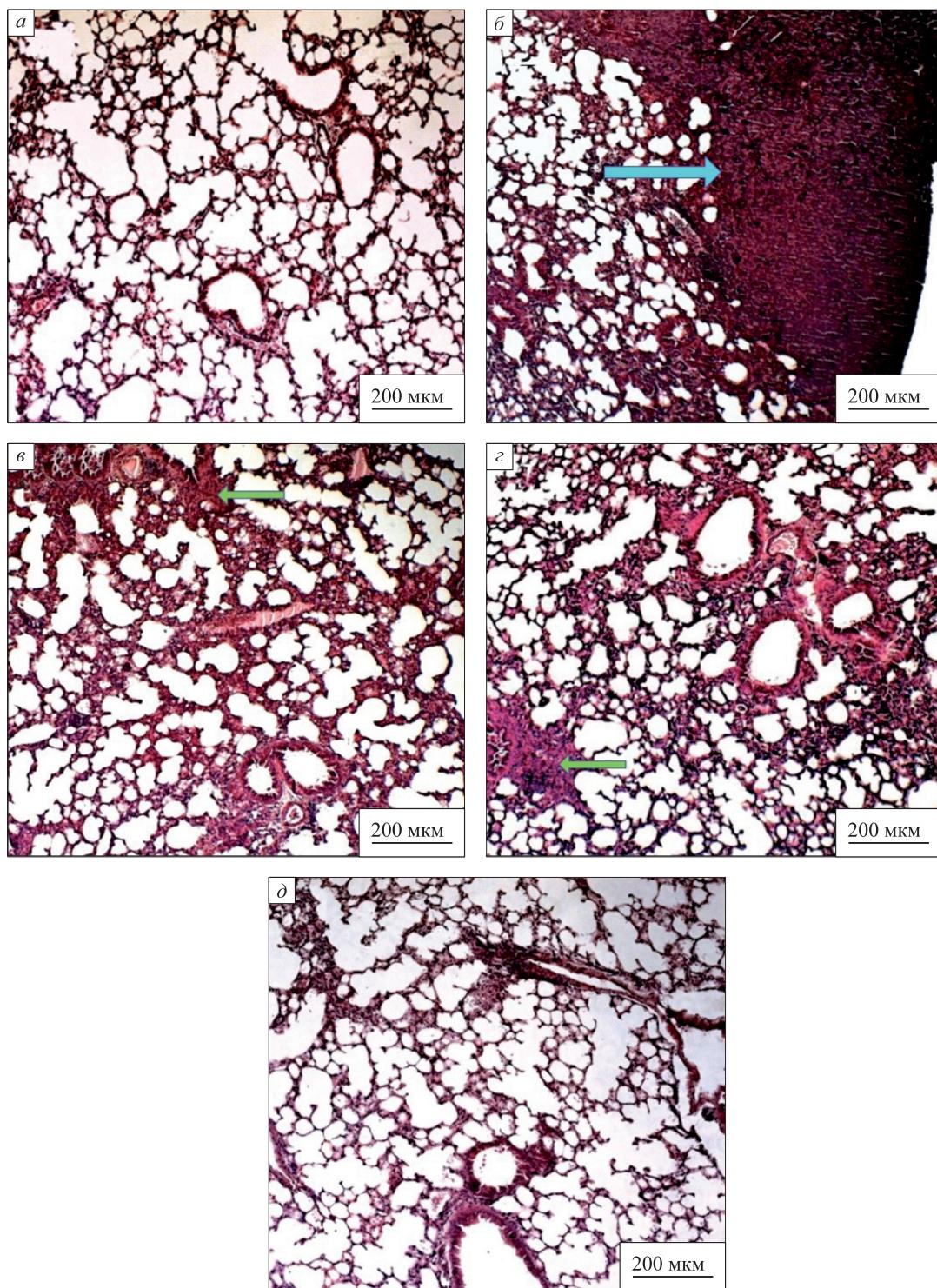


Рис. 3. Общий вид ткани легких: интактные животные (а), группа LLC (б; бирюзовая стрелка – крупный метастаз), группа LLC + Dox (в; зеленая стрелка – утолщение межальвеолярных стенок за счет опухолевых клеток), группа LLC + TC-13 (г; зеленая стрелка – утолщение межальвеолярных стенок за счет опухолевых клеток), группа LLC + Dox + TC-13 (д). Окраска гематоксилином и эозином. Шкала: 200 мкм

Fig. 3. General view of lung tissue: intact animals (a), LLC group (b; cyan arrow – large metastasis), LLC + Dox group (в; green arrow – thickening of interalveolar septa due to tumor cells), LLC + TC-13 group (г; green arrow – thickening of interalveolar septa due to tumor cells), LLC + Dox + TC-13 group (д). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar: 200 μ m

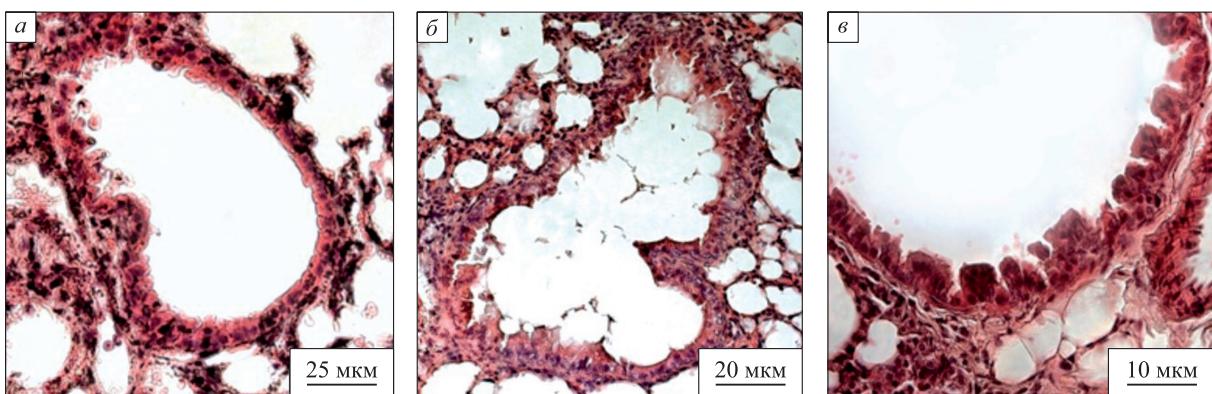


Рис. 4. Морфология эпителиальной выстилки бронхов: интактная ткань легкого, однослойный многорядный призматический эпителий (а); группа LLC + Dox, деструкция эпителия, десквамация, нарушение клеточных контактов (б); группа LLC + Dox + TC-13, частичное восстановление эпителиального слоя, снижение степени десквамации (в). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Morphology of bronchial epithelial lining: intact lung tissue, normal pseudostratified columnar epithelium (a); group LLC + Dox, epithelial disruption, desquamation, loss of intercellular contacts (b); group LLC + Dox + TS-13, partial restoration of epithelial structure, reduced desquamation (c). Hematoxylin and eosin staining

но, большая часть межальвеолярных перегородок схожа с таковыми у животных интактной группы. Сохраняется большое количество макрофагов.

При анализе тканей всех групп отмечена дискомплексация (нарушение нормального соотношения клеточных элементов органов и тканей) в эпителиальной выстилке бронхов. В легких мышей контрольной группы (рис. 4, а) мы видим нормальный однослойный многорядный призматический эпителий, свойственный для выстилки бронх малого и среднего калибра. При терапии Dox (рис. 4, б) эпителий приобретает неправильную форму: резко меняется морфология эпителиоцитов, происходит очевидное нарушение контактов между ними, некоторые бронхи частично лишенны эпителиальной выстилки, а эпителиальные клетки пластами или разрозненно лежат в их просвете, что указывает на начало процесса десквамации. Однако при дополнении терапии монофенолом ТС-13 (рис. 4, в) происходит частичное восстановление структуры эпителиальной выстилки, отсутствие эпителиоцитов в просвете бронха, хотя контакты между клетками по-прежнему фрагментарно нарушены.

Обсуждение

Статистически значимое уменьшение числа митозов в группе LLC + Dox закономерно объясняется молекулярным действием Dox: ингибирование топоизомеразы II приводит к нерепа-

рируемым повреждениям ДНК, что активирует p53-опосредованный клеточный ответ с блокадой в G2/M-фазе цикла и подавлением митотического деления [16]. Значительное снижение количества митозов и, что особенно важно, увеличение площадей зон некроза/апоптоза в группе LLC + Dox + ТС-13 по сравнению с группами с изолированной терапией Dox и ТС-13 убедительно свидетельствует о взаимном усилении их эффекта. Механизм, лежащий в его основе, вероятно, связан с контекстно-зависимой двойной ролью активации Nrf2. Так, в нормальных тканях, на примере бронхиального эпителия, ТС-13, опосредовано активируя антиоксидантный ответ через путь Keap1/Nrf2/ARE, защищает клетки от окислительного стресса, индуцированного Dox. Это подтверждается частичным восстановлением эпителия бронхов по сравнению с выраженной десквамацией при монотерапии Dox, что согласуется с цитопротекторной функцией Nrf2, описанной в моделях химиотерапевтического повреждения [17, 18].

Однако в опухолевых клетках ситуация кардинально отличается. Как сказано выше, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE играет в канцерогенезе двойственную роль. Генетические мутации, которые приводят к гиперактивации Nrf2, обнаруживаются в 20–30 % случаев рака легких [19], на моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что при немелкоклеточном раке легкого ингибирование системы Keap1/Nrf2/ARE усиливает ферроптоз [20], митофагию и угнетение биогенеза мито-

хондрий опухолевых клеток [21], снижает резистентность к цисплатину [22]. В то же время на сегодняшний день не представлено ни одного сообщения о том, что активации Nrf2-зависимого пути самой по себе достаточно для инициирования опухолеобразования [23], и активно обсуждается вопрос о целесообразности его усиления для нивелирования побочного действия химиотерапии [24, 25]. Индукция системы Keap1/Nrf2/ARE способствует выживанию опухолевых клеток, предотвращая их запрограммированную гибель за счет активации ферментов, отвечающих за детоксикацию [26]. Однако, как показано в нашей работе, в условиях выраженного окислительного стресса [27] дополнительная активация Nrf2 под действием ТС-13 на фоне прооксидантного действия Dox [28] приводит к массовой гибели клеток первичной опухоли.

Таким образом, выявленные гистологические изменения, в частности признаки активированного апоптоза и структурной деградации опухолевой ткани, согласуются с предполагаемым механизмом действия ТС-13, связанным с его способностью активировать путь Keap1/Nrf2/ARE. Данный механизм подтверждает также улучшение морфологической картины при назначении мышам-опухоленосителям tBHQ, хотя данное вещество не продемонстрировало значимого антимитотического действия.

Хотя некроз является характерной чертой агрессивных карцином вследствие их быстрого роста и недостаточной васкуляризации, значительное увеличение его площади именно в группе комбинированной терапии указывает на принципиально иной механизм, связанный с индуцированным метаболическим стрессом. Возможно, опосредованная ТС-13 активация Nrf2-зависимого пути в опухолевых клетках индуцирует повышенное поглощение цистеина и синтез восстановленной формы глутатиона GSH, а также изменение метаболизма серы [29]. Одновременно можно допустить, что образование хинонной формы ТС-13 в условиях окислительного стресса способствует модификации за счет образования дисульфидных связей не только молекулы Keap1 (что является одним из основных механизмов индукции системы Keap1/Nrf2/ARE), но и адениннуклеотидного транспортера ANT, тем самым приводя к формированию митохондриальных пор высокой проводимости и запуску программируемой гибели клеток [30, 31].

Активация Nrf2 также увеличивает выработку NADPH и перенаправляет глюкозу на синтез NADH [32], однако в условиях исходно высокого базального уровня транскрипционного фактора в опухолевых клетках этот дополнительный приток

нарушает редокс-баланс, вызывает окислительный стресс, формируя метаболическую уязвимость при раке легких. Одновременное действие Dox, продуцирующего АФК и нарушающего регенерацию глутатиона (например, через истощение NADPH, необходимого для восстановления окисленного глутатиона) [33], сопровождается критическим коллапсом антиоксидантной системы, морфологические признаки которого (вакуолизация цитоплазмы, краевая конденсация хроматина) хорошо видны на гистологических препаратах. Результирующее усиление окислительного стресса превышает порог выживаемости клеток и приводит к наблюдаемому усилению апоптоза и некроза. Этот эффект наиболее выражен в группе LLC + Dox + ТС-13, где наблюдалось максимальное снижение митозов и наибольшая площадь некрозов.

Заключение

Монофенол ТС-13 оказывает выраженное влияние на морффункциональное состояние опухолевой ткани у мышей с карциномой легких Льюис. На фоне введения ТС-13 как в монорежиме, так и в сочетании с цитостатиком в опухоли наблюдались значительные морфологические изменения, отражающие усиление цитотоксического эффекта. Среди них – уменьшение количества митотических фигур, увеличение числа апоптотических тел и расширение зон некроза. Особенно выраженные эффекты выявлены при комбинированном воздействии ТС-13 и Dox, что указывает на потенцирование противоопухолевого действия цитостатика при совместном применении с исследуемым соединением. Клинически значимо, что выраженный противоопухолевый эффект сочетался с частичным восстановлением бронхиального эпителия, что указывает на потенциал ТС-13 для избирательного снижения цитотоксичности Dox – одного из основных ограничений его применения. Выявленные гистологические изменения согласуются с предполагаемым механизмом действия ТС-13, связанным с его способностью активировать путь Keap1/Nrf2/ARE.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что антиоксидантные и регуляторные свойства ТС-13 вносят вклад в усиление терапевтического эффекта Dox, снижая при этом токсичность цитостатика за счет нормализации редокс-баланса в ткани. Эти сведения позволяют заложить основу для разработки новых комбинированных схем лечения злокачественных новообразований, в том числе агрессивных типов рака легкого, направленных на использование метабо-

лической уязвимости опухолевых клеток.

Список литературы / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834
2. Collaborators GBDCoD. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):2100–2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2
3. Klaunig J.E. Oxidative stress and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(40):4771–4778. doi: 10.2174/1381612825666190215121712
4. 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
- Zenkov N.K., N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya 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
5. Azmanova M., Pitt-Barry A. Oxidative stress in cancer therapy: friend or enemy? *Chem.-biochem.* 2022;23(10):e202100641. doi: 10.1002/cbic.202100641
6. Saikolappan S., Kumar B., Shishodia G., Koul S., Koul H.K. Reactive oxygen species and cancer: A complex interaction. *Cancer Lett.* 2019;452:132–143. doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.020
7. Iqbal M.J., Kabeer A., Abbas Z., Siddiqui H.A., Calina D., Sharifi-Rad J., Cho W.C. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):7. doi: 10.1186/s12964-023-01398-5
8. Hasan S.K., Jayakumar S., Espina Barroso E., Jha A., Catalano G., Sandur S.K., Noguera N.I. Molecular targets of oxidative stress: Focus on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 function in leukemia and other cancers. *Cells.* 2025;14(10):14100713. doi: 10.3390/cells14100713
9. Morgenstern C., Lastres-Becker I., Demirdogen B.C., Costa V.M., Daiber A., Foresti R., Motterlini R., Kalyoncu S., Arioz B.I., Genc S., ... Copple I.M. Biomarkers of Nrf2 signalling: Current status and future challenges. *Redox Biol.* 2024;72:103134. doi: 10.1016/j.redox.2024.103134
10. Меньщикова Е.Б., Храпова М.В., Ко- жин П.М., Чечушкин 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*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20240612
- 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. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240612
11. 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
12. Yang X., Liu Y., Cao J., Wu C., Tang L., Bian W., Chen Y., Yu L., Wu Y., Li S., Shen Y., Xia J., Du J. Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: key regulatory factors in disease treatment. *Cell Death Discov.* 2025;11(1):189. doi: 10.1038/s41420-025-02491-z
13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушкин А.В., Павлов В.С., Ромах Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Грицык О.Б., 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., Gritsyk O.B., 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
14. Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушкин А.В., Хольшин С.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Повышение экспрессии генов аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(3):25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303
- Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Increased expression of autophagy and Nrf2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(3):25–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210303
15. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Чечушкин А.В., Павлов В.С., Кожин П.М. Повышение экспрессии генов аутофагии и NRF2- зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(3):25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303

- ва 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.*
- Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and anti-inflammatory properties of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow). 2007;72(6):790–798.* [In Russian].
16. Kciuk M., Gielecinska A., Mujwar S., Kolat D., Kaluzinska-Kolat Z., Celik I., Kontek R. Doxorubicin-an agent with multiple mechanisms of anticancer activity. *Cells. 2023;12(4):12040659.* doi: 10.3390/cells12040659
17. Rojo de la Vega M., Chapman E., Zhang D.D. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell. 2018;34(1):21–43.* doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.022
18. Jiang X.S., Cai M.Y., Li X.J., Zhong Q., Li M.L., Xia Y.F., Shen Q., Du X.G., Gan H. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction. *Front Med (Lausanne). 2022;9:939149.* doi: 10.3389/fmed.2022.939149
19. Bae T., Kwak M.K. Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and its interplay with oncogenes in lung tumorigenesis. *J. Cancer Prev. 2024;29(4):89–98.* doi: 10.15430/JCP.24.021
20. Guo L., Zhang J., Li Y., Gao Y., Huang J., Liu M., Li J., Chai W., Li Y. 3,3'-diindolylmethane induces ferroptosis and inhibits proliferation in non-small-cell lung cancer through the AHR/NRF2/GPX4 axis. *Discov. Oncol. 2025;16(1):344.* doi: 10.1007/s12672-025-02096-z
21. Wang J., Zhuang H., Yang X., Guo Z., Zhou K., Liu N., An Y., Chen Y., Zhang Z., Wang M., ... Chang X. Exploring the mechanism of ferroptosis induction by sappanone A in cancer: insights into the mitochondrial dysfunction mediated by NRF2/xCT/GPX4 axis. *Int. J. Biol. Sci. 2024;20(13):5145–5161.* doi: 10.7150/ijbs.96748
22. Mei J., Tian H.X., Zhang X.Y., Chen Y.S., Wang L.Y., Zhang Z., Zhang Y.L., Rong D.C., Zeng J., Dong M., ... Zhang W. Heme oxygenase 1 (HO-1) is a drug target for reversing cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *J. Adv. Res. 2025;S2090-1232(25)00347-9.* doi: 10.1016/j.jare.2025.05.033
23. Occhiuto C.J., Moerland J.A., Leal A.S., Gallo K.A., Liby K.T. The multi-faceted consequences of Nrf2 activation throughout carcinogenesis. *Mol. Cells. 2023;46(3):176–186.* doi: 10.14348/molcells.2023.2191
24. Lin L., Wu Q., Lu F., Lei J., Zhou Y., Liu Y., Zhu N., Yu Y., Ning Z., She T., Hu M. Nrf2 signaling pathway: current status and potential therapeutic targetable role in human cancers. *Front. Oncol. 2023;13:1184079.* doi: 10.3389/fonc.2023.1184079
25. Tian Y., Tang L., Wang X., Ji Y., Tu Y. Nrf2 in human cancers: biological significance and therapeutic potential. *Am. J. Cancer Res. 2024;14(8):3935–3961.* doi: 10.62347/LZVO6743
26. Jenkins T., Gouge J. Nrf2 in cancer, detoxifying enzymes and cell death programs. *Antioxidants (Basel). 2021;10(7):10071030.* doi: 10.3390/antiox10071030
27. Nakamura H., Takada K. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Sci. 2021;112(10):3945–3952.* doi: 10.1111/cas.15068
28. Sritharan S., Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci. 2021;278:119527.* doi: 10.1016/j.lfs.2021.119527
29. Okazaki K., Papagiannakopoulos T., Motohashi H. Metabolic features of cancer cells in NRF2 addiction status. *Biophys. Rev. 2020;12(2):435–441.* doi: 10.1007/s12551-020-00659-8
30. Imaizumi N., Aniya Y. The role of a membrane-bound glutathione transferase in the peroxynitrite-induced mitochondrial permeability transition pore: formation of a disulfide-linked protein complex. *Arch. Biochem. Biophys. 2011;516(2):160–172.* doi: 10.1016/j.abb.2011.10.012
31. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь. *Биофизика. 2015;60(1):120–128.*
- Martinovich G.G., Martinovich I.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. The ARE gene inducer, phenolic antioxidant TS-13, induces tumor cell death through the mitochondrial pathway. *Biofizika = Biophysics (Moscow). 2015;60(1):120–128.* [In Russian].
32. DeBlasi J.M., DeNicola G.M. Dissecting the crosstalk between NRF2 signaling and metabolic processes in cancer. *Cancers (Basel). 2020;12(10):12103023.* doi: 10.3390/cancers12103023
33. Korga A., Ostrowska M., Iwan M., Herbet M., Dudka J. Inhibition of glycolysis disrupts cellular antioxidant defense and sensitizes HepG2 cells to doxorubicin treatment. *FEBS Open Bio. 2019;9(5):959–972.* doi: 10.1002/2211-5463.12628

Сведения об авторах:

Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com

Петрова Екатерина Сергеевна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru

Ромах Лидия Петровна, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru

Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Меньшикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com

Ekaterina S. Petrova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru

Lidia P. Romakh, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru

Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Поступила в редакцию 09.07.2025

Received 09.07.2025

Принята к публикации 07.11.2025

Accepted 07.11.2025