

ВТОРИЧНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

М.А. Додохова

к.м.н., доцент, кафедра биомедицины и психофизиологии и общей и клинической биохимии № 2,
Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: dodohova@mail.ru

А.В. Сафроненко

д.м.н., профессор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: andrejsaf@mail.ru

И.М. Котиева

д.м.н., профессор, кафедра патологической физиологии,
Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: kukulik70@mail.ru

Е.Р. Милаева

д.х.н., профессор, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
E-mail: helenamilaeva@mail.ru

Д.Б. Шпаковский

к.х.н., ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория биоэлементоорганической химии,
кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
E-mail: dmshpak@mail.ru

В.Г. Трепель

к.м.н., филиал г. Ростова-на-Дону ФГБУ «Информационный центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: vartantrepel.61@gmail.com

М.С. Алхусейн-Кулягинова

ст. лаборант, кафедра химии,
Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

В.М. Котиева

студентка, лечебно-профилактический факультет,
Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия)
E-mail: kotieva.violetta@mail.ru

Изучено влияние гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, на уровень митохондриальной дисфункции в митохондриях печени и первичном опухолевом узле животных-опухоленосителей (меланома B16).

Цель исследования – оценка некоторых биохимических маркеров окислительного повреждения и развития апоптотических процессов в митохондриях при пятикратном внутрибрюшинном введении бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) мышам линии C57B1/6 через 48 ч после перевивки опухолевого материала (подкожно) на моделях перевиваемых опухолей меланомы B16 в максимально эффективных дозах: 375 и 250 мг/кг соответственно.

На основании полученных результатов исследования можно сделать выводы, что изучаемые вещества бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) вызывают изменение интенсивности окислительного повреждения в клетке и активности апоптотических процессов в митохондриях печени животных-опухоленосителей с меланомой B16. Полученные данные полностью коррелируют с изменением роста первичного очага и активностью метастазирования опухолевого процесса. Одной из основных клеточных мишеней воздействия гибридных оловоорганических соединений Me3 и Me5 является митохондрия.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, митохондрии, митохондриальная дисфункция, противоопухолевые средства.

Для цитирования: Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Третьяков В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева В.М. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(11):28–33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>

Появление митохондриальной фармакологии злокачественных новообразований как перспективного направления при разработке новых лекарственных препаратов обусловлено расширением представлений о роли митохондриальной дисфункции в патогенезе опухолевого процесса [1]. Митохондрии в типичной клетке являются источником макроэргических соединений, поддерживают окислительно-восстановительный и про/антиоксидантный баланс, осуществляют регуляцию апоптоза, универсального механизма гибели клетки [2]. Митохондриальная дисфункция выявлена при развитии злокачественных новообразований различного типа и локализации. Окислительный стресс в митохондриях активно способствует прогрессированию опухоли и увеличивает метастатический потенциал злокачественных клеток [3].

Оловоорганические соединения (ООС) проявили себя как высокоэффективные противоопухолевые и антиметастатические агенты на модельных системах *in vitro* и *in vivo* [4, 5]. Для преодоления избыточной токсичности, отмеченной многими авторами, при направленном синтезе гибридные молекулы ООС были модифицированы введением защитного фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Исследуемые ООС обладают и про- и антиоксидантным потенциалом. Изучение влияния гибридных ООС на митохондриальный метаболизм на репрезентативной модели опухолевого роста позволит расширить представление о роли антиоксидантных и проапоптотических механизмов воздействия данного класса соединений в качестве противоопухолевых и антиметастатических агентов.

Меланома кожи – одно из самых агрессивных, непредсказуемых и наиболее трудно поддающихся лечению злокачественных новообразований. Известно, что меланома характеризуется высоким метастатическим потенциалом, причем одной из мишеней для метастазирования является печень [6].

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – оценка некоторых биохимических маркеров окислительного повреждения и апоптотических процессов в митохондриях печени и первичного опухолевого узла при пятикратном внутрибрюшинном введении бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилтиолат)

диметиллола (Me3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилтиолат) трифениллола (Me5) мышам линии C57B1/6 через 48 ч после перевивки опухолевого материала (подкожно) на модели перевиваемой опухоли меланомы B16 в максимально эффективной дозе 375 и 250 мг/кг соответственно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Состав и структура исследованных органических соединений олова общей формулы $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ (Me3) и Ph_3SnSR (Me5) приведены на рис. 1.

Исследование выполняли на 48 мышах линии C57B1/6 (самки) массой 21–22 г. Лабораторные животные получены из сертифицированного питомника НИЦ «Курчатовский институт» ПЛЖ «Рапполово». Исследования проводили в соответствии с «Директивой 2010/63/ ЕС Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях». По истечении 14 суток, необходимых для адаптации животных к новым условиям, все особи были стандартизированы по весу и рандомизированы с применением таблицы случайных чисел.

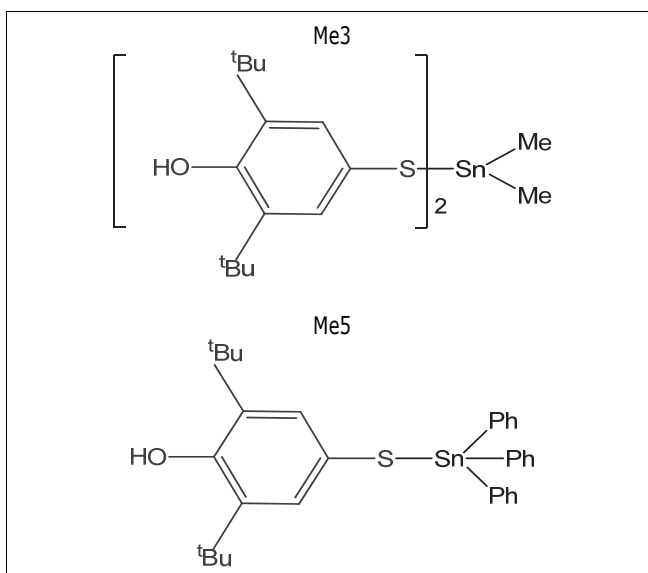


Рис. 1. Структурные формулы оловоорганических соединений, содержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Обозначение радикалов: *t*Bu – *трет*-бутил, Me – метил, Ph – фенил)

Для моделирования опухолевого процесса выбрали универсальную перевиваемую опухоль со спонтанным метастазированием – меланому B16. Культура клеток была получена из банка опухолевых материалов Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Поддержание клеток и перевивку выполняли по общепринятыми методикам, подкожно в правую подмышечную область [7]. В работе использовали четвертый пассаж клеток. Через 48 ч после перевивки опухолевого материала мышам-самкам линии C57B1/6 соединения Me3 и Me5 вводили 1 раз в сутки в течение пяти дней, внутрибрюшинно [8] в максимально эффективных суммарных дозах (375 и 250 мг/кг соответственно), определенных в предварительном исследовании. Животным контрольных групп вводили однопроцентный водный желатиновый раствор в аналогичных режимах и объемах. Число особей во всех группах было одинаковым ($n=12$). Растворы для введения готовили непосредственно перед введением животным.

Эвтаназию проводили декапитацией на гильотине на 18-е сутки после перевивки (Протокол локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России №.10/20 от 28.05.2020).

Под митохондриальной дисфункцией принято понимать типовой патологический процесс, который не имеет этиологической или нозологической специфики и характеризуется, в первую очередь, изменением энергообразующей и апоптоз-запускающей функции митохондрий. Митохондрии выделяли из тканей печени и первичного опухолевого узла по методу Егоровой, Афанасьева (2011) [9]. Для оценки изменения апоптотических и прооксидантных биохимических маркеров в митохондриях анализировали следующие показатели: цитохром C (нг/г белка) («Bioscience», Австрия), каспазу-9 (нг/г белка) («Bioscience», Австрия), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) (нг/г белка) («Enzo Life Sciences», Швейцария), малоновый диальдегид (МДА) (нМ/г белка) («BlueGene Biotech», Китай); биохимическим методом – количество белка (мг/мл) – биуретовый метод («Ольвекс Диагностикум», Россия) на автоматическом анализаторе «ChemWell» («Awareness Technology INC», США).

Результаты исследования выражали в виде средней величины $\pm$ ошибка средней. Совокупность показателей в группе проверяли на нормальность распределения посредством теста Андерсона–Дарлингга. Различия между группами оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для анализа применяли пакет программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования из широкого диапазона доз для Me3 и Me5 были выбраны максимально эффективные суммарные дозы: 375 и 250 мг/кг соответственно. В качестве критериев оценки эффективности противоопухолевой и антиметастатической терапии использовали следующие показатели: процент торможения роста опухоли по массе и индекс ингибирования метастазирования [10]. Оба соединения при пятикратном внутрибрюшинном применении значительно снижали интенсивность и степень метастазирования. Рост первичного очага опухоли снижался в меньшей степени. Процент торможения роста опухоли по массе во всех опытных группах составлял 27% (Me3) и 23% (Me5). Индекс ингибирования метастазирования был равен от 54% (Me3) до 36% (Me5). Полученные данные указывают на большую избирательность воздействия Me3 на меланомную прогрессию.

Группы животных были сформированы следующим образом: группа 1 – меланомы B16, Me3; группа 2 – меланомы B16, Me5; группа 3 – контрольная, меланомы B16 без лечения; группа 4 – контрольная (интактные животные).

Результаты изменения некоторых биохимических маркеров окислительного стресса и апоптотических процессов в митохондриях отображены в табл. 1.

При конструировании гибридных ООС Me3 и Me5 в процессе направленного синтеза удалось соединить в одной молекуле два компонента: прооксидантный, содержащий олово (IV), и антиоксидантный, содержащий фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Сложный радикал обладает способностью захватывать свободные электроны и препятствовать образованию свободных радикалов и таким образом проявляет свои антиоксидантные свойства [11].

Таблица 1. Количество биохимических маркеров митохондриальной дисфункции ($M \pm m$, p)

Модель опухолевого процесса и суммарная доза вводимого соединения	Малоновый диальдегид, нМ/г белка	8-Гидрокси-2'-дезоксигуанозин, нг/г белка	Цитохром С, нг/г белка	Каспаза-9, нг/г белка
<i>Печень</i>				
Меланома В16, Ме3 в суммарной дозе 375 мг/кг	7,21±0,35 $p < 0,05^*$	7,22±0,5	5,37±0,5	0,42±0,05
Меланома В16, Ме5 в суммарной дозе 250 мг/кг	13,22±0,5 $p < 0,05^*$	9,36±0,5 $p < 0,05$	8,21±0,6 $p < 0,05^*$	0,50±0,08 $p < 0,05^*$
Меланома В16 без лечения	12,92±0,6 $p < 0,05^*$	10,11±0,7 $p < 0,05^*$	7,34±0,4 $p < 0,05^*$	0,21±0,04 $p < 0,05^*$
Интактные животные	8,7±0,3	6,45±0,5	4,45±0,37	0,38±0,09
<i>Первичный опухолевый очаг</i>				
Меланома В16, Ме3 в суммарной дозе 375 мг/кг	14,36±0,5 $p < 0,05^{**}$	6,22±0,6 $p < 0,05^{**}$	5,22±0,44 $p < 0,05^{**}$	0,32±0,08 $p < 0,05^{**}$
Меланома В16, Ме5 в суммарной дозе 250 мг/кг	19,2±1,14 $p < 0,05^{**}$	8,73±0,64 $p < 0,05^{**}$	6,14±0,5 $p < 0,05^{**}$	0,27±0,07 $p < 0,05^{**}$
Меланома В16 без лечения	9,0±0,5	4,26±0,35	3,18±0,33	0,17±0,04

Примечание: различие статистически значимо с вероятностью 95%: * – по отношению к значениям у интактных животных; ** – по отношению к значениям у животных-опухоленосителей без лечения.

Проксидантное действие ООС инициирует в митохондриях повреждение липидов и ДНК. При запуске апоптотического пути гибели клетки повышается концентрация цитохрома С, прокаспаз-2, -3, -9, фактора, индуцирующего апоптоз (apoptosis inducing factor). Далее, аналогично цепи реакций во внешнем пути передачи сигнала, с участием цитохрома С формируется апоптосома, в которой происходит активация инициирующей каспазы [9]. Активная (активированная) каспаза [9] взаимодействует с эффекторной прокаспазой-3, активирует ее, запуская каспазный каскад для реализации дальнейших реакций эффекторной фазы апоптоза.

Анализ биохимических маркеров окислительного стресса в митохондриях печени животных-опухоленосителей без лечения выявил статистически значимое, по сравнению с таковыми у интактных особей, увеличение всех изучаемых показателей в случае развития опухолевого процесса. Данные результаты свидетельствуют о вовлечении печени в метастатический процесс меланомы В16 при отсутствии вторичных макроскопических очагов. Необходимо отметить выраженное снижение (44,8%) активности каспазы-9, зафиксированное на 18-е сутки после перевивки опухолевого материала. При окислительном повреждении липидов, нуклеиновых кислот и нарушении проницаемости мембран митохондрий, не происходит в полной мере активации инициирующей фазы

апоптоза. Это создает благоприятные условия для дальнейшей диссеминации опухолевого процесса. Ме3, содержащий два фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, ожидаемо проявил себя как более активный антиоксидант, чем Ме5. Снижая активность окислительных процессов, Ме3 создает условия для снижения пролиферации метастатических клеток меланомы В16 в печени. Ме5 является промотором окислительных повреждений с активацией каспазы-9, что тоже препятствует активному метастазированию [12].

Более выраженная активация окислительных процессов в первичном опухолевом узле при введении Ме3 и Ме5, предположительно, связаны с избирательным транспортом ООС через биологические мембраны в опухолевой клетке. Одним из функциональных различий между нормальными и опухолевыми тканями является то, что в опухолях межклеточное пространство представляет собой более кислую среду по сравнению с внутриклеточной средой. Низкое значение pH во внеклеточном пространстве стимулирует инвазию и метастазирование [13]. В более кислой среде и Ме3 и Ме5 обладают большей липофильностью, что объясняет избирательную проницаемость и, опосредованно, достаточно выраженный противоопухолевый и антиметастатический эффект и невысокую токсичность данных соединений. Увеличение проницаемости мембраны опухолевой клетки для

гибридных ООС будет способствовать поступлению в клетки противоопухолевых средств на основе органических соединений олова (IV).

ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что изучаемые соединения бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me3) и (3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me5) вызывают изменение интенсивности окислительного повреждения в клетке и активности апоптотических процессов в митохондриях печени животных-опухоленосителей с меланомой B16. Полученные данные полностью коррелируют с изменением роста первичного очага и активностью метастазирования опухолевого процесса. Одной из основных мишеней воздействия гибридных оловоорганических соединений Me3 и Me5 является митохондрия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (20-03-00471) и РНФ (грант 19-13-00084).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasparre G., Rossignol R., Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017; 1858(8): 553–732. doi:10.1016/j.bbabo.2017.05.004.
2. Luo Y., Ma J., Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(16): 5598. doi:10.3390/ijms21165598.
3. Emily I. Chen. Mitochondrial dysfunction and cancer metastasis. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes.* 2012; 44: 619–622. doi: 10.1007 / s10863-012-9465-9.
4. Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина.* 2021; 17(2): 88–99.
5. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Комарова Е.Ф., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений *in vivo*. *Биофармацевтический журнал.* 2021. 13(3): 11–15.
6. Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы v16/f10 на функционирование системы перекисного окисления липидов в печени самок мышей C57BL/6. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2017; 3–2 (195–2): 4–10.
7. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2018; № 2(198): 106–116.
8. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). М.: Медицина; 1980.
9. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011; 26(1): 22–28.
10. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005; 832 с.
11. Дергачева Д.И., Кляйн О.И., Мариничев А.А., Гесслер Н.Н., Теплова В.В., Исакова Е.П., Дерябина Ю.И. Антиоксидантное действие природных полифенолов на митохондрии печени крыс с токсическим гепатитом. *Биологические мембраны.* 2020; 37(3): 197–207.
12. Вострикова С.М., Гринев А.Б., Гогвадзе В.Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей. *Биохимия.* 2020; 85(10): 1474–1488.
13. Кобляков В.А. Механизмы протонирования межклеточного пространства в опухолях. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2(3): 21–29.

Поступила после доработки 1 октября 2021 г.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A MECHANISM OF ANTITUMOR AND ANTIMETASTATIC ACTION OF HYBRID ORGANOTIN COMPOUNDS

© Authors, 2021

M.A. Dodokhova

Ph.D. (Med.), Associate Professor, Department of Biomedicine and Neuroscience, and General and Clinical Biochemistry № 2, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: dodokhova@mail.ru

A.V. Safronenko

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: andrejsaf@mail.ru

I.M. Kotieva

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: kukulik70@mail.ru

E. R. Milaeva

Ph.D. (Chem.), Professor, Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis,
Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
E-mail: helenamilaeva@mail.ru

D.B. Shpakovsky

Ph.D. (Chem.), Senior Research Scientist, Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis,
Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
E-mail: dmshpak@mail.ru

V.G. Trepel

Ph.D. (Chem.), Rostov-on-Don branch of the Federal State Budgetary Institution «IMCEUAOSMP» of Roszdravnadzor (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: vartantrepel.61@gmail.com

M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova

Senior Laboratory Assistant, Department of Chemistry, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: rita.kuljaginova@rambler.ru

V.M. Kotieva

Student, Medical and Preventive Faculty, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
E-mail: kotieva.violetta@mail.ru

The article is devoted to the study of the effect of hybrid organotin compounds (OOS) containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol on the level of mitochondrial dysfunction in the mitochondria of the liver and the primary tumor node of tumor – bearing animals (melanoma B16). The aim of the study was to evaluate some markers of oxidative damage and apoptotic processes in mitochondria with a five – fold intraperitoneal administration of bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me5) to C57B1/6 mice 48 hours after transplantation of tumor material (subcutaneously) on models of transplanted melanoma B16 tumors at the maximum effective doses of 375 mg/kg and 250 mg/kg, respectively.

Based on the results of the study, it can be concluded that the candidates studied by us for drugs of the antitumor group bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me5) have properties to modulate oxidative stress and apoptotic processes in the mitochondria of tumor – bearing animals with melanoma B16. The obtained data fully correlate with the change in the growth of the primary focus and the activity of metastasis of the tumor process. One of the main targets of the effects of hybrid organotin compounds Me3 and Me5 is the mitochondria.

Key words: organotin compounds, mitochondria, mitochondrial dysfunction, antitumor agents.

For citation: Dodokhova M.A., Safronko A.V., Kotieva I.M., Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Trepel V.G., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of antitumor and antimetastatic action of hybrid organotin compounds. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(11):28–33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>

REFERENCES

1. Gasparre G., Rossignol R., Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2017; 1858(8): 553–732. doi:10.1016/j.bbabi.2017.05.004.
2. Luo Y., Ma J., Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(16): 5598. doi:10.3390/ijms21165598.
3. Emily I. Chen. Mitochondrial dysfunction and cancer metastasis. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes.* 2012; 44: 619–622. doi: 10.1007 / s10863-012-9465-9.
4. Milaeva E.R., Dodokhova M.A., Shpakovskij D.B., Antonenko T.A., Safronko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Gancgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S. Mechanizmy citotoksicheskogo dejstva olovoorganicheskikh soedinenij. *Biomedicina.* 2021; 17(2): 88–99.
5. Dodokhova M.A., Safronko A.V., Kotieva I.M., Suhorukova N.V., Gancgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Komarova E.F., Shpakovskij D.B., Milaeva E.R. Ocenka farmakoterapevtsicheskogo potentsiala olovoorganicheskikh soedinenij in vivo. *Biofarmaceuticheskij zhurnal.* 2021. 13(3): 11–15.
6. Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Francijanc E.M., Tkajla L.D., Przhedekij Ju.V. Vlijanie rosta perevivnoj melanomy v16/f10 na funkcionirovanie sistemy perekisnogo oksigenija lipidov v pecheni samok myshej S57VL/6. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: Estestvennye nauki.* 2017; 3–2 (195–2): 4–10.
7. Kotieva I.M., Kit O.I., Francijanc E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cherjarina N.D., Pogorelova Ju.A., Blikjan M.V. Vlijanie hronicheskoj boli na uroven' polovyh gormonov, prolaktina i gonadotropnyh gormonov v syvorotke krovi i patologicheski izmenennoj kozhe u samok myshej v dinamike rosta zlokachestvennoj melanomy. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Serija: Estestvennye nauki.* 2018; № 2(198): 106–116.
8. Jeksperimental'naja ocenka protivopuholovyh preparatov v SSSR i SShA. Pod red. Z.P. Sof'inoj, A.B. Syrkina (SSSR), A. Goldina, A. Klajna (SShA). M.: Medicina; 1980.
9. Egorova M.V., Afanas'ev S.A. Vydelenie mitohondrij iz kletok i tkanej zhivotnyh i cheloveka: sovremennye metodicheskie priemy. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2011; 26(1): 22–28.
10. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. M.: Medicina, 2005; 832 s.
11. Dergacheva D.I., Klajna O.I., Marinichev A.A., Gessler N.N., Teplova V.V., Isakova E.P., Derjabina Ju.I. Antioksidantnoe dejstvie prirodnyh polifenolov na mitohondrii pecheni krysa s toksicheskim gepatitom. *Biologicheskie membrany.* 2020; 37(3): 197–207.
12. Vostrikova S.M., Grinev A.B., Gogvadze V.G. Aktivnye formy kisloroda i antioksidanty v kancerogeneze i terapii opuholej. *Biohimija.* 2020; 85(10): 1474–1488.
13. Kobljakov V.A. Mechanizmy protonirovaniya mezhkletchnogo prostranstva v opuholjah. *Uspehi molekularnoj onkologii.* 2015; 2(3): 21–29.