

Оригинальная статья

@ Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф.,
Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., 2021
УДК: 615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

М.А. Додохова¹, А.В. Сафроненко¹, И.М. Котиева¹, Е.Ф. Комарова¹,
В.Г. Трепель², М.С. Алхусейн-Кулягинова¹, Д.Б. Шпаковский³, Е.Р. Милаева³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Филиал ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения
средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования — оценка безопасности применения в качестве фармацевтических субстанций оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, при внутривенном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки). **Материалы и методы.** Объектами исследования явились три оловоорганических соединения: ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5), (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметилолова (Me-4), бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3). Исследование острой токсичности проведено на 106 крысах Wistar (самки) весом 190-210 г методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD. **Результаты.** Согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС), исследованные оловоорганические соединения следует отнести к следующему классам токсичности: Me-5 — IV, Me-3 — V, Me-4 — II. Средне летальная доза при внутривенном введении для Me-5 $LD_{50} = 955.0 \pm 58.3$ мг/кг, значение LD_{50} для Me3 условно принято много более 2000 мг/кг, для Me-4 лежит в диапазоне от 5 до 50 мг/кг. **Обсуждение.** Модификация молекул оловоорганических соединений в ходе направленного синтеза открывает широкие перспективы для создания противоопухолевых препаратов нового класса. В ходе экспериментального исследования выявлены закономерности взаимосвязи «структура–токсичность» органических производных олова: введение 2,6-ди-трет-бутилфенольной группы значительно снижает токсичность по сравнению с соответствующими исходными субстанциями; метильные производные более токсичны, чем их фенильные аналоги. Соединения IV и V класса токсичности по СГС могут рассматриваться как кандидаты-лидеры для перспективных доклинических исследований в области экспериментальной онкологии. **Выводы.** К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы субстанции Me-3 и Me-5, обладающие наибольшей безопасностью при внутривенном применении.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, острая токсичность, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты.

Цитирование: Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 73-77. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.

Cite as: Study of acute oral toxicity of organotin compounds containing a 2,6-di-tert-butylphenol fragment / Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 73-77. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.

Рукопись поступила: 30.04.2021. Принята в печать: 11.05.2021

STUDY OF ACUTE ORAL TOXICITY OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL FRAGMENT

M.A. Dodokhova¹, A.V. Safronenko¹, I.M. Kotieva¹, E.F. Komarova¹, V.G. Trepel², M.S. Alkhuseyn-Kulyagina¹, D.B. Shpakovskiy³, E.R. Milaeva³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Branch of Informational and methodological center of expertise, accounting and analysis of medical products circulation, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the safety of the use of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol as pharmaceutical substances when administered intragastrically to Wistar outbred rats (females). **Material and methods.** The objects of the study were three organotin compounds: ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me-5), (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate)trimethyltin (Me-4), bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me-3). Acute toxicity study were performed on 106 Wistar rats (female) weighing 190-210 g by "fixed dose" and "up and down" methods according to the OECD protocols. **Results.** According to the harmonized system of hazard classification and labeling of chemical products (GHS) the studied organotin compounds should be assigned to the following toxicity classes: Me-5 — IV, Me-3 — V, Me-4 — II. Average lethal dose in intragastric administration for Me-5 is $LD_{50} = 955.0 \pm 58.3$ mg/kg, the value of LD_{50} for Me-3 is conventionally assumed to be much more than 2000 mg/kg, for Me-4 is in the range of 5 to 50 mg/kg. **Discussion.** The modification of tin-organic molecules in the course of directed synthesis opens broad prospects for the creation of a new class of anticancer drugs. In the course of the experimental study, the regularities of the "structure-toxicity" relationship of organic tin derivatives were revealed: the introduction of the 2,6-di-tert-butylphenol group significantly reduces toxicity compared to the corresponding initial substances; methyl derivatives are more toxic than their phenyl analogues. Compounds of GHS toxicity classes IV and V can be considered as leading candidates for promising preclinical studies in the field of experimental oncology. **Conclusion.** Substances of Me-3 and Me-5, which have the highest safety for intragastric use, were recommended for further study as antitumor drug agents.

Keywords: organotin compounds, acute toxicity, preclinical studies, anticancer drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых эффективных химиотерапевтических средств для лечения злокачественных новообразований — одна из важнейших задач фармакологии и медицины. В настоящее время активно ведется разработка лекарственных субстанций с противоопухолевым действием на основе органических производных металлов, среди которых большой интерес вызывают соединения олова [1-5]. Интенсивное изучение оловоорганических соединений (ООС) началось после открытия М. Гиленом в 1980-е годы их противоопухолевой активности. В 2004 году FDA был одобрен препарат олова «Пурлитин» (Rostaporfin, Sn(IV) этиопурпурин) для лечения возрастной макулярной дегенерации как фотосенсибилизатор. В настоящее время пурлитин прошел фазы II/III клинических испытаний для фотодинамической терапии метастазирующего рака молочной железы и саркомы Капоши.

В последнее время на противоопухолевую активность было протестировано большое число ООС, и многие из них проявили выраженный цитотоксический эффект по отношению к различным линиям опухолевых клеток человека [6]. Однако существенной проблемой при разработке новых кандидатов в лекарственные средства на основе ООС оказалась отмеченная в *in vivo* исследованиях высокая неспецифическая токсичность. ООС могут оказывать влияние на клетки различным образом: уменьшать проницаемость мембран и синтез фосфолипидов, накапливаться в аппарате Гольджи, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, ингибировать синтез ДНК, РНК, бел-

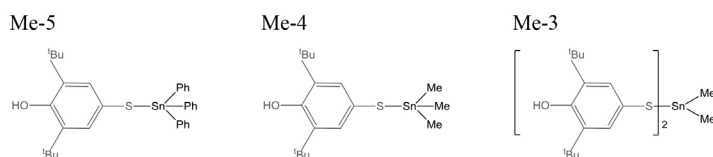
ков и окислительное фосфорилирование, влиять на уровень cAMP и Ca^{2+} , влиять на пролиферацию клеток, ингибировать Na^+ , K^+ - АТФазы и активировать ферменты, участвующие в апоптозе, индуцировать продукцию активных метаболитов кислорода.

Особый интерес представляют гибридные оловоорганические соединения, содержащие протекторный антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола [7-12]. Данные соединения рассматриваются как наиболее перспективные кандидаты в противоопухолевые средства, обладающие оптимальным соотношением «активность-токсичность» [8-11]. В связи с этим возникает задача доклинического исследования перспективных фармацевтических субстанций и оценка безопасности их применения.

Целью исследования явилась оценка безопасности применения в качестве фармацевтических субстанций оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, при внутрижелудочном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились три оловоорганических соединения: ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5), (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметилолова (Me-4), бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) (рис.).



Структурные формулы оловоорганических соединений Me5, Me4, Me3 (обозначение радикалов: ^tBu – трет-бутил, Me – метил, Ph – фенил)

Исследование острой токсичности проведено на 106 крысах Wistar (самки) весом 190-210 г методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD [13, 14]. Животные получены из разведения НИЦ «Курчатовский институт» ПЛЖ «Рапполово».

Исследования выполнялись в соответствии с международными и российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных.

После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) животные были осмотрены на отсутствие внешних признаков заболеваний, стандартизированы по полу, возрасту и весу и рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел. Тестируемые соединения вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1%-ом водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольных групп был введен 1%-ый водный раствор желатина и вода для инъекций в аналогичных объемах.

I этап. При определении класса токсичности в предварительном и основном испытании суспензии Me-3, Me-4 и Me-5 вводили однократно внутрижелудочно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг с интервалом 48 ч между приемом доз каждого уровня. Присвоение тестируемым субстанциям класса токсичности было произведено по Согласованной на глобальном уровне системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Дизайн исследования I этапа представлен в таблице 1.

Таблица 1
Схема введения ООС, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, однократно, внутрижелудочно, для определения класса токсичности по СГС

Вид испытания	Доза, мг/кг	Кол-во животных		
		Me-5	Me-4	Me-3
Предварительное	5	1	1	1
	50	1	1	1
	300	1	-	1
	2000	1	-	1
	1% водный раствор желатина	1	1	1
	вода для инъекций	1	1	1
Основное	5	-	5	-
	50	-	5	-
	300	5	-	-
	2000	5	-	5
	1% водный раствор желатина	5	5	5
	вода для инъекций	5	5	5

При изучении острой токсичности тестируемых объектов в предварительном испытании протестирована начальная доза 5 мг/кг по одному животному для каждой субстанции. На протяжении периода наблюдения в течение 48 ч не отмечено гибели подопытных животных. Токсические проявления (незначительные изменения внешнего вида и поведения) наблюдались у животного, получившего субстанцию Me-4 в течение 2 ч после введения. При введении следующего уровня доз, 50 мг/кг, признаки токсичности нарастающей интенсивности были выявлены только у особи при введении Me-4. Животное подвергли эвтаназии по гуманным соображениям через 72 ч от момента введения и дальнейшее увеличение дозы для Me-4 не проводилось. Для соединений Me-3 и Me-5 признаки токсичности были слабовыраженные и полностью исчезли через 2 и 6 ч после введения. Третий уровень доз эксперимента — 300 мг/кг — не был летальным для животных, получивших субстанции Me-3 и Me-5, признаки общей токсичности были умеренной интенсивности и полностью исчезли к концу первых (Me3) и третьих (Me5) суток после введения. Для обеих субстанций протестирована следующая доза — 2000 мг/кг. Данный уровень оказался чрезвычайно токсичным для вещества Me-5, и животное было подвергнуто эвтаназии на 3 сутки. У особи, которой ввели субстанцию Me-3, токсические признаки были умеренной интенсивности и полностью исчезли к концу 8 суток. При введении контрольных растворов (1% водный раствор желатина, вода для инъекций) не было зафиксировано проявлений токсичности за весь период наблюдения.

В основной эксперимент были выбраны начальные дозы для веществ: Me-4 — 5 мг/кг, Me-5 — 300 мг/кг и Me-3 — 2000 мг/кг. Признаки интоксикации у животных были полностью идентичны по силе и продолжительности описанным в предыдущем испытании. Летальных случаев в течение 14 суток ни в одной группе не зарегистрировано.

Следующим уровнем вводимых доз явились для вещества Me-4 — 50 мг/кг, для Me-5 — 2000 мг/кг. Отмечались нарастающие по интенсивности токсические признаки у всех особей при введении данного уровня доз, в связи с чем на 3 сутки животных подвергли эвтаназии.

II этап. Оценка LD50 с доверительной вероятностью была произведена только для соединения Me-5 с применением нестандартного коэффициента интервала дозы. Нахождение расчетных значений токсических доз (LD16, LD50 LD84) производили, используя специальный статистический метод пробит-анализа по Личфилду-Уилкоксона [15].

Регистрацию изменения общего состояния животных и летальных исходов осуществляли в течение 30 мин. после введения дозы, затем периодически в течение первых 24 ч и впоследствии ежедневно, на протяжении 14 суток наблюдения. Взвешивание особей осуществлялось перед введением, а также на 7 и 14 сутки после введения соединений. Эвтаназия проведена декапитацией на гильотине.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (Протокол № 10/20 от 28.05.2020г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты I этапа исследования. Средняя доза вещества, вызывающая гибель половины животных испытываемой группы (LD₅₀), для Me-3 значительно более 2000 мг/кг, что позволяет отнести это соединение к V классу токсичности; для Me-5, классифицированного как соединение IV класса токсичности, LD₅₀ составило от 300 до 2000 мг/кг, наибольшую токсичность проявило соединение Me-4 — LD₅₀ находится в пределах от 5 до 50 мг/кг, данные значения соответствуют II классу токсичности. Результаты проведения I этапа экспериментов позволили выявить фармацевтическую субстанцию для определения количественной характеристики токсичности LD₅₀, что и явилось целью второй серии экспериментов.

Результаты II этапа исследования. Вещество Me-5 исследовали в возрастающих дозах с интервалом между дозами 100 мг/кг, начиная с дозы 550 мг/кг. При введении возрастающих доз наличие токсических признаков отмечалось во всех группах животных, однако они отличались по продолжительности. По мере пошагового увеличения вводимых доз продолжительность токсических проявлений постепенно нарастает от 3 ч в группе с начальной дозой 550 мг/кг до 168 ч в группе с дозой тестируемого вещества Me-5 950 мг/кг. К окончанию срока наблюдения у животных, получивших дозы 850 мг/кг и 950 мг/кг, отмечены выраженные признаки интоксикации. В дозе 850 мг/кг пало 1 животное на 3 сутки, а в дозе 950 мг/кг — 2 животных на 2 сутки после введения, у выживших животных токсические признаки полностью исчезли к 10 суткам наблюдения.

Токсикометрические расчеты показали для субстанции Me-5:

LD₁₆ = 822,3 мг/кг; LD₅₀ = 955,0 Мг/кг; LD₈₄ = 1096,5 мг/кг; LD₁₀₀ = 1167,25 мг/кг. После вычисления стандартной ошибки LD₅₀ получаем LD₅₀ = 955,0 ± 58,3 мг/кг.

Для соединения Me-3 и Me-4 определение средней летальной дозы не проводилось, так как значение LD₅₀ Me-3 условно (в соответствии с протоколом) принято много более 2000 мг/кг, а Me-4, относясь ко II классу токсичности, не может быть рассмотрено в качестве кандидата в противоопухолевые лекарственные средства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Токсичность оловоорганических соединений определяется несколькими химическими структурными факторами: природой заместителей R, образующего ковалентные связи «металл-углерод»; координационной доступностью атома Sn для образования связи с мишенью; относительно стабильной связью L-Sn (например, S-Sn); медленной гидролитической деструкцией [6]. Исследованные соединения Me-3, Me-4, Me-5 отличаются от известных оловоорганических соединений, обладающих противоопухолевой активностью, тем, что в состав их молекул входит протекторная антиоксидантная группа 2,6-ди-трет-бутилфенола (миметика α-токофе-

рола). Данные in vitro исследований, полученные нами ранее с использованием электрохимического метода, ДФПГ теста, CUPRAC теста, а также при изучении перекисного окисления липидов, митохондриальных функций, свидетельствуют о том, что вещества обладают антирадикальной активностью. Антиоксидантная активность соединений Me-3, Me-4, Me-5 с фенольной группой определяется способностью отрыва атома водорода от фенола и способностью участвовать в переносе электрона [7-11]. Кроме того, использование метода совместного культивирования злокачественных и условно нормальных клеток доказывает, что присутствие в молекулах соединений Sn 2,6-ди-трет-бутилфенольной группы снижает цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам в ~1.2 раза [11].

Из таблицы 2 значений LD₅₀ исследуемых соединений и их более простых аналогов [16] следует, что уровень токсичности ООС определяется как природой заместителей R, так и лиганда L, связанного с атомом олова.

Таблица 2
Значения LD₅₀ для органических соединений олова при внутривенном введении крысам

Соединения Me-5, Me-4, Me-3 и их аналоги	Название	LD ₅₀ , мг/кг
	дихлорид диметиллолова	237
	бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллолова (Me-3)	> 2000
	ацетат триметиллолова	9
	(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметиллолова (Me-4)	5-50
	ацетат трифениллолова	125-150
	(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифениллолова (Me-5)	954

Примечание: обозначение радикалов: Ac — ацетил, tBu — трет-бутил, Me — метил, Ph — фенил.

Метильные производные более токсичны, чем их фенильные аналоги, причем число метильных групп также сказывается на токсичности: наличие трех метильных групп обуславливает существенно более высокую токсичность, чем в случае двух метильных групп.

Важно отметить, что во всех случаях для субстанций Me-3, Me-4, Me-5, содержащих антиоксидантную 2,6-ди-трет-бутилфенольную группу, значения LD₅₀ на порядок выше, чем для соответствующих исходных оловоорганических соединений. А при наличии двух фенольных групп в молекуле токсичность снижается на 2 порядка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклиническое изучение острой токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола — Ме-5 (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова, Ме-3 (бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат)диметилолова) и Ме-4 (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметилолова при внутрижелудочном введении крысам позволило выявить класс опасности данных химических субстанций. Согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) исследованные оловоорганические соединения следует отнести к следующим классам токсичности: Ме-5 — IV, Ме-3 — V, Ме-4 — II. Доклиническое изучение острой токсичности Ме-5 позволило выявить среднюю летальную дозу LD50 = 9550.0 ± 58.3 мг/кг.

Рекомендованы к дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов субстанции Ме-3 и Ме-5, обладающие наибольшей безопасностью при внутрижелудочном применении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anti-cancer activity of di- and tri-organotin(IV) compounds with D-(+)-Galacturonic acid on human tumor cells / A. Attanzio, M. Ippolito, M. A. Girasolo [et al.] // *Inorg Biochem.* – 2018. – Vol. 188. – P. 102-112. – Doi: 10.1016/j.inorgbio.2018.04.006.
2. Structure-activity relationships of new Organotin(IV) anticancer agents and their cytotoxicity profile on HL-60, MCF-7 and HeLa human cancer cell lines / H. Ullah, V. Previtali, H. B. Mihigo [et al.] // *Eur J Med Chem.* – 2019. – Vol. 181. – P. 111544. – Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.047.
3. Cytotoxic Activity of Organotin(IV) Derivatives with Triazolopyrimidine Containing Exocyclic Oxygen Atoms / A. Attanzio, S. D'Agostino, R. Busà [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25 (4). – P. E859. – Doi: 10.3390/molecules25040859.
4. Gielen, M. Organotin Compounds: From Kinetics to Stereochemistry and Antitumor Activities / M. Gielen, M. Biesemans, R. Willem // *Appl Organomet Chem.* – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 440-450. – Doi: 10.1002/aoc.771.
5. Tin Chemistry Fundamentals, Frontiers, and Applications / A. G. Davies, M. Gielen, K. H. Pannell, E. R. T. Tiekink // Wiley. – 2008. – 752 p.
6. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives / C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, T. Sismanoglu, N. Hadjiliasidis // *J Inorg Biochem.* – 2019. – Vol. 194. – P. 114-152. – Doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
7. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties / T. A. Antonenko, D. B. Shpakovsky, M. A. Vorobyov [et al.] // *Appl Organomet Chem.* – 2018. – Vol. 32 (7). – P. e4381. – Doi: 10.1002/aoc.4381.
8. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol / D. B. Shpakovsky, C. N. Banti, E. M. Mukhatova [et al.] // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43 (18). – P. 6880-90. – Doi: 10.1039/c3dt53469c.
9. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments / E. R. Milaeva, D. B. Shpakovsky, Y. A. Gracheva [et al.] // *J Organomet Chem.* – 2015. – Vol. 782. – P. 96-102. – Doi: 10.1016/j.jorganchem.2014.12.013.
10. Milaeva, E. R. Hybrid metal complexes with opposed biological modes of action – promising selective drug candidates / E. R. Milaeva, V. Yu. Tyurin // *Pure and Applied Chemistry.* – 2017. – Vol. 89 (8). – P. 1065-1088. – Doi: 10.1515/pac-2016-1130.
11. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review / E. R. Milaeva, D. B. Shpakovsky, Yu. A. Gracheva [et al.] // *Pure and Applied Chemistry.* – 2020. – Vol. 92 (8). – P. 1201-1216. – Doi: 10.1515/pac-2019-1209.
12. Protective effect of meso-tetrakis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) porphyrin on the in vivo impact of trimethyltin chloride on the antioxidative defense system / E. R. Milaeva, V. Yu. Tyurin, Y. A. Gracheva [et al.] // *Bioinorg Chem Appl.* – 2006. – Vol. 2006. – P. 64927. – Doi: 10.1155/BCA/2006/64927.
13. OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
14. OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. – Doi: 10.1787/9789264071049-en.
15. Прозоровский, В. В. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ / Общество духовной и психической культуры. – Байкальск, 1994. – 46 с. [Prozorovskiy, V. V. Practical guide for the accelerated determination of the average effective doses and concentrations of biologically active substances / *Obshchestvo dukhovnoy i psikhicheskoy kul'tury.* – Baykal'sk, 1994. – 46 (in Russ.)].
16. Ширяев, В. И. Оловоорганические соединения как инсектоакарициды // *Агрохимия.* – 2010. – № 3. – С. 83-94 [Shiryayev, V. I. Organotin compounds as insectoacaricides / *Agrokhimiya.* – 2010. – № 3. – P. 83-94 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Додохова Маргарита Авдеевна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-3104-827X.
Email: dodohova@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-4625-6186

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Комарова Екатерина Федоровна, д.б.н.
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-7553-6550

Трепель Вартан Григорьевич, к.м.н.
Филиал ФГБУ ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-0933-6363

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Шпаковский Дмитрий Борисович, к.х.н.
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
ORCID: 0000-0002-7824-3382

Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
ORCID: 0000-0002-5489-3866

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova, MD, Associate Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-3104-827X.
Email: dodohova@mail.ru

Andrey V. Safronenko, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-4625-6186

Inga M. Kotieva, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Ekaterina F. Komarova, Ph.D. in biology
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-7553-6550

Vartan G. Trepel Трепель, MD
Branch of Informational and methodological center of
expertise, accounting and analysis of medical products
circulation, Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-0933-6363

Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dmitrij B. Shpakovskiy, Candidate of Chemical Sciences
M.V. Lomonosov Moscow State University, M
oscow, Russia
ORCID: 0000-0002-7824-3382

Elena R. Milaeva, Ph.D. in chemistry, Professor
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0002-5489-3866