

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-006.66

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-133-141

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АЗОЛОАЗИНОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА MCF-7

**А.Х. Хумаири¹, О.В. Островский¹, Е.В. Зыкова¹, Д.Л. Сперанский¹,
Д.Л. Алексеева², Е.В. Садчикова²**

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ахмед Хамид Хумаири, ahmed.h.mneahil@gmail.com

Аннотация. Работа посвящена определению цитотоксической активности новых азолазинов с целью установить потенциальную возможность их использования в качестве противоопухолевых средств, в том числе для химиотерапии метастатического рака молочной железы. Актуальность работы обусловлена широким распространением онкологических заболеваний и высокой смертности от них, что диктует необходимость постоянно получать клеточные линии и совершенствовать протоколы культивирования для испытания новых противоопухолевых препаратов и получения новых сведений о химии рака. В исследовании применены методы культивирования клеток линии MCF-7 и определения цитотоксичности в метилтетразолиевом тесте. Сравнительную цитотоксичность проводили путем определения концентрации, вызывающей 50%-ю гибель клеток для 11 новых азолазинов, взятых в концентрациях от 0,25 до 10,0 мкмоль/л. В качестве препарата сравнения использовали эпирубицин, широко применяемый при химиотерапии рака молочной железы. В результате установлено, что не все вещества имеют токсические свойства, несмотря на схожее химическое строение и механизм действия на клетку. Наименее токсичными оказались субстанции 10 и 11, у которых в максимальной исследуемой концентрации 10 мкмоль/л выживаемость клеток оказывалась 86 и 75 % соответственно. Наиболее токсичными соединениями в отношении клеток MCF-7 являются субстанции 4 и 6 с показателями цитотоксичности выше соответственно в 11,0 и 3,1 раза по сравнению с эпирубицином. Полученные данные можно использовать как основу для выбора субстанций 4, 6 и 9 для дальнейшего изучения их генотоксических и метаболических свойств на клеточных моделях и лабораторных животных как веществ с потенциальной противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, азолазины, цитотоксическая активность, метилтетразолиевый тест, клеточная линия MCF-7

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

CYTOTOXIC ACTIVITY OF NEW AZOLOAZINES IN THE STUDY OF HUMAN BREAST CANCER MCF-7 CELL CULTURE

A.H. Humairi¹, O.V. Ostrovsky¹, E.V. Zyкова¹, D.L. Speransky¹, D.L. Alexeeva², E.V. Sadchikova²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Ahmed H. Humairi, ahmed.h.mneahil@gmail.com

Abstract. The work presents the results of study the cytotoxic activity of new azoloazine derivatives to establish the potential its possibility of use as antitumor agents, including for chemotherapy of metastatic breast cancer. The relevance of the work is due to the wide spread of oncological diseases and high cancer mortality, which dictates the need to constantly obtain cell lines and improve cultivation protocols for testing new antitumor drugs and obtaining new information about the chemistry of cancer. The culturing MCF-7 cells and determining cytotoxicity in a methyltetrazolium test are base methods used in this study. Comparative cytotoxicity was carried out by determining the concentration causing 50 % cell death for 11 azolotriazine derivatives taken at concentrations from 0.25 to 10.0 $\mu\text{M/L}$. Epirubicin, widely used in breast cancer chemotherapy, we used as a comparison drug. As a result, it was found that not all substances have toxic properties, despite the similar chemical structure and mechanism

of action on the cell. The least toxic substances 10 and 11, in which, at the maximum studied concentration of 10 $\mu\text{M/L}$, cell survival was 86 and 75 %, respectively. The most toxic compounds against MCF-7 cells are substances 4 and 9 derivatives of with cytotoxicity indicators higher, respectively, by 11.0 and 3.1 highly compared to Epirubicin. The obtained data can be used as a basis for the selection of substances 4 and 9 for further study of their properties on cell models and laboratory animals as substances with potential anticancer activity.

Keywords: breast cancer, azoloazines, cytotoxic activity, methyltetrazolium test, MCF-7 cell line

Во всем мире в 2020 году было диагностировано 19,3 млн новых случаев рака, и это привело к смерти 9,9 млн человек [1].

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым раком у женщин. В 2020 г. заболевание диагностировали у 2,3 млн человек (каждый восьмой новый случай злокачественной опухоли в мире), 685 тысяч от него скончались [2]. РМЖ составляет 23 % от общего числа случаев онкологических заболеваний и 14 % смертей от рака, что делает чрезвычайно актуальными научные исследования в этой области для преодоления как экономических, так и социальных проблем в современном обществе [3]. Общая смертность снизилась лишь на 30 % с чувствительностью >90 % современных подходов к скринингу РМЖ [4].

Несмотря на то, что для лечения рака используется множество подходов, включая хирургические и лучевые, химиотерапия активно используется на всех стадиях лечения РМЖ, в том числе в составе комбинированных схем. Для метастатического рака химиотерапия становится методом выбора [5].

Клеточные линии, по-видимому, являются ключевым элементом для молекулярной диагностики РМЖ, поскольку они могут широко использоваться во многих аспектах изучения РМЖ и повышения эффективности различных подходов к его лечению [6].

Клеточная линия MCF-7, по общему признанию, является универсальным вариантом для скрининговых

исследований новых противоопухолевых веществ с самым различным спектром действия [5].

Перспективными и эффективными средствами могут оказаться химические вещества, являющиеся близкими структурными аналогами митозоломида и темозоломида. Последние являются алкилирующими агентами и широко применяются в химиотерапии опухолей.

К настоящему моменту синтезированы разнообразные производные темозоломида, представляющие интерес для оценки их применения в качестве противоопухолевых средств [7, 8].

Представляется перспективным провести скрининговую оценку потенциальной цитотоксической активности *in vitro* для группы соединений рассматриваемого класса производных азолоазинов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Для скрининга потенциальных противоопухолевых агентов изучить цитотоксические свойства 11 производных азолоазинов в культуре клеток рака молочной железы человека MCF-7.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе для оценки потенциальных противоопухолевых свойств были использованы следующие вещества (рис. 1). Препаратом сравнения являлся эпирубицин.

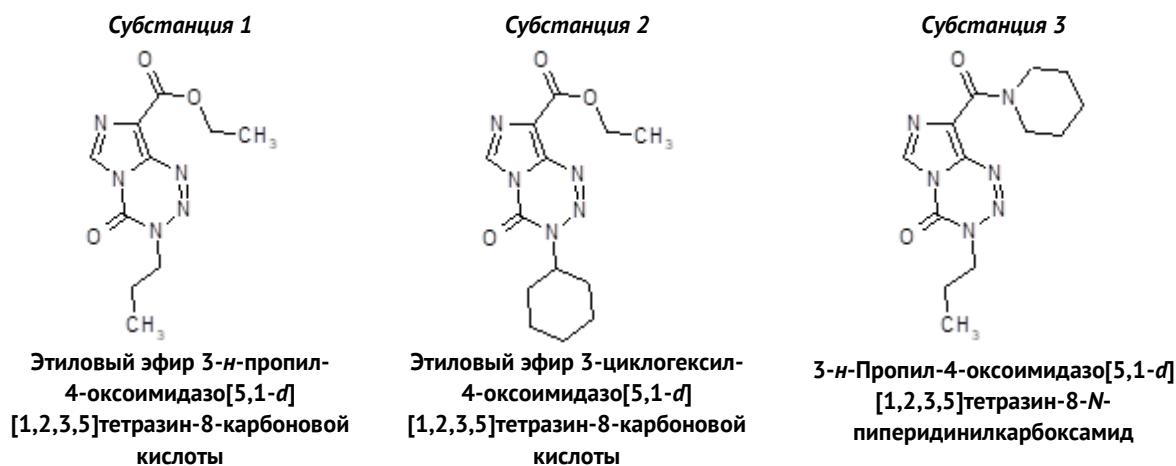
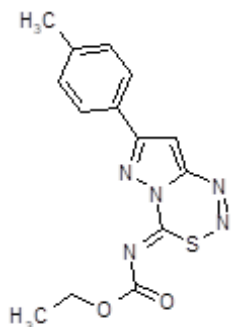


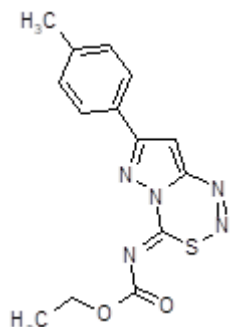
Рис. 1. Общая характеристика тестируемых веществ. Синтез производных 1–4 приведен в работе [8], производного 5 – в работе [9], производных 6–9 – в статье [10], производных 10–11 – в статье [11]

Субстанция 4



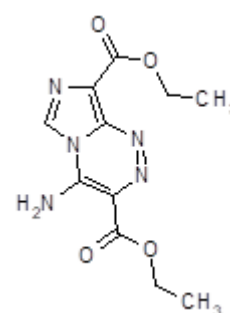
3-Циклогексил-
4-оксоимидазо[5,1-*d*]-
[1,2,3,5]тетразин-8-*N*-
пиперидинил-карбоксамид

Субстанция 5



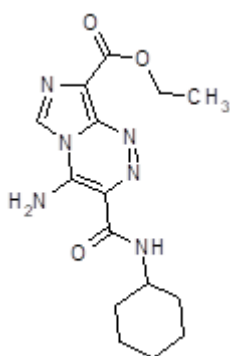
5-(*p*-Толуил)-8-этоксикарбонил-
иминопирозоло[5,1-*d*]
[1,2,3,5]тиатриазин

Субстанция 6



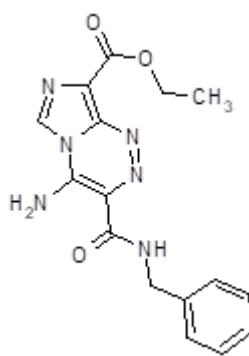
Диэтиловый эфир 4-
аминоимидазо[5,1-*c*]
[1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой
кислоты

Субстанция 7



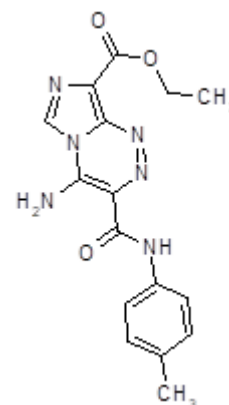
4-Амино-8-этоксикарбонил-
имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазин-
3-*N*-циклогексил-карбоксамид

Субстанция 8



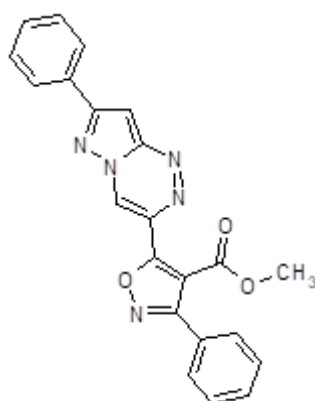
4-Амино-8-этоксикарбонил-
имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазин-
3-*N*-бензилкарбоксамид

Субстанция 9



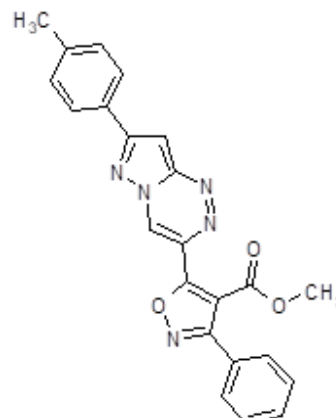
4-Амино-8-этоксикарбонил-
имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазин-
3-*N*-(*p*-толуил)карбоксамид

Субстанция 10



3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазолил)-
7-фенилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин

Субстанция 11



3-(3'-Фенил-4'-метоксикарбонил-изоксазолил)-
7-(*p*-толил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин

Рис. 1 (окончание). Общая характеристика тестируемых веществ. Синтез производных 1–4 приведен в работе [8], производного 5 – в работе [9], производных 6–9 – в статье [10], производных 10–11 – в статье [11]

MCF-7 использована в работе как основная клеточная линия РМЖ человека. В настоящее время MCF-7 является самой популярной линией для исследования цитотоксичности противоопухолевых соединений и молекулярных особенностей протекания рака молочной железы. Клетки имеют эпителиоподобное строение, экспрессируют рецепторы к эстрогенам, могут синтезировать эстрадиол, что делает их оптимальными мишенями для изучения рецепторов и химиотерапии. Линия MCF-7 образует монослойные культуры с выживаемостью до 95 % и конfluence-ностью до 100 % за счет сохранения способности к размножению [12, 13].

Для определения цитотоксичности вначале клеточную культуру MCF-7 рассеивали во флакон и доращивали до монослоя. Для посева на 96-луночный планшет удаляли питательную среду и переводили клетки в раствор дезинтегратора трипсин-ЭДТА 0,25 %, после чего центрифугировали 5 мин при 1000 об./мин. Осадок ресуспендировали в 2 мл полной питательной среды и готовили суспензию из расчета 1 млн клеток в 10 мл полной питательной среды. В каждую лунку планшета помещали 100 мкл суспензии (10^4 клеток) и добавляли исследуемые вещества в необходимых конечных концентрациях – 0,25; 1,0; 2,5; 5,0 и 10,0 мкмоль/л. Помимо этого, на планшете были отрицательный контроль, растворитель 1 % ДМСО и положительный контроль (10 % ДМСО). Планшет с внесенными соединениями помещали на 1 ч в CO_2 -инкубатор.

Для выявления жизнеспособности клеток использовали метилтетразолиевый тест. 100 мг тетразолиевого красителя растворяли в 40 мл физиологического раствора (5 мг/мл) [14]. Для окрашивания клеток планшет помещали в инкубатор на 2 ч, после чего растворы в лунках заменяли на ДМСО для растворения кристаллов формазана. Выживаемость клеток рассчитывали по формуле $(OP_{\text{опытных лунок}} - OP_{\text{среды}}) / (OP_{\text{контрольных лунок}} - OP_{\text{среды}}) \times 100 \%$, где ОП – оптическая плотность. Определяли концентрацию тестируемого соединения, при которой наступало максимальное подавление жизнеспособности клеток от контроля.

Концентрацию вещества, которая вызывает 50%-ю гибель клеток (IC_{50}), рассчитывали графически по дозозависимой кривой с помощью программного обеспечения Origin (OriginLab Corporation).

Статистическую оценку результатов эксперимента *in vitro* проводили по каждой клеточной линии путем сравнения показателей в опытной и контрольной группах. Внутригрупповой сравнительный анализ проводился по критерию Краскела – Уоллиса

(непараметрический вариант ANOVA) с последующими множественными сравнениями по Бонферрони – Данну (пакет Statistica 10.0). Сравнение между группами проводилось по критерию Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне доверительной вероятности p меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные кривые цитотоксичности тестируемых соединений представлены на рис. 2 и 3.

Вначале был проведен анализ цитотоксичности эпирубицина в МТТ-тесте как препарата сравнения. Максимальное подавление C_k/C_{max} составило $1,72/0,82 = 2,10$. Расчетная концентрация половинного торможения IC_{50} оказалась равной 9,37 мкмоль/л. Как итог, прямой эффект эпирубицина был расценен как незначительный.

Выраженный цитотоксический эффект рубомицина, таким образом, приходился только на его максимальную концентрацию. Эти и последующие дозы не сопоставимы с теми, что применяются в практике при лечении злокачественных новообразований. Связано это с тем, что вещество имеет преимущественно цитостатическую активность через воздействие на генетический материал клетки, не затрагивая мембрану, что и являлось бы признаком прямой цитотоксичности [15].

Было выявлено, что *субстанция 1* снижает жизнеспособность клеток РМЖ во всем диапазоне исследованных концентраций с эффектом, который можно расценивать как дозозависимый. Максимальное подавление, C_k/C_{max} составило $1,64/0,66 = 2,48$ при концентрации 10 мкмоль/л. Концентрация половинного торможения IC_{50} составила 7,72 мкмоль/л.

Субстанция 2 незначительно снижала жизнеспособность клеток без дозозависимого эффекта. Максимальное подавление C_k/C_{max} составляло $1,72/1,02 = 1,69$ при концентрации 5 мкмоль/л, концентрация половинного торможения IC_{50} в исследуемом диапазоне концентраций так и не была достигнута. Эффект соединения был расценен как незначительный.

Субстанция 3 практически не снижала жизнеспособность клеток в исследованном диапазоне концентраций, дозозависимого эффекта не наблюдалось. Максимальное подавление C_k/C_{max} составляло $1,64/0,94 = 1,74$ при концентрации 5 мкмоль/л, концентрация половинного торможения IC_{50} достигнута не была. Несмотря на то, что предшественник производного SE3 обладает противоопухолевой активностью, данное вещество не показало активности в отношении клеток РМЖ человека.

По данным МТТ-теста *субстанция 4* значительно снижала жизнеспособность клеток РМЖ во всем диапазоне концентраций. Максимальное подавление C_k/C_{max} составило $2,13/0,29 = 7,34$ при концентрации SE4 10 мкмоль/л, расчетное IC_{50} – 0,85 мкмоль/л. Стоит отметить, что производное SE4 является одним из самых токсичных из всей тестируемой выборки, его эффект можно расценивать как дозозависимый.

Производное 5 умеренно снижало жизнеспособность клеток в исследованном диапазоне концентраций, зависимость от дозы не была очевидной. Максимальное подавление C_k/C_{max} было достигнуто при концентрации 10 мкмоль/л и составило $2,13/0,75 = 2,84$. Расчетная концентрация половинного торможения IC_{50} для SE5 оказалась равной 6,92 мкмоль/л. Субстанция была отнесена к умеренно цитотоксическим соединениям.

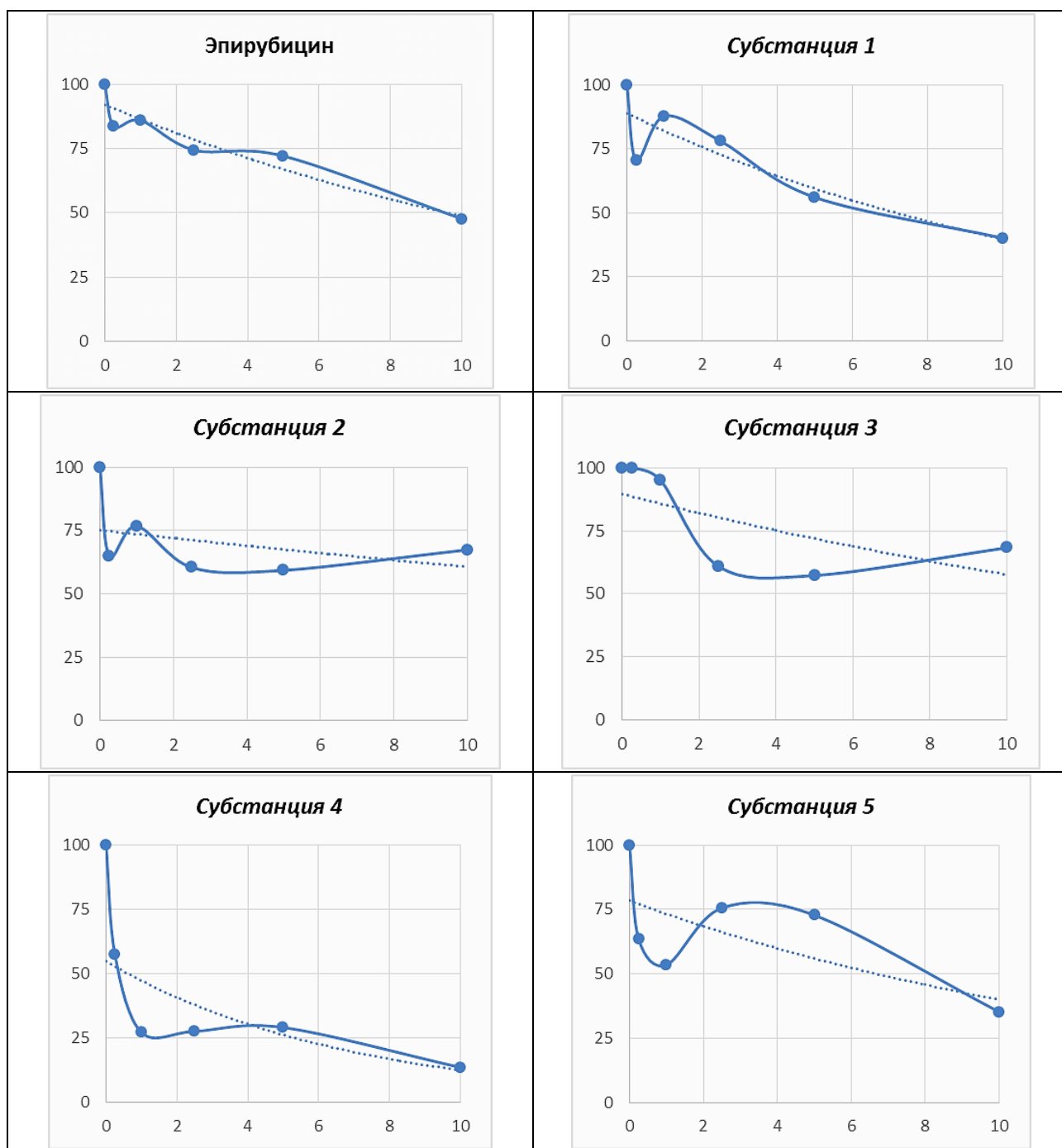


Рис. 2. Цитотоксическая активность новых производных азолоазинов 1–6 в культуре клеток рака молочной железы человека MCF-7.

Здесь и на следующем рисунке: по оси абсцисс – концентрация действующего вещества, мкмоль/л; по оси ординат – выживаемость клеток, %

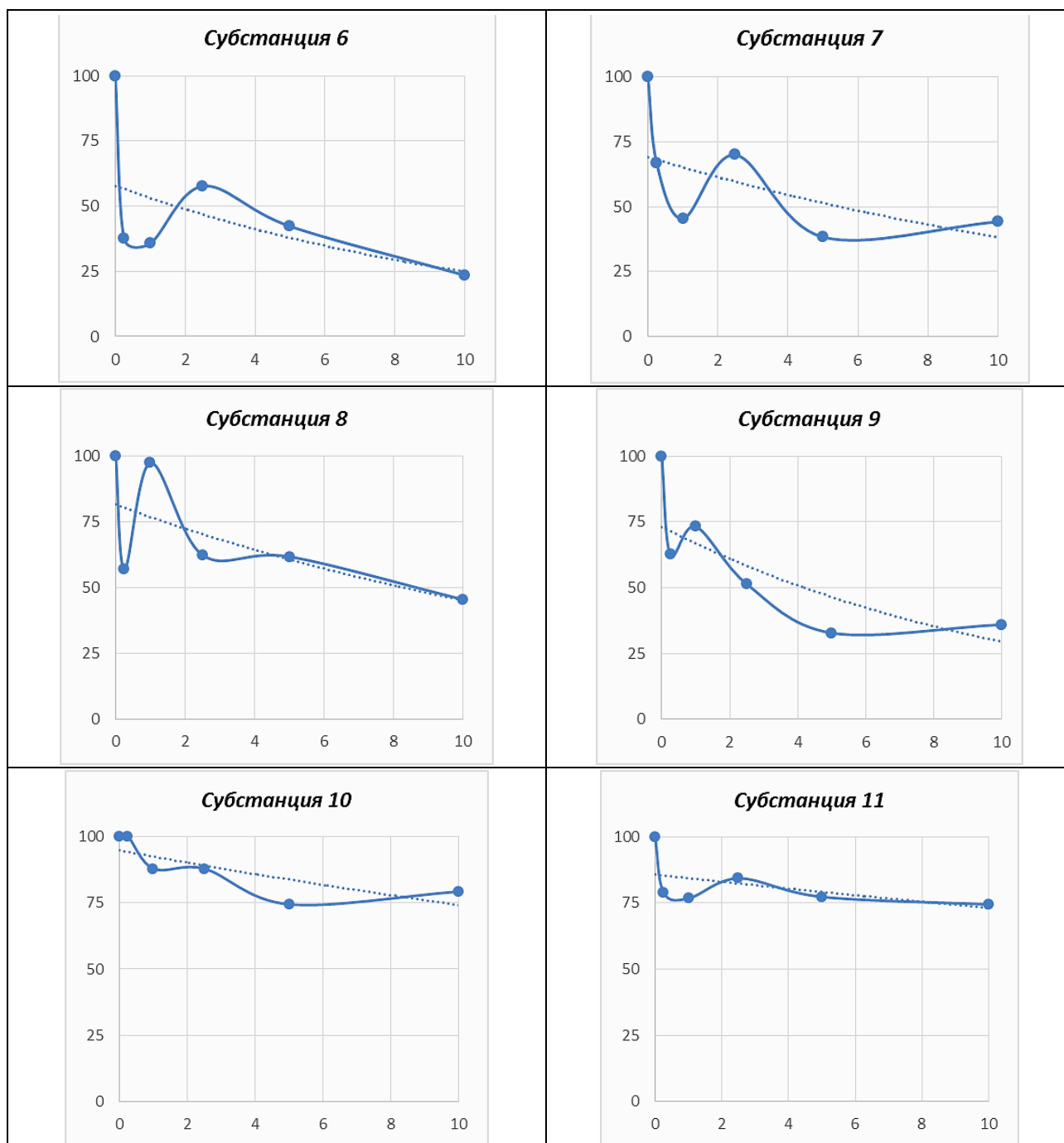


Рис. 3. Цитотоксическая активность новых производных азолоазинов 7–11 и эпирубицина в культуре клеток рака молочной железы человека MCF-7

Субстанция 6, по данным МТТ-теста, демонстрировала цитотоксический эффект на всем диапазоне исследованных концентраций. Максимальное подавление $C_{1/2}/C_{max}$ составило $2,13/0,53 = 4,02$ при концентрации SE6 10 мкмоль/л. Расчетная IC_{50} составила 2,98 мкмоль/л. Данное производное оказалось одним соединений с высокой токсичностью в настоящей выборке.

Производное 7 снижало жизнеспособность клеток РМЖ во всем диапазоне концентраций. Максимальное

подавление жизнеспособности было достигнуто при концентрации 5 мкмоль/л и составило 2,61, но и при других концентрациях величины показателя существенно не различались. Расчетная IC_{50} составила 5,50 мкмоль/л. Соединение отнесено к веществам с умеренной цитотоксичностью.

Производное 8 в умеренной степени вызвало дозозависимое снижение жизнеспособности клеток РМЖ на всем диапазоне концентраций, максимальное

подавление C_k/C_{max} составило $1,83/0,83 = 2,20$ при максимальной концентрации 10 мкмоль/л. Расчетное половинное торможение IC_{50} было достигнуто при концентрации 8,44 мкмоль/л. Соединение отнесено к веществам низкой цитотоксической активностью.

В следующей выборке было показано, что *субстанция 9* снижала жизнеспособность клеток РМЖ во всем диапазоне концентраций. Максимальное подавление C_k/C_{max} составило $1,83/0,60 = 3,05$ при концентрации SE9 5 мкмоль/л. Концентрация половинного торможения IC_{50} оказалась равной 6,25 мкмоль/л. По итогам исследования производное 9 было отнесено к веществам с низкой цитотоксической активностью.

Производное 10 по результатам МТТ-теста проявило отсутствие сколько-нибудь достоверной цитотоксической активности до концентрации 5 мкмоль/л, когда регистрировали максимальное подавление, равное 1,34. В максимальной исследуемой дозе токсический эффект достоверно не проявлялся. Концентрация половинного торможения IC_{50} прогнозировалась

значительно выше 10 мкмоль/л. Итогом этой части исследование стало заключение об отсутствии цитотоксического эффекта производного 10.

Аналогичные результаты были получены при исследовании цитотоксичности *субстанции 11*. По результатам МТТ-теста в изученном диапазоне концентраций также отмечалась тенденция к снижению жизнеспособности клеток РМЖ. Максимальное подавление C_k/C_{max} составило $1,72/1,28 = 1,34$ при концентрации 10 мкмоль/л, а расчетная концентрация половинного торможения IC_{50} оказалась значительно выше 10 мкмоль/л. Как итог было высказано заключение об отсутствии цитотоксической активности этого соединения.

Итоговые представления о сравнительной цитотоксичности исследуемых препаратов суммированы на рис. 4. Хорошо заметно, что наибольшей активностью (и, следовательно, перспективностью для дальнейшего изучения в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов) являются новые производные азолоазинов 4 и 6.

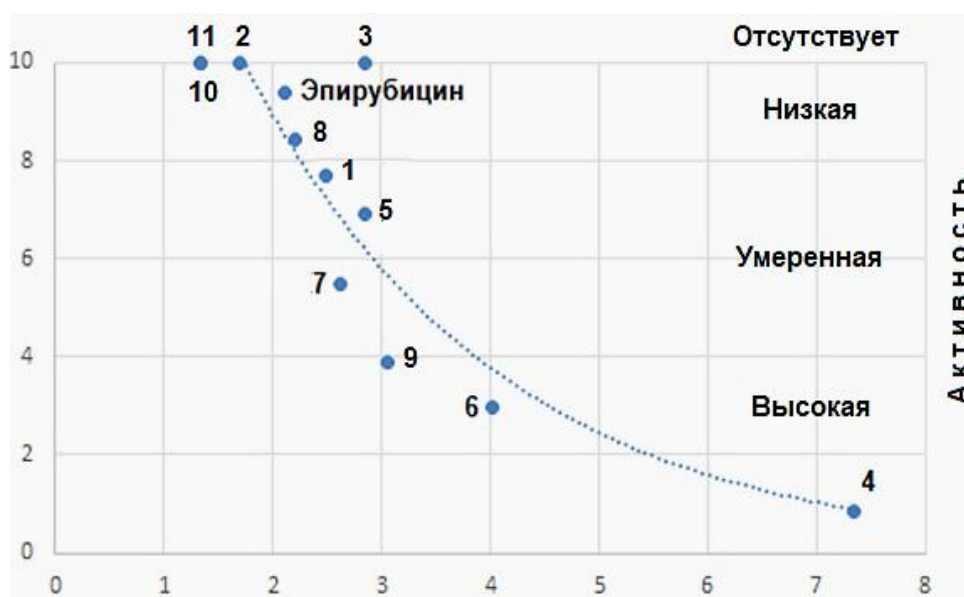


Рис. 4. Сравнительная цитотоксическая активность новых производных азолоазинов и эпирубицина в культуре клеток рака молочной железы MCF-7.

По оси абсцисс – максимальное подавление в концентрациях 0,25–10,0 мкмоль/л; по оси ординат – расчетная концентрация половинного торможения IC_{50} , мкмоль/л

Клинические испытания незаменимы как научный полигон для противоопухолевой терапии. Но сложные клинические испытания чрезвычайно дороги и трудны для выполнения по причинам материально-технического, нормативного, юридического и этического характера. Итак, неизбежно научному сообществу необходимы модельные системы для изучения молекулярных основ действия лекарств и других

аспектов биологии рака, которые нельзя (и не следует) исследовать на людях. Линии опухолевых клеток стали толчком в развитии исследований РМЖ с начала 1970-х годов, когда были впервые созданы линия MCF-7 и серия MD Anderson [13]. С тех пор количество линий опухолевых клеток, доступных исследователям РМЖ, резко возросло. Некоторые из наиболее эффективных вариантов лечения, доступных сегодня,

существуют только потому, что исследователи смогли выявить механизм заболевания, используя систему культивирования *in vitro*, и разработать целенаправленную терапию.

Линии опухолевых клеток стали еще более мощными с появлением технологии секвенирования следующего поколения. Доступность этой технологии привела к формированию нескольких крупномасштабных инициатив по секвенированию, и они породили огромное количество практических данных. Одной из таких инициатив является Энциклопедия линий раковых клеток (CCLE). CCLE-это совместная работа между Novartis и Broad Institute, который опубликовал данные о мутациях для 1651 гена, представляющих почти 1000 клеточных линий [16].

Исследовательская группа CCLE использовала этот набор данных для сравнения – число копий, паттерн экспрессии и частота мутаций линий опухолевых клеток с первичными опухолями показали, что линии опухолевых клеток репрезентативны для их аналогов *in vivo*. Кроме того, были использованы данные секвенирования, которые предсказали, что линии опухолевых клеток, содержащие определенные мутации, чувствительны к определенным классам лекарств [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследования цитотоксичности *in vitro* на культуре клеток РМЖ человека MCF-7 одиннадцати новых производных азолазинов установлено, что не все вещества имеют токсические свойства, несмотря на схожее химическое строение и механизм действия на клетку.

Наименее токсичными оказались субстанции 10 и 11, у которых в максимальной исследуемой концентрации 10 мкмоль/л выживаемость клеток оказалась 86 и 75 % соответственно. Наиболее токсичными соединениями в отношении клеток MCF-7 являются субстанции 4 и 6 с показателями цитотоксичности выше в 11,0 и 3,1 раза, по сравнению с эписульфидом.

Полученные данные можно использовать как основу для выбора новых производных азолазинов 4, 6 и 9 для дальнейшего изучения их генотоксических и метаболических свойств на клеточных моделях и лабораторных животных как веществ с потенциальной противоопухолевой активностью.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global cancer statistics 2020: GloboScan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249.
2. Rositch A.F., Unger-Saldana K., DeBoer R.J. et al. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer.* 2020;26(10):2394–2404.
3. Akram M., Iqbal M., Daniyal M., Khan A.U. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol. Res.* 2017; 50(1):e33.
4. Longacre M., Snyder N.A., Housman G. et al. A comparative analysis of genetic and epigenetic events of breast and ovarian cancer related to tumorigenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(5):e759.
5. Sweeney E.E., Mcdaniel R.E., Maximov P.Y., et al. Models and mechanisms of acquired antihormone resistance in breast cancer: Significant clinical progress despite limitations. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2013;9(2):143–163.
6. Gradishar W., Anderson B., Abraham J. et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Nat. Comprehensive Cancer Net.* 2020;18:452–478.
7. Garza-Morales R., Gonzalez-Ramos R., Chiba A. et al. Temozolomide enhances triple-negative breast cancer virotherapy *in vitro*. *Cancers (Basel).* 2018;10(5):e144.
8. Sadchikova E.V. Synthesis of new azolo[5,1-d][1,2,3,5]tetrazine-4-ones – analogues of antitumor drug of temozolomide. *Rus. Chem. Bull.* 2016;65(7):1867–1872.
9. Sadchikova E.V., Bakulev V.A., Subbotina Ju.O. et al. Synthesis and structure of new imidazo- and pyrazolo[5,1-d][1,2,3,5]thiazotriazines based on reaction of diazoazoles with acyl isothiocyanates controlled by S...O interaction. *Tetrahedron.* 2013;69(34):6987–6992.
10. Sadchikova E.V., Mokrushin V.S. Interaction of 3,8-disubstituted imidazo[5,1-c][1,2,4]triazines with nucleophiles. *Chem. Heterocyclic Comp.* 2014;50(7):1014–1020.
11. Alexeeva D.L., Sadchikova E.V., Volkova N.N. et al. Reactivity of 3-substituted pyrazole-5-diazonium salts towards 3-azolyl enamines. Synthesis of novel 3-azolylpyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines. *ARKIVOC.* 2016;IV:114–129.
12. Alexandrova R., Dinev D., Gavrilova-Valcheva I., Gavrilov I. Cell cultures as model systems in breast cancer research. *Merit Res. J. Med. Med. Sci.* 2019;7(2):73–79.
13. Comsa S., Cimpean A.M., Raica M. The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Res.* 2015;35:3147–3154.
14. Stockert J. C., Horobin R. W., Colombo L. L. et al. Tetrazolium salts and formazan products in cell biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochem.* 2018;120(3):159–167.
15. Zhang K.-P., Fang X., Zhang Y., Chao M. The prognosis of cancer patients undergoing liposomal doxorubicin-based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(34):e26690.
16. Arnedos M., Vicier C., Loi S., Lefebvre C. Precision medicine for metastatic breast cancer limitations and solutions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015;12:693–704.
17. Barretina J., Caponigro G., Stransky N. et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anti-cancer drug sensitivity. *Nature.* 2012;483(7391):603–607.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Ахмед Хамид Хумаири – аспирант кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

Олег Владимирович Островский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, lostr@gmail.com

Екатерина Владимировна Зыкова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, qeenkat@mail.ru

Дмитрий Леонидович Сперанский – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, d_speransky@mail.ru

Дарья Леонидовна Алексеева – аспирант кафедры технологии органического синтеза, химико-технологический институт, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, aprildar@yandex.ru

Елена Владимировна Садчикова – кандидат химических наук, доцент кафедры технологии органического синтеза, химико-технологический институт, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия, selena-ekb@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 08.12.2021; одобрена после рецензирования 17.02.2022; принята к публикации 25.02.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Ahmed H. Humairi – Postgraduate Student of the Department of Theoretical Biochemistry with a course in Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

Oleg V. Ostrovsky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Theoretical Biochemistry with a course in Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, lostr@gmail.com

Ekaterina V. Zykova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Theoretical Biochemistry with a course in Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, qeenkat@mail.ru

Dmitry L. Speransky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, d_speransky@mail.ru

Daria L. Alekseeva – Postgraduate Student of the Department of Organic Synthesis Technology, Institute of Chemical Technology, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia, aprildar@yandex.ru

Elena V. Sadchikova – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Organic Synthesis Technology, Institute of Chemical Technology, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia, selena-ekb@rambler.ru

The article was submitted 08.12.2021; approved after reviewing 17.02.2022; accepted for publication 25.02.2022.