



© 1 Коллектив авторов, 2024

УДК 582.29 : 576.3.044

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>

И. А. Прокопьев^{1, 2*}, У. А. Кременецкая³, О. С. Шемчук^{2, 4}, П. К. Кожухов⁴,
О. Е. Молчанов², Д. Н. Майстренко², К. Н. Семенов^{2, 4}, В. В. Шаройко^{2, 4}

¹ Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

³ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРЦИНОЛОВЫХ ДЕПСИДОВ ЛИШАЙНИКОВ

Поступила в редакцию 22.06.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

В лишайниках синтезируются уникальные вторичные метаболиты, большинство из которых не встречаются в других живых организмах. Известно более 800 таких метаболитов, которые могут находиться в различных частях таллома лишайника. Обычно их содержание варьируется от 1 до 6 % сухой массы таллома, но иногда может достигать 20 %. В последние годы интерес к этим метаболитам возрос благодаря их биологической и фармакологической активности, включая антиоксидантные, цитотоксические, антимикробные, противовоспалительные и анальгетические свойства. Это делает их перспективными источниками новых фармацевтических субстанций, хотя молекулярно-клеточные механизмы их действия требуют дальнейшего изучения. Наиболее многочисленным классом лишайниковых метаболитов являются депсиды, образованные по ацетат-полималонатному пути. Они конъюгируются из двух или трех фенольных колец орцинольного или β-орцинольного типа. На сегодняшний день известно около 141 соединения орцинольного типа депсидов, однако биологическая активность описана менее чем для 10 % из них. Настоящий обзор обобщает данные по цитотоксическим и противоопухолевым эффектам, а также молекулярно-клеточным механизмам действия орцинольного типа депсидов и тридепсидов, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения этой группы соединений, для большинства из которых биологическая активность еще не исследована.

Ключевые слова: лишайники, противоопухолевая активность, фенольные соединения, депсиды

Для цитирования: Прокопьев И. А., Кременецкая У. А., Шемчук О. С., Кожухов П. К., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В. Цитотоксическая и цитостатическая активность орциноловых депсидов лишайников. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):26–34. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>.

* Автор для связи: Илья Андреевич Прокопьев, ФГБУН «Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2. E-mail: prokopiev@binran.ru.

Ilya A. Prokopyev^{1, 2*}, Uliana A. Kremenetskaya³, Olga S. Shemchuk^{2, 4},
Pavel K. Kozhukhov⁴, Oleg E. Molchanov², Dmitrii N. Maistrenko²,
Konstantin N. Semenov^{2, 4}, Vladimir V. Sharoyko^{2, 4}

¹ V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences

2, Professor Popov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov

70, Leningradskaya str., Saint Petersburg, Russia, 197758

³ St. Petersburg University

7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

⁴ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022

CYTOTOXIC AND CYTOSTATIC ACTIVITY OF ORCINOL-TYPE DEPSIDES OF LICHENS

Received 22.06.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Lichens synthesize unique secondary metabolites, most of which are not found in other living organisms. More than 800 such metabolites are known, which can be found in various parts of the lichen thallus. Typically, their content varies from 1 to 6 % of the dry weight of the thallus, but sometimes can reach 20 %. In recent years, interest in these metabolites has increased due to their biological and pharmacological activities, including antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic properties. This makes them promising sources of new pharmaceutical substances, although the molecular cellular mechanisms of their action require further study. The most numerous classes of lichen metabolites are depsides, formed via the acetate-polymalonate pathway. They are conjugated from two or three phenolic rings of the orcinol or β -orcinol type. To date, about 141 orcinol-type depside compounds are known, but biological activity has been described for less than 10 % of them. This review summarizes the data on the cytotoxic and antitumor effects, as well as the molecular cellular mechanisms of action of the orcinol-type depsides and tridepsides, emphasizing the need for further study of this group of compounds, for most of which the biological activity has not yet been studied.

Keywords: lichens, antitumor activity, phenolic compounds, depsides

For citation: Prokopyev I. A., Kremenetskaya U. A., Shemchuk O. S., Kozhukhov P. K., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V. Cytotoxic and cytostatic activity of orcinol-type depsides of lichens. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>.

* **Corresponding author:** Ilya A. Prokopyev, V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, 2, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: prokopiev@binran.ru.

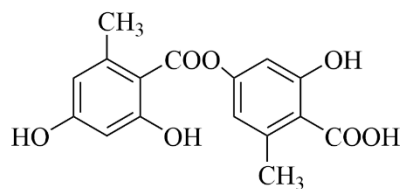
ВВЕДЕНИЕ

Лишайники являются продуцентами широкого спектра специфических вторичных метаболитов, большинство из которых не найдены в других живых организмах [1]. В настоящее время известно более 800 вторичных метаболитов лишайников [2]. Вторичные метаболиты встречаются в разных частях лишайниковых талломов в виде экстрацеллюлярных водонерастворимых кристаллов на наружной поверхности гиф, в коровом слое, а также в сердцевине. Содержание вторичных метаболитов в талломе лишайника обычно варьирует от 1 до 6 % сухого веса таллома, хотя иногда содержание может достигать 20 % сухой массы таллома [3].

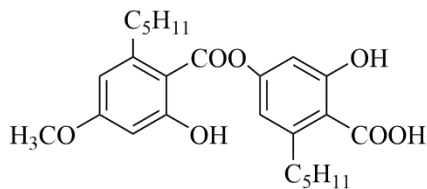
Интерес к исследованию вторичных метаболитов лишайников в последние годы возрос в связи с их биологической и фармакологической активностью. Эти соединения проявляют антиоксидантную, цитотоксическую, антимикробную, противовоспалительную и анальгетическую активности [4–8]. Благодаря вышеперечисленным свойствам вторичные метаболиты лишайников стали перспективным источником новых фармацевтических субстанций, однако до сих пор существует ряд вопросов, требующих разъяснения, например, вопросы о молекулярно-клеточных механизмах действия данных соединений.

Наиболее многочисленным классом лишайниковых метаболитов, образованных по ацетат-полималонатному пути биосинтеза, являются депсиды, которые образуются путем конъюгации двух или трех фенольных колец орцинольного или β -орцинольного типа посредством образования сложноэфирных связей [9]. Депсиды орцинольного типа обычно различаются по длине и степени окисления алкильных заместителей в С6 положении ароматических колец и метилированием гидроксильных групп в С2 и/или С4 положениях колец [9]. На сегодняшний день описано порядка 141 соединения, относящихся к орцинольному типу депсидов [10]. При этом та или иная биологическая активность описана только для менее чем 10 % от общего числа известных соединений данного типа.

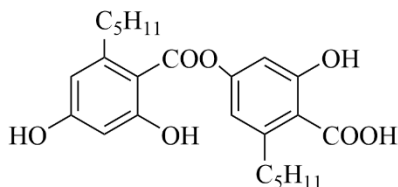
В настоящем обзоре нами обобщены имеющиеся данные по цитотоксическим и противоопухолевым эффектам, а также молекулярно-клеточным механизмам действия лишайниковых депсидов и тридепсидов орцинольного типа с целью подчеркнуть актуальность дальнейшего изучения данной группы соединений, для большинства из которых до сих пор нет данных по биологической активности и механизмам действия.



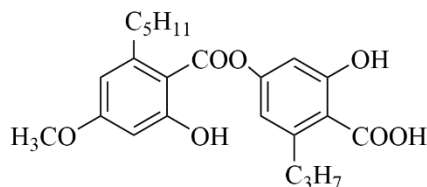
lecanoric acid



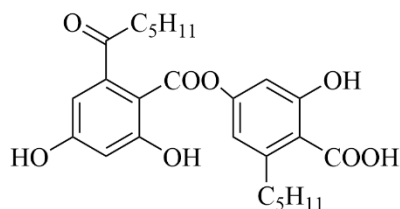
prlatolic acid



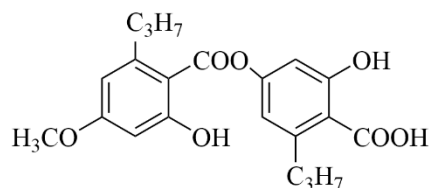
Anzianic acid



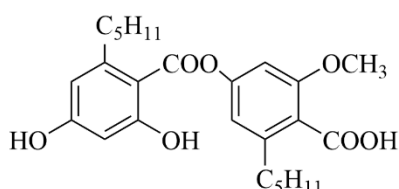
imbricatic acid



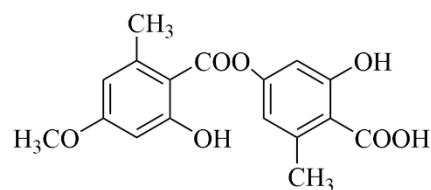
Olivetoric acid



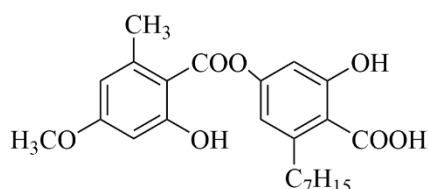
divaricatic acid



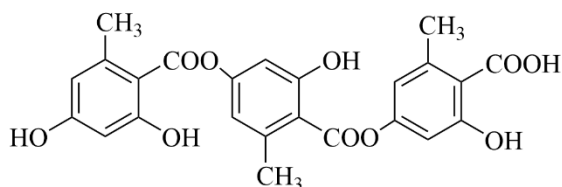
2'-O-Methylanziaic acid



evernic acid



Sphaerophorin



Gyrophoric acid

Структуры вторичных метаболитов лишайников
Structures of secondary metabolites of lichens

МЕТОДИКА ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Поиск оригинальных статей осуществлялся по ключевым словам: цитотоксичность, противоопухолевая активность, вторичные метаболиты, орциноловые депсиды и тридепсиды, лишайники. Таким образом, были отобраны и изучены оригинальные исследования, опубликованные на электронных ресурсах PubMed, Elsevier с 2004 по 2023 гг., а также с применением химических баз данных ZINC, SciFinder, Reaxys и PubChem.

2'-О-МЕТИЛАНЦИАИНОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксичность 2'-О-метиланциановой кислоты (рисунок) по данным МТТ-теста показала дозозависимую активность в отношении клеточных линий карциномы шейки матки человека (HeLa) и аденокарциномы легкого (A549) со значениями IC_{50} 342,3 и 346,8 мкМ соответственно [11]. При этом 2'-О-метиланциановая кислота не проявляла цитотоксической активности в отношении нормальных клеток фибробластов легкого эмбриона человека

(MRC5). Влияние 2'-О-метиланциановой кислоты на выживаемость клеток определяли через 72 часа после ее добавления в питательную среду.

АНЦИАНОВАЯ КИСЛОТА

В работе В. Cheng et al. (2013) было показано, что анциановая кислота (рисунок) проявляла цитотоксическую активность в отношении эндотелиальных клеток легочной артерии человека (HRAEC) [12]. Для измерения жизнеспособности использовался метод определения скорости продукции АТФ на основе люциферин-люциферазной системы. Значение IC_{50} для анциановой кислоты составляло 21 мкМ. Также было обнаружено, что анциановая кислота является селективным ингибитором топоизомеразы II человека и не ингибировала топоизомеразу I человека.

ГИРОФОРОВАЯ КИСЛОТА

Гирофоровая кислота (рисунок) проявляет высокую цитотоксическую активность в отношении различных линий опухолевых клеток, включая клетки аденокарциномы молочной железы (MCF-7), клетки меланомы (A375), клетки карциномы яичника человека (A2780), клетки промиелоцитарного лейкоза человека (HL-60), клетки Т-клеточного лейкоза человека (Jurkat), клетки злокачественной меланомы (Fem-x), клетки хронического миелогенного лейкоза (K562) и клетки карциномы шейки матки человека (HeLa) [13–17]. При исследовании клеток HeLa, обработанных гирофоровой кислотой, было выявлено значительное увеличение активности каспазы-3 и продукции активных форм кислорода (АФК) [17]. Более того, гиперпродукция АФК приводила к повреждению ДНК и изменению активности ферментов клеточного ответа на стресс — p38MAPK, Erk1/2 и Akt, что подтверждает проапоптотический потенциал гирофоровой кислоты. Результаты спектральных и электрофоретических исследований показали, что гирофоровая кислота взаимодействует с ДНК и обладает ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы I человека [18]. Однако по данным других авторов гирофоровая кислота не проявляла активности по отношению к каспазе-3 гепатоцитов и не может считаться эффективным проапоптотическим агентом [16].

ДИВАРИКАТОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксическая активность диварикатовой кислоты (рисунок) исследовалась на опухолевых клетках меланомы человека UACC-62 и меланомы мыши B16-F10, а также фибробластах мыши NIH/3T3 с инкубацией в течение 48 часов (L. F. Brandão et al., 2013 [22]). Диварикатовая кислота проявляла выраженную селективность в отношении опухолевых клеток меланомы UACC-62 ($IC_{50} = 7$ мкМ) и B16-F10 ($IC_{50} = 11,3$ мкМ), при этом

для фибробластов мыши 3T3 величина IC_{50} составила 37,3 мкМ. Кроме того, после 48 часов инкубации была выявлена цитотоксичность диварикатовой кислоты в отношении клеток линий карциномы почки человека 786-0, аденокарциномы молочной железы MCF-7, колоректальной карциномы HT-29, аденокарциномы простаты человека PC-3 и гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и величина IC_{50} находилась в диапазоне 9,8–72,2 мкМ [19]. Наиболее чувствительной к действию диварикатовой кислоты была клеточная линия PC-3. В исследовании цитотоксичности с использованием клеточных линий колоректальной аденокарциномы DLD-1, HeLa и клеток гифофарингальной карциномы FaDu были получены значения IC_{50} , равные 38,6, 41,1 и 49,0 мкМ соответственно [20]. Кроме того, диварикатовая кислота проявляла умеренную цитотоксичность (по анализу высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы) со значением $IC_{50} = 82,5$ мкМ после 24 часов инкубации гепатоцитов крыс [16]. Проапоптотическое действие диварикатовой кислоты оценивалось по измерению активности каспазы-3 и фрагментации ДНК в первичных культурах гепатоцитов крыс [16]. Показано, что диварикатовая кислота проявляла лишь умеренный проапоптотический эффект при субцитотоксических концентрациях ($IC_{50} = 64,4$ мкМ). Кроме того, было обнаружено, что диварикатовая кислота активна в отношении андроген-чувствительных LNCaP и андроген-нечувствительных DU-145 клеток рака простаты человека только в высоких концентрациях — 25 и 50 мкМ [21]. В этом же исследовании впервые показано, что апоптоз, индуцированный данным депсидом, по-видимому, опосредован ингибированием экспрессии белка теплового шока Hsp70.

ПЕРЛАТОВАЯ КИСЛОТА

Тесты на цитотоксичность перлатовой кислоты (рисунок) проводились с использованием сульфородамина В, неопухолевой клеточной линии фибробластов мыши NIH/3T3 и линиях опухолевых клеток 786-0, MCF7, HT-29, PC-3 и аденокарциномы гортани Hep2 [19]. Значения IC_{50} для перлатовой кислоты находились в диапазоне 15,5–62,0 мкМ. При этом наиболее чувствительными к действию перлатовой кислоты была клеточная линия MCF7. Исследования цитотоксичности перлатовой кислоты в отношении клеточных линий меланомы UACC-62 и B16-F10 позволили установить значения IC_{50} 7,4 и 40,5 мкМ соответственно [22]. Также для перлатовой кислоты была обнаружена выраженная ингибирующая активность в отношении микросомальной простагландин-Е2-синтазы-1 (mPGES-1) со значением $IC_{50} = 0,4$ мкМ и 5-липоксигеназы (5-LO) со значением $IC_{50} = 1,8$ мкМ для клеток линии A549. Кроме того, перлатовая кислота вызывала значительное ингибирование образования фактора

некроза опухоли-альфа (TNF α), экспрессия которого контролируется транскрипционным ядерным фактором каппа В (NF- κ B) со значениями $IC_{50} = 7,0$ мкМ [23].

ИМБРИКАРОВАЯ КИСЛОТА

Имбрикаровая кислота (рисунок), выделенная из лишайника *Cetrelia monachorum*, продемонстрировала значительную противовоспалительную активность, ингибируя mPGES-1 и 5-LO; были получены значения IC_{50} 1,9 и 5,3 мкМ соответственно [23]. Кроме того, имбрикаровая кислота ингибировала транскрипционный фактор NF- κ B в TNF α -стимулированных клетках, экспрессирующих репортерный ген люциферазы HEK-293-luc со значением $IC_{50} = 2,0$ мкМ. Таким образом, противовоспалительный эффект имбрикаровой кислоты может опосредованно предотвращать онкотрансформацию клеток.

ОЛИВЕТОРОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксичность оливеторовой кислоты (рисунок), выделенной из лишайников *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf (*Parmeliaceae*), изучалась на клеточных линиях глиобластомы человека (U87MG) и первичных клетках коры головного мозга крыс (PRCC), используемых в качестве неопухолевых клеток. Инкубация с оливеторовой кислотой проводилась в течение 48 часов. Для клеток PRCC значение IC_{50} было 266,1 мкМ, тогда как для клеток U87MG $IC_{50} = 37,1$ мкМ. При обработке клеток линий PRCC и U87MG оливеторовой кислотой ($C = 84,7$ мкМ) активность высвобожденной из погибших клеток лактатдегидрогеназы составляла 48,6 и 72,0 мЕд/мл соответственно. Цитотоксичность также проверялась на клетках фибробластов человека из амниотической жидкости (hAFS). По результатам МТТ-теста при инкубации клеток в течение 48 часов была выявлена низкая цитотоксичность со значением $IC_{50} = 1209$ мкМ [24]. В этой же работе была проведена оценка доли погибших клеток по высвобождению лактатдегидрогеназы в инкубационную среду и, таким образом, была выявлена цитотоксическая и антипролиферативная активность оливеторовой кислоты в отношении клеток hAFS (активность фермента — 706,89 мЕд/мл). Также цитотоксический эффект оливеторовой кислоты был показан на лимфоцитах человека; значение IC_{50} составило 234,7 мкМ [25]. Антиангиогенная активность оливеторовой кислоты исследовалась на модели эндотелиальных клеток из жировой ткани крыс, культивированных в матриксе, где в контрольной группе формировались четко очерченные сетеподобные структуры, характерные для ангиогенеза. В присутствии оливеторовой кислоты наблюдалось дозозависимое ингибирование образования трубчатой сети в вышеуказанной клеточной модели, а также инги-

бирование пролиферации эндотелиальных клеток жировой ткани крыс, вероятно, за счет проявления деполимеризующего эффекта на F-актиновые филаменты [26].

ЛЕКАНОРОВАЯ КИСЛОТА

В работе D. Vogo et al. (2010) была изучена противоопухолевая активность леканоровой кислоты (рисунок) в отношении клеточных линий HEp-2, MCF7, 786-0 и мышинной меланомы B16-F10 [19]. Полученные результаты сравнивались с неопухолевой клеточной линией из эпителия почки обезьяны Vero. Установлено, что значение IC_{50} было выше 157 мкМ для клеточных линий, что указывало на относительно низкую цитотоксичность изученного депсида. V. Ivanova et al. (2010) [27] изучили антипролиферативное и цитотоксическое действие леканоровой кислоты из *Parmelia subrudecta* в отношении как неадгезивных клеток фибробластов мышей L-929, так и адгезивных клеток K-562 и HeLa. Продолжительность инкубации составляла 72 часа. Антипролиферативный эффект оценивали с использованием метиленового синего. Значение IC_{50} для леканоровой кислоты в отношении линий L-929, K-562 и HeLa было более 160 мкМ. Однако в исследовании S. Ristić et al. (2016) [11] леканоровая кислота показала намного более низкую дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии HeLa ($IC_{50} = 389$ мкМ) и отсутствие таковой в отношении клеток A549 и клеток карциномы толстой кишки человека LS174 и неопухолых клеток фибробластов легкого эмбриона человека MRC5 ($IC_{50} > 600$ мкМ). Влияние на выживаемость опухолевых клеток определялось после 72 часов инкубации с веществом с использованием МТТ-теста.

L. A. Roser et al. (2022) [28], используя реазуриновый метод, выявляли цитотоксичность леканоровой кислоты на следующих клеточных линиях: карцинома толстой кишки человека HCT116, клетки почки эмбриона человека HEK293T, HeLa, NIH3T3 и клетки макрофагов мыши RAW264.7. Жизнеспособность всех исследованных клеточных линий снижалась при концентрации леканоровой кислоты 9 мкМ. При концентрации леканоровой кислоты в инкубационной среде 94 мкМ жизнеспособность клеток HCT116 снижалась примерно до 5 % относительно контроля, при этом не наблюдалось влияния леканоровой кислоты на моноциты периферической крови; на эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) леканоровая кислота оказывала лишь незначительное цитотоксическое действие. На клетках линии HCT116 оценивалось ингибирование адгезии путем измерения площади поверхности, занимаемой колониями клеток, по истечении 8 дней после фиксации клеток смесью глутаральдегид/крезил фиолетовый. Показано, что леканоровая кислота существенно снижала образование колоний при

концентрации 0,9 мкМ. Выявлено, что леканоровая кислота не оказывала существенного влияния на активацию каспаз-3 и -7 в клетках НСТ116 после 24 часов инкубации, что может указывать на отсутствие проапоптотического эффекта изученного депсида [28]. В этом же исследовании показано, что леканоровая кислота задерживала клеточный цикл в М фазе (значительно увеличивалось число клеток в G2-фазе при концентрации леканоровой кислоты 0,9 мкМ) клеток НСТ116, что дополнительно подтверждалось морфологическими изменениями в клетках. В работе J. Paluszczak et al. (2018) [29] изучалось влияние леканоровой кислоты на внутриклеточный сигнальный путь Wnt (регулирует эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей), в основе канонического пути которого лежит стабилизация цитоплазматического белка β -катенина в клетках линий НСТ116, DLD-1 и клетках кератиноцитов человека HaCaT. Жизнеспособность клеток определялась методом МТТ при концентрации леканоровой кислоты 50 мкМ и времени инкубации 48 часа. Показано, что процент жизнеспособных клеток линии DLD-1 снижался незначительно (до 80–90 %), при этом леканоровая кислота практически не оказывала влияния на клетки HaCaT. Также леканоровая кислота оказывала более выраженное влияние на модулирование экспрессии генов, транскрипционно регулируемых β -катенином (Axin2, CCND1, c-MYC, MMP7, BIRC5) в клетках линий HaCaT и НСТ116, чем в клетках линии DLD-1 [29].

ЭВЕРНЕВАЯ КИСЛОТА

Антипролиферативный, антиметастатический и проапоптотический эффекты эверненовой кислоты (рисунок) исследовались на клеточных линиях карцином молочной железы MCF-7 и MDA-MB-453; значения IC_{50} составляли 102 и 36 мкМ соответственно [30]. При этом эверневая кислота показала выраженную антиметастатическую активность в отношении обеих клеточных линий. Анализ экспрессии маркеров апоптоза BAX, Bcl2, p53 с использованием количественной ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга показал, что эвереновая кислота не индуцировала апоптоз в клеточных линиях, что также было подтверждено результатами проточной цитометрии. Эверневая кислота не приводила к увеличению числа некротических клеток. Противоопухолевый эффект, вероятно, реализовался за счет ингибирования активности фермента тиреоредоксинредуктазы 1 (TrxR1) [30]. Результаты экспериментов на модели заживления раны (scratch wound healing assay) и transwell-инвазии, представленные B. Burlando et al. (2009) [31] на клетках HaCaT, подтверждают снижение скорости регенерации и миграции клеток под действием эверненовой кислоты. Анализ цитотоксичности на клетках злокачественной мезотелиомы MM98, клетках карциномы вульвы A431 и

HaCaT показали относительно низкую цитотоксическую активность эверненовой кислоты (значения IC_{50} находились в диапазоне 100–680 мкМ), при этом клетки линии эпидермоидной карциномы A431 были наименее чувствительными к действию депсида. Цитотоксичность эверненовой кислоты, выделенной из *Evernia prunastri*, также изучалась на линиях опухолевых клеток HeLa, НСТ116, Caco-2, MCF-7, MDA-MB-231, A549, BLM, A2780, Jurkat и неопухолевых линиях COS-7, BJ-5ta, MCF-10A. Для каждой линии клеток исследование проводили с использованием 2D- и 3D-моделей с продолжительностью инкубации 24 и 96 часов соответственно. Значения IC_{50} для 2D-культур варьировались в пределах от 131 до 385 мкМ, для 3D-культур значения IC_{50} были в диапазоне от 141 до 551 мкМ. Наиболее чувствительной к действию эверненовой кислоты была линия A2780. Значения цитотоксичности, полученные на 3D-культурах сфероидов для некоторых клеточных линий, в несколько раз превышали значения, полученные для 2D-культур тех же клеточных линий, что, вероятно, связано с тем, что после 96 часов от начала формирования сфероида значительная часть клеток внутри сфероида подвергается гипоксии, что приводит к формированию резистентности клеток [32]. В исследовании L. A. Roser et al. (2022) оценивалось влияние эверненовой кислоты на клеточные линии НСТ116, HUVEC, RBMC, HEK293T, HeLa, RAW264.7 и NIH3T3 [28]. Показано, что наиболее чувствительной к действию эверненовой кислоты была линия фибробластов NIH3T3, в которой жизнеспособность клеток снижалась до 10 % через 24 часа инкубации с эверненовой кислотой ($C = 90$ мкМ). Проапоптотический эффект эверненовой кислоты измерялся через 24 часа по увеличению активности каспаз-3 и -7 в клетках линии НСТ116 [28]. Показано, что эверневая кислота не индуцировала апоптоз в изученном диапазоне концентраций; при этом не наблюдалось значительного ингибирования образования колоний клеток НСТ116 [28]. В данном исследовании не выявлено значимого влияния эверненовой кислоты на распределение фаз клеточного цикла в клетках линии НСТ116, HeLa, NIH3T3 и RAW264.7. Кроме того, эверневая кислота не оказывала влияния на экспрессию основных белков клеточного цикла в клетках НСТ116.

СФЕРОФОРИН

Исследована цитотоксичность сферофорина (рисунок), выделенного из *Sphaerophorus globosus*, на клетки DU-145 и меланомы человека M14 с использованием МТТ-теста с инкубацией в течение 72 часов [33, 34]. Показано, что при концентрациях от 6 до 50 мкМ сферофорин был нетоксичен для неопухолевых эпителиальных клеток предстательной железы человека, но проявлял ингибирующее действие на рост клеток DU-145 (31 % выживших клеток). При концентрации 50 мкМ жизнеспособ-

ность клеток M14 составляла 27 %. По увеличению активности лактатдегидрогеназы в инкубационной среде выявляли некротическую гибель клеток. При концентрациях сферофорина 12,5 и 25 мкМ не наблюдалось статистически значимого увеличения активности лактатдегидрогеназы, однако при концентрации 50 мкМ наблюдалось значительное увеличение активности фермента (4,9, 6,3 и 7,5 % против контроля 3,9 % соответственно, в клетках DU-145 и 12,7, 13,9 и 22,8 % соответственно, против контроля 11,5 % в клетках M14). Таким образом, сферофорин незначительно вызывает некроз в изученном диапазоне концентраций [34].

С использованием методов ДНК-комет, TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling — метод измерения апоптоза) и измерения активности каспазы-3 в клетках линии DU-145 и M14 была подтверждена проапоптотическая активность сферофорина после инкубации в течение 72 часов ($C = 12,5$ и 25 мкМ) [34]. Анализ клеток DU-145 и M14 методом ДНК-комет и TUNEL выявил фрагментацию ДНК; также наблюдалась активация каспазы-3 в изученном диапазоне концентраций. В совокупности полученные данные свидетельствуют о гибели клеток посредством апоптоза при действии сферофорина [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были рассмотрены современные данные по цитотоксичности 10 соединений, относящихся к группе орциоловых депсидов, что составляет менее 10 % от общего числа известных соединений данного типа, найденных в лишайниках. Описана цитотоксическая активность изолированных соединений на примере различных опухолевых клеточных линий. При этом цитотоксичность изученных депсидов сильно варьировалась в зависимости от структуры соединений. В то же время, до сих пор недостаточно данных по механизмам цитотоксической и проапоптотической активности депсидов, изучение которых имеет ключевое значение для практического использования данных соединений. В литературе отсутствуют исследования противоопухолевой активности орциоловых депсидов с использованием моделей животных с перевитыми опухолями. Таким образом, необходимы дальнейшие, более углубленные исследования цитотоксичности и противоопухолевой активности на моделях *in vitro* и *in vivo* для выявления новых молекул-лидеров, потенциально эффективных при терапии рака.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получе-

ние информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание «Выделение и изучение противоопухолевой активности вторичных метаболитов (алифатических кислот, депсидов, депсидонов, дибензофуранов) растительного происхождения». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200057-2-3.2.21.).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Isolation and study of the antitumor activity of secondary metabolites (aliphatic acids, depsides, depsones, dibenzofurans) of plant origin» Registration number EGISU: 1023022200057-2-3.2.21.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stocker-Wörgötter E. Metabolic diversity of lichen-forming ascomycetous fungi: culturing, polyketide and shikimate metabolite production, and PKS genes // *Nat. Prod. Res.* — 2008. — Vol. 25, № 1. — P. 188–200.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. Biochemistry and secondary metabolites // *Lichen Biology*, Second Edition. — Cambridge University Press, 2008. — P. 104–133.
3. Shukla V., Joshi G. P., Rawat M. S. M. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: A review // *Phytochemistry Reviews*. — 2010. — Vol. 9, № 2. — P. 303–314.
4. Okuyama E., Umeyama K., Yamazaki M. et al. Usnic Acid and Diffractaic Acid as Analgesic and Antipyretic Components of *Usnea diffracta* // *Planta Med.* — 1995. — Vol. 61, № 02. — P. 113–115.
5. Ranković B., Kosanić M., Stanojković T. et al. Biological activities of *toninia candida* and *usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents // *Int J Mol Sci.* — 2012. — Vol. 13, № 11. — P. 14707–14722.
6. Liu H., Liu Y., Liu Y. et al. A novel anticancer agent, retigeric acid B, displays proliferation inhibition, S phase arrest and apoptosis activation in human prostate cancer cells // *Chem Biol Interact.* — 2010. — Vol. 188, № 3. — P. 598–606.
7. Galanty A., Koczurkiewicz P., Wnuk D. et al. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells // *Toxicology in Vitro.* — 2017. — Vol. 40. — P. 161–169.
8. Melo M. G. D. de, Araújo A. A. de S., Serafini M. R. et al. Anti-inflammatory and toxicity studies of atranorin extracted from *Cladonia kalbii* Ahti in rodents // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2011. — Vol. 47, № 4. — P. 861–872.
9. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* — 2018. — Vol. 47, № 5. — P. 1730–1760.
10. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. — Canberra, 2014.

11. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol.* – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 2804–2816.
12. Cheng B., Cao S., Vasquez V. et al. Identification of anziaic acid, a lichen depside from *hypotrachyna* sp., as a new topoisomerase poison inhibitor // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60770.
13. Mohammadi M., Zambare V., Suntres Z., Christopher L. Isolation, characterization, and breast cancer cytotoxic activity of gyrophoric acid from the lichen *umbilicaria muhlenbergii* // *Processes.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1361.
14. Bačkorová M., Bačkor M., Mikeš J. et al. Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid // *Toxicology in Vitro.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 37–44.
15. Kosanic M., Rankovic B., Stanojkovic T. et al. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia // *EXCLI J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1226–1238.
16. Correché E. R., Enriz R. D., Piovano M. et al. Cytotoxic and apoptotic effects on hepatocytes of secondary metabolites obtained from lichens // *Alternatives to Laboratory Animals.* – 2004. – Vol. 32, № 6. – P. 605–615.
17. Goga M., Kello M., Vilkova M. et al. Oxidative stress mediated by gyrophoric acid from the lichen *Umbilicaria hirsuta* affected apoptosis and stress/survival pathways in HeLa cells // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 221.
18. Plsikova J., Stepankova J., Kasparkova J. et al. Lichen secondary metabolites as DNA-interacting agents // *Toxicology in Vitro.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 182–186.
19. Bogo D., Honda N. K., Alcantara G. B. et al. Cytotoxic activity of compounds from lichens of the cerrado biome in Brazil // *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 7–16.
20. Tatipamula V. B., Vedula G. S., Sastry A. V. S. Antarvedisides A-B from manglicolous lichen *dirinaria consimilis* (stirton) and their pharmacological profile // *Asian Journal of Chemistry.* – Chemical Publishing Co. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 805–812.
21. Russo A., Caggia S., Piovano M. et al. Effect of vicanin and protolichesterinic acid on human prostate cancer cells: role of Hsp70 protein // *Chem Biol Interact.* – 2012. – Vol. 195, № 1. – P. 1–10.
22. Brandão L. F., Alcantara G. B., Matos M. de F. C. et al. Cytotoxic evaluation of phenolic compounds from lichens against melanoma cells // *Chem Pharm Bull (Tokyo).* – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 176–183.
23. Oettl S. K., Gerstmeier J., Khan S. Y. et al. Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum* // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76929.
24. Emsen B., Turkez H., Togar B., Aslan A. Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts // *Hum Exp Toxicol.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 376–385.
25. Emsen B., Togar B., Turkez H., Aslan A. Effects of two lichen acids isolated from *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf in cultured human lymphocytes // *Zeitschrift für Naturforschung C.* – 2018. – Vol. 73, № 7–8. – P. 303–312.
26. Koparal A. T., Ulus G., Zeytinoğlu M. et al. Angiogenesis inhibition by a lichen compound olivetoric acid // *Phytotherapy Research.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 754–758.
27. Ivanova V., Bačkor M., Dahse H.-M., Graefe U. molecular structural studies of lichen substances with antimicrobial, antiproliferative, and cytotoxic effects from *parmelia subrudecta* // *Prep Biochem Biotechnol.* – 2010. – Vol. 40, № 4. – P. 377–388.
28. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2022. – Vol. 148. – P. 112734.
29. Paluszczak J., Kleszcz R., Studzińska-Sroka E., Krąjka-Kuźniak V. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells // *Mol Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 441, № 1–2. – P. 109–124.
30. Kalın Ş. N., Altay A., Budak H. Effect of evernic acid on human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines via thioredoxin reductase 1: A molecular approach // *Journal of Applied Toxicology.* – 2023. – Vol. 43, № 8. – P. 1148–1158.
31. Burlando B., Ranzato E., Volante A. et al. Antiproliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds // *Planta Med.* – 2009. – Vol. 75, № 6. – P. 607–613.
32. Kello M., Goga M., Kotorova K. et al. Screening evaluation of antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activity of lichen extracts and secondary metabolites in vitro // *Plants.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 611.
33. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Lichen metabolites prevent UV light and nitric oxide-mediated plasmid DNA damage and induce apoptosis in human melanoma cells // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 83, № 13–14. – P. 468–474.
34. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Pannarin inhibits cell growth and induces cell death in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Anticancer Drugs.* – 2006. – Vol. 17, № 10. – P. 1163–1169.

REFERENCES

1. Stocker-Wörgötter E. Metabolic diversity of lichen-forming ascomycetous fungi: culturing, polyketide and shikimate metabolite production, and PKS genes // *Nat. Prod. ReP.* 2008;25(1):188–200.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. Biochemistry and secondary metabolites // *Lichen Biology, Second Edition.* Cambridge University Press, 2008:104–133.
3. Shukla V., Joshi G. P., Rawat M. S. M. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: A review // *Phytochemistry Reviews.* 2010;9(2):303–314.
4. Okuyama E., Umeyama K., Yamazaki M. et al. Usnic Acid and Diffractaic Acid as Analgesic and Antipyretic Components of *Usnea diffracta* // *Planta Med.* 1995;61(02):113–115.
5. Ranković B., Kosanić M., Stanojković T. et al. Biological activities of *toninia candida* and *usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents // *Int J Mol Sci.* 2012;13(11):14707–14722.
6. Liu H., Liu Y., Liu Y. et al. A novel anticancer agent, retigeric acid B, displays proliferation inhibition, S phase arrest and apoptosis activation in human prostate cancer cells // *Chem Biol Interact.* 2010;188(3):598–606.
7. Galanty A., Koczurkiewicz P., Wnuk D. et al. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells // *Toxicology in Vitro.* 2017;40:161–169.
8. Melo M. G. D. de, Araújo A. A. de S., Serafini M. R. et al. Anti-inflammatory and toxicity studies of atranorin extracted from *Cladonia kalbii* Ahti in rodents // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011;47(4):861–872.
9. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* 2018;47(5):1730–1760.
10. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. Canberra, 2014.

11. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol*. 2016;53(6):2804–2816.
12. Cheng B., Cao S., Vasquez V. et al. Identification of anziaic acid, a lichen depside from *hypotrachyna* sp., as a new topoisomerase poison inhibitor // *PLoS One*. 2013; 8(4):e60770.
13. Mohammadi M., Zambare V., Suntres Z., Christopher L. Isolation, characterization, and breast cancer cytotoxic activity of gyrophoric acid from the lichen *umbilicaria muhlenbergii* // *Processes*. 2022;10(7):1361.
14. Bačkorová M., Bačkor M., Mikeš J. et al. Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid // *Toxicology in Vitro*. 2011;25(1):37–44.
15. Kosanic M., Rankovic B., Stanojkovic T. et al. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia // *EXCLI J*. 2014;13:1226–1238.
16. Corréché E. R., Enriz R. D., Piovano M. et al. Cytotoxic and apoptotic effects on hepatocytes of secondary metabolites obtained from lichens // *Alternatives to Laboratory Animals*. 2004;32(6):605–615.
17. Goga M., Kello M., Vilkova M. et al. Oxidative stress mediated by gyrophoric acid from the lichen *Umbilicaria hirsuta* affected apoptosis and stress/survival pathways in HeLa cells // *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):221.
18. Plsikova J., Stepankova J., Kasparkova J. et al. Lichen secondary metabolites as DNA-interacting agents // *Toxicology in Vitro*. 2014;28(2):182–186.
19. Bogo D., Honda N. K., Alcantara G. B. et al. Cytotoxic activity of compounds from lichens of the cerrado biome in Brazil // *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. 2020;12(1):7–16.
20. Tatipamula V. B., Vedula G. S., Sastry A. V. S. Antaredisides A-B from manglicolous lichen *dirinaria consimilis* (stirton) and their pharmacological profile // *Asian Journal of Chemistry*. Chemical Publishing Co. 2019; 31(4):805–812.
21. Russo A., Caggia S., Piovano M. et al. Effect of vicanicin and protolichesterinic acid on human prostate cancer cells: role of Hsp70 protein // *Chem Biol Interact*. 2012;195(1):1–10.
22. Brandão L. F., Alcantara G. B., Matos M. de F. C. et al. Cytotoxic evaluation of phenolic compounds from lichens against melanoma cells // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2013;61(2):176–183.
23. Oettl S. K., Gerstmeier J., Khan S. Y. et al. Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum* // *PLoS One*. 2013; 8(10):e76929.
24. Emsen B., Turkez H., Togar B., Aslan A. Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts // *Hum Exp Toxicol*. 2017;36(4):376–385.
25. Emsen B., Togar B., Turkez H., Aslan A. Effects of two lichen acids isolated from *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf in cultured human lymphocytes // *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2018;73(7–8):303–312.
26. Koparal A. T., Ulus G., Zeytinoglu M. et al. Angiogenesis inhibition by a lichen compound olivetoric acid // *Phytotherapy Research*. 2010;24(5):754–758.
27. Ivanova V., Bačkor M., Dahse H.-M., Graefe U. molecular structural studies of lichen substances with antimicrobial, antiproliferative, and cytotoxic effects from *parmelia subrudecta* // *Prep Biochem Biotechnol*. 2010;40(4):377–388.
28. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;148:112734.
29. Paluszczak J., Kleszcz R., Studzińska-Sroka E., Krajka-Kuźniak V. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells // *Mol Cell Biochem*. 2018;441(1–2):109–124.
30. Kalın Ş. N., Altay A., Budak H. Effect of evernic acid on human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines via thioredoxin reductase 1: A molecular approach // *Journal of Applied Toxicology*. 2023;43(8):1148–1158.
31. Burlando B., Ranzato E., Volante A. et al. Anti-proliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds // *Planta Med*. 2009;75(6):607–613.
32. Kello M., Goga M., Kotorova K. et al. Screening evaluation of antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activity of lichen extracts and secondary metabolites in vitro // *Plants*. 2023;12(3):611.
33. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Lichen metabolites prevent UV light and nitric oxide-mediated plasmid DNA damage and induce apoptosis in human melanoma cells // *Life Sci*. 2008;83(13–14):468–474.
34. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Pannarin inhibits cell growth and induces cell death in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Anticancer Drugs*. 2006; 17(10):1163–1169.

Информация об авторах

Прокопьев Илья Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Кременецкая Ульяна Александровна**, студент биологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия); **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Кожухов Павел Константинович**, аспирант кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471.

Information about authors

Prokopyev Ilya A., Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Kremenetskaya Uliana A.**, Student of the Faculty of Biology, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia); **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Junior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Kozhukhov Pavel K.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Basic Research, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Chief Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.