

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 615.277.3 547.92
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Поступило в редакцию 17.04.2019
Received 17.04.2019

ХИМИЯ CHEMISTRY

О. В. Панибрат, член-корреспондент В. Н. Жабинский, академик В. А. Хрипач

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЦИСПЛАТИНА С БРАССИНОСТЕРОИДАМИ НА РОСТ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Аннотация. Изучено влияние природных брассиностероидов 24-эпибрассинолида и 28-гомокастастерона, а также их синтетических аналогов (22S,23S)-24-эпибрассинолида и (22S,23S)-28-гомокастастерона на противоопухолевую активность классического цитостатика цисплатина на опухолевых линиях A549 (карцинома легких человека) и Hep G2 (карцинома печени человека). Все четыре соединения в сочетании с цисплатином ингибировали рост раковых клеток. Более эффективными были комбинации с низкими концентрациями синтетических брассиностероидов. При концентрации брассиностероидов в 1 мкМ IC_{50} цисплатина уменьшалась почти в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о возможности снижения эффективных доз классических противоопухолевых препаратов путем их использования в комбинации с брассиностероидами, что способствовало бы смягчению негативных последствий химиотерапии.

Ключевые слова: брассиностероиды, цисплатин, антипролиферативная активность, Hep G2, A549

Для цитирования: Панибрат, О. В. Влияние комбинации цисплатина с брассиностероидами на рост раковых клеток / О. В. Панибрат, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 437–444. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Olesya V. Panibrat, Corresponding Member Vladimir N. Zhabinskii, Academician Vladimir A. Khrpach

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

EFFECT OF COMBINATION OF CISPLATIN WITH BRASSINOSTEROIDS ON THE GROWTH OF CANCER CELLS

Abstract. In this work, the effect of brassinosteroids on the antitumor activity of classical cytostatic cisplatin in tumor cell lines A549 (human lung carcinoma) and Hep G2 (human hepatocellular carcinoma) was evaluated. Natural brassinosteroids 24-epibrassinolide and 28-homocastasterone, as well as their synthetic analogues (22S,23S)-24-epibrassinolide and (22S,23S)-28-homocastasterone were used. All four compounds with cisplatin inhibited the growth of cancer cells more effectively than cisplatin alone. Combinations with low concentrations of synthetic brassinosteroids were more efficient, and at 1 μ M decreased the IC_{50} of cisplatin by almost 2 times. The results suggest a possible benefit of combinations of classical antitumor drugs with brassinosteroids in overcoming the negative effects of chemotherapy by reducing their effective doses.

Keywords: brassinosteroids, cisplatin, antiproliferative activity, Hep G2, A549

For citation: Panibrat O. V., Zhabinskii V. N., Khrpach V. A. Effect of combination of cisplatin with brassinosteroids on the growth of cancer cells. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 437–444 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-437-444>

Введение. Несмотря на значительные успехи в онкологии, число смертей от рака достигает 8 млн человек в год и имеет тенденцию к росту [1]. В настоящее время существует большое количество соединений, которые используются в терапии рака. Они включают: антрациклины, таксаны, ингибиторы топоизомераз I и II, ингибиторы киназ, аналоги нуклеотидов и их предшественников, антимикробные пептиды (блеомицин, актиномицин), агенты на основе платины, алкалоиды Vinca и т. д. [2]. К сожалению, абсолютное большинство известных противоопухолевых препаратов имеют выраженные побочные эффекты, что ограничивает их использование.

Например, цисплатин, несмотря на свою высокую эффективность, имеет около 40 тяжелых побочных эффектов: нефротоксичность, анафилаксия, цитопения, гепатотоксичность, ототоксичность, кардиотоксичность, тошнота и рвота, диарея, боль, алопеция и т. д. Побочные эффекты цисплатина могут потребовать снижения его терапевтических доз у пациентов на 25–100 % [3].

Эти обстоятельства обуславливают необходимость поиска новых соединений с минимальными побочными эффектами или комбинаций препаратов, которые могут их уменьшить. В этом отношении на себя обращают внимание стероиды и их производные, включая природные и синтетические брассиностероиды (БС).

БС относятся к группе стероидных гормонов растений, сходных по структуре со стероидными гормонами животных и человека. У растений они регулируют экспрессию генов, влияют на ход метаболических процессов, рост и дифференцировку клеток [4]. В последние годы они рассматриваются как потенциальные антиканцерогенные агенты. Основой для этого послужило обнаружение антипролиферативной активности БС в ходе испытаний на моделях раковых клеточных линий, а также их способность ингибировать ангиогенез и низкая цитотоксичность для нормальных клеток. Кроме того, было показано, что БС имеют много полезных эффектов у млекопитающих: нейропротекторные, противовирусные, анаболические и адаптогенные, иммуностимулирующие, противовоспалительные, ранозаживляющие и т. д. [5]. Все это говорит о возможности использования БС не только в качестве перспективных противоопухолевых агентов, но также о их потенциале для минимизации побочных эффектов и снижения токсичности существующих химиотерапевтических средств.

Материалы и методы исследования. Соединения. В работе использовали 28-гомокастастерон (28-ГКС) (1), 24-эпибрассинолид (24-ЭБ) (2), (22*S*,23*S*)-28-гомокастастерон ((22*S*,23*S*)-28-ГКС) (3), (22*S*,23*S*)-24-эпибрассинолид ((22*S*,23*S*)-24-ЭБ) (4), синтезированные в лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Культивирование клеточной культуры. Для оценки влияния БС использовали опухолевые линии А549 (карцинома легких) и Нер G2 (гепатоцеллюлярная карцинома). Линию клеток А549 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, 25 мМ HEPES, 4 мМ L-глутамин, 10 % FBS (HyClone, США), 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и амфотерицина В (25 мкг/мл) (Sigma, США) при 37 °С. Нер G2 культивировали в среде EMEM с незаменимыми аминокислотами (Sigma, США), 25 мМ HEPES, 10 % FBS (HyClone, США), 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и амфотерицина В (25 мкг/мл) (Sigma, США) при 37 °С. Клеточные культуры поддерживали на стадии логарифмического роста путем рутинной пересадки дважды в неделю.

Характеристика антипролиферативной активности цисплатина в комбинации с БС. Для определения антипролиферативной активности использовали МТТ-тест [6]. Клетки обеих линий помещали на 96-луночный планшет (Sarstedt, Германия) в концентрации $1 \cdot 10^4$ клеток/луночку и инкубировали в соответствующей среде (см. выше) при 37 °С в течение суток. Затем среду сливали и заменяли ее на среду, содержащую брассиностероиды в концентрациях 1, 20, 50 мкМ + 23 мкМ цисплатина. Контрольные клетки инкубировали в среде с 1 % диметилсульфоксида (ДМСО) и с 23 мкМ цисплатина. Для клеток Нер G2 использовали концентрацию цисплатина 17 мкМ. Через 72 ч в среду добавляли соль – 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (Carl Roth, США) в концентрации 5 мг/мл. Через 4 ч экспозиции при 37 °С темно-фиолетовые гранулы формазана растворяли в ДМСО. Количество восстановленного продукта измеряли фотометрически при длине волны 570 нм на планшетном анализаторе АИФ-М/340. Проллиферативную активность клеток в присутствии исследуемого соединения рассчитывали по формуле: $(\text{ОП опытных лунок} / \text{ОП контр. лунок}) \cdot 100 \%$, где ОП – оптическая плотность.

Все эксперименты проводили в трех повторах, достоверность $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Определение клеточного цикла. После 72 ч инкубации с синтетическими БС (1 мкМ) отдельно и в комбинации с цисплатином (23 мкМ) во флаконах Т-25 см² клетки снимали трипсином, отмывали фосфатным буфером с рН 7,4 и фиксировали ледяным 70 % этанолом. После 24 ч фик-

сации при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ клетки отмывали от этанола, затем добавляли 10 мкл РНКазы 10 мг/мл и окрашивали 400 мкг/мл PI (пропидиум иодид) в течение 40 мин в темноте при комнатной температуре.

Измерение проводили с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC500. Для анализа данных использовали программное обеспечение FSC Express 6 Plus De Novo Software.

Определение уровня АФК в клетках. После 24 ч инкубации с синтетическими БС (1 мкМ) отдельно и в сочетании с цисплатином (23 мкМ) в 6-луночной планшете клетки снимали трипсином, отмывали фосфатным буфером с pH 7,4 и окрашивали 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетатом (10 мкМ в фосфатном буфере) в течение 1 ч в темноте, затем клетки отмывали от красителя и ресуспендировали в 200 мкл фосфатного буфера с pH 7,4.

Измерение проводилось с помощью проточного цитометра Beckman Coulter FC500. Для анализа данных использовали программное обеспечение FSC Express 6 Plus De Novo Software.

Результаты и их обсуждение. В данной работе производилась оценка способности некоторых природных БС (24-эпибрассинолид и 28-гомокастастерон) и их синтетических аналогов ((22S,23S)-24-эпибрассинолид и (22S,23S)-28-гомокастастерон) (рис. 1) влиять на противоопухольную активность классического химиотерапевтика цисплатина.

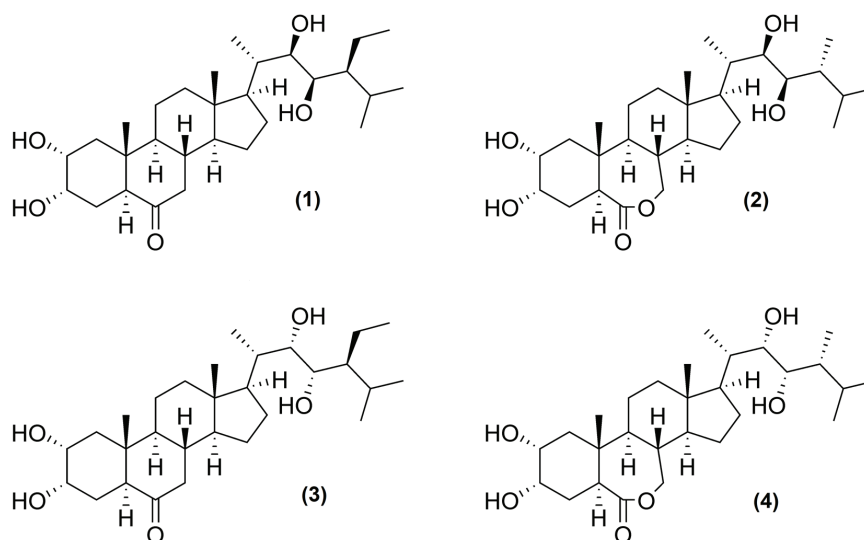


Рис. 1. Исследуемые соединения: (1) – 28-гомокастастерон, (2) – 24-эпибрассинолид, (3) – (22S,23S)-28-гомокастастерон, (4) – (22S,23S)-24-эпибрассинолид

Fig. 1. Studied compounds: (1) – 28-homocastasterone, (2) – 24-epibrassinolide, (3) – (22S, 23S)-28-homocastasterone, (4) – (22S, 23S)-24-epibrassinolide

В качестве экспериментальных моделей мы использовали клетки карциномы легкого A549 и гепатоцеллюлярной карциномы Нер G2. На первом этапе была определена цитостатичность цисплатина для этих линий (рис. 2). IC_{50} для A549 составила 23 мкМ, а для Нер G2 – 17 мкМ. Данные совпадают с полученными в других лабораториях [7–9].

Цитотоксичность исследуемых БС в диапазоне от 1 до 100 мкМ для данных линий раковых клеток была показана в [10; 11]. На основании данных, представленных на рис. 3, все изученные брассиностероиды ингибируют рост клеток при высоких концентрациях и индуцируют его при низких. Наиболее эффективными были 24-эпибрассинолид и (22S,23S)-гомокастастерон.

В сочетании с цисплатином как природные, так и синтетические БС более эффективно ингибировали рост раковых клеток. В случае БС неприродной структуры (соединения 3 и 4) наблюдалась зависимость эффекта от концентрации БС (рис. 4). Более эффективными были комбинации с низкими концентрациями БС, при их концентрации в 1 мкМ IC_{50} цисплатина уменьшалась почти в 2 раза. Это наблюдение представляет интерес, поскольку БС индивидуально, в небольших концентрациях стимулировали рост клеток, а в больших концентрациях (50 мкМ и более) подавляли его. Характерно, что именно концентрация 1 мкМ была стимулирующей для всех из-

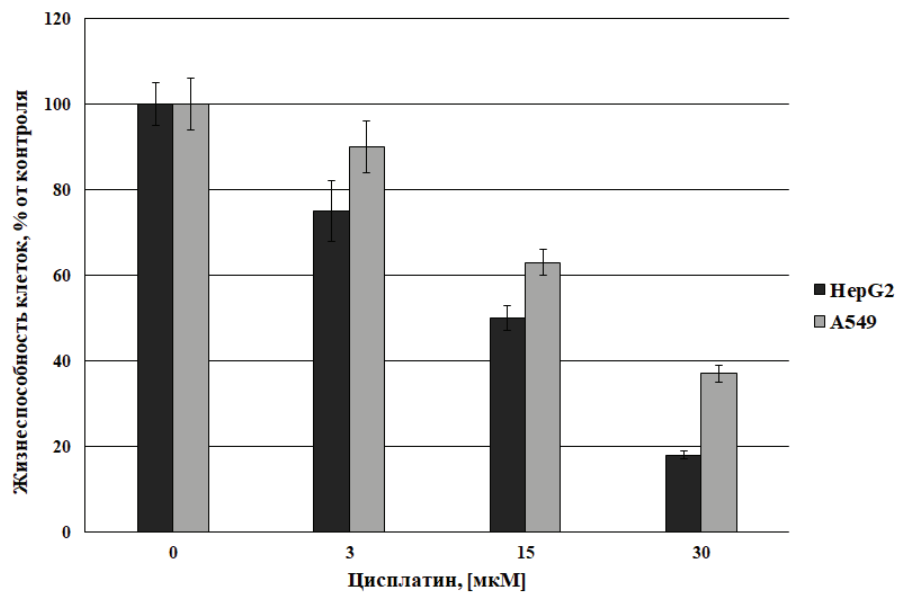
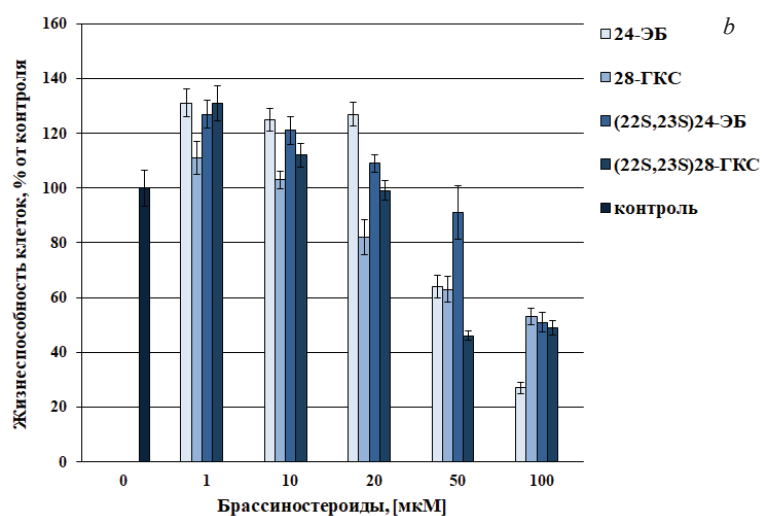
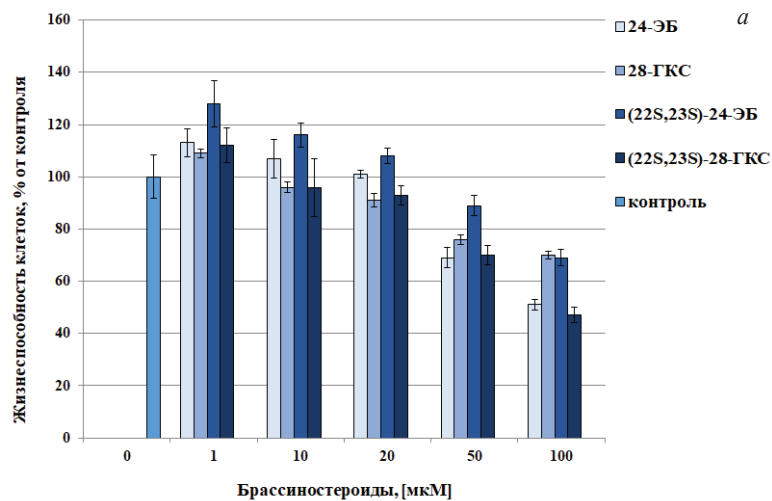


Рис. 2. Влияние цисплатина на рост опухолевых клеток

Fig. 2. The effect of cisplatin on the growth of cancer cells

Рис. 3. Влияние исследуемых браassinстероидов на жизнеспособность опухолевых клеток: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 ч)Fig. 3. The effect of the studied brassinosteroids on the viability of cancer cells: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 hours)

ученных БС. Объяснить противоположную направленность действия минимальной концентрации стероида для случаев его индивидуального и комбинированного с цисплатином применения представляется возможным, если допустить, что в последнем случае стимуляция роста клеток и увеличение количества ДНК в ходе подготовки клеток к делению делает их более чувствительными к действию экзогенного ингибитора. Применение в этой фазе цитостатика, чьей мишенью в клетке является ДНК, может приводить к ингибированию роста клеточной популяции более эффективному, чем это имеет место при индивидуальном использовании противоопухолевого агента. Полученные результаты согласуются с недавними данными о синергетических эффектах 24-эпибрассинолида в сочетании с доксорубцином и этопозидом на рост раковых клеток [12].

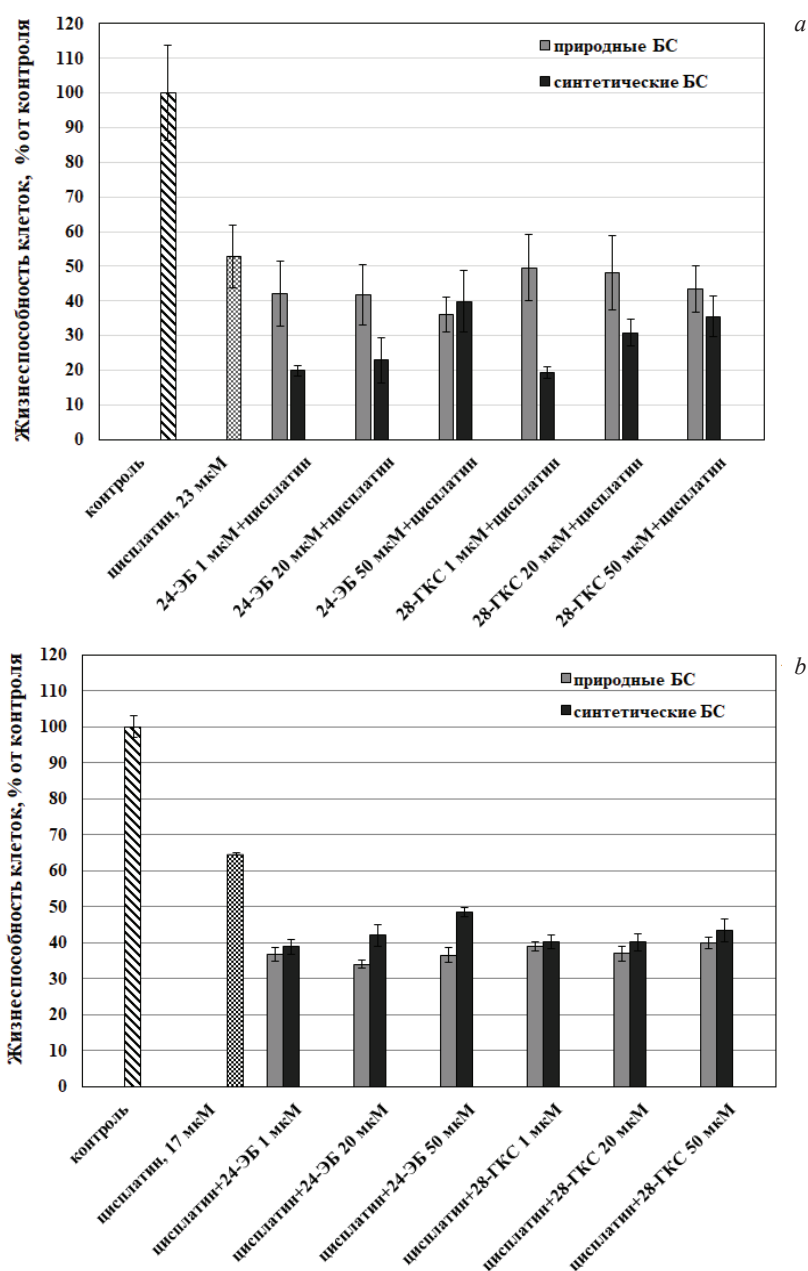


Рис. 4. Цитотоксичность комбинаций брассиностероидов с цисплатином для опухолевых клеток: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 ч)

Fig. 4. The cytotoxicity of combinations of brassinosteroids with cisplatin towards cancer cells: *a* – A549; *b* – Hep G2 (72 hours)

Ранее в работах по изучению механизма ингибирования роста опухолевых клеток БС мы показали, что некоторые БС вызывают «арест» клеточного цикла: накопление клеток в фазе G1 и снижение в S-фазе (табл. 1) [13]. Этот механизм действия подобен действию цисплатина. В настоящей работе, используя проточную цитометрию, мы показали, что цисплатин и его комбинации с БС также уменьшают количество клеток в S-фазе (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Влияние brassinosterоидов на клеточный цикл опухолевых клеток A549, 24 ч

Table 1. The effect of brassinosteroids on the cell cycle of A549 cancer cells, 24 hours

Проба Sample	Апоптоз, % Apoptosis, %	Фаза клеточного цикла Cell cycle phase		
		G1, %	S, %	G2, %
Контроль	12	53,26	45,08	1,67
24-ЭБ, 50 мкМ	23	69,82	29,34	0,84
28-ГКС, 50 мкМ	24	58,23	41,59	0,18
(22S,23S)-ЭБ, 50 мкМ	16	60,53	37,06	2,41
(22S,23S)-ГКС, 50 мкМ	14	60,87	34,82	4,32

Т а б л и ц а 2. Влияние низких концентраций синтетических brassinosterоидов и их комбинаций с цисплатином на клеточный цикл A549, 72 ч

Table 2. The effect of low concentrations of synthetic brassinosteroids and their combinations with cisplatin on the A549 cell cycle, 72 hours

Проба Sample	Фаза клеточного цикла Cell cycle phase		
	G1, %	S, %	G2, %
Контроль	73,64	23,70	2,67
Цисплатин, 23 мкМ	92,68	6,24	1,08
(22S,23S)-24-ЭБ 1 мкМ	74,56	24,63	0,81
(22S,23S)-24-ЭБ 1 мкМ + цисплатин	97,97	0	2,03
(22S,23S)-28-ГКС 1 мкМ	75,76	24,24	0
(22S,23S)-28-ГКС 1 мкМ + цисплатин	90,29	9,71	0

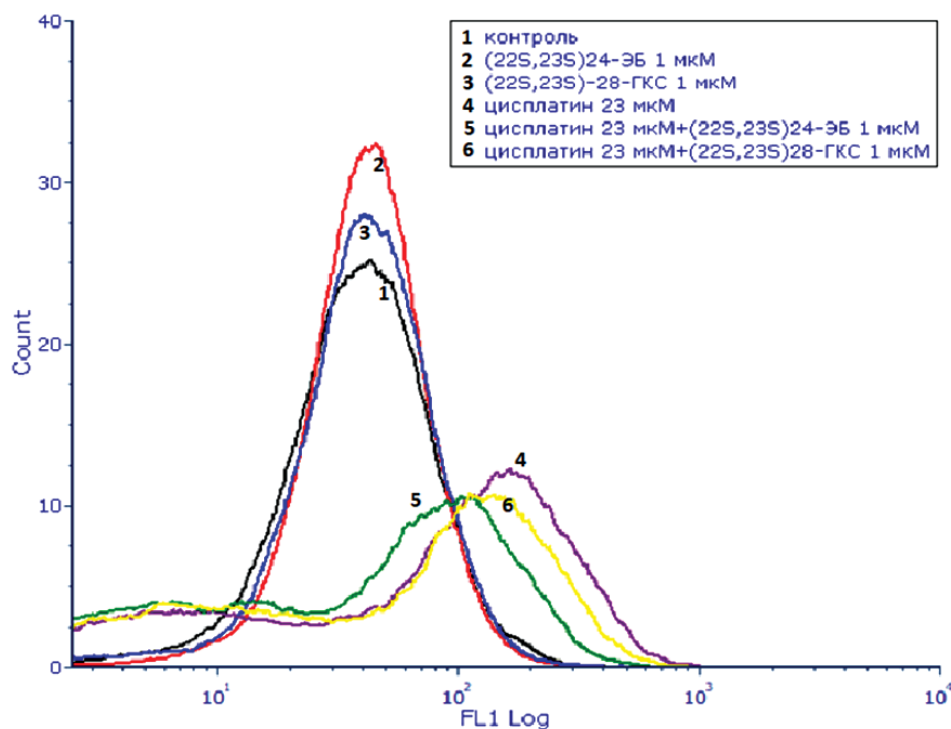


Рис. 5. Уровень АФК в клетках A549 под действием цисплатина и комбинаций цисплатина с БС

Fig. 5. The level of ROS in A549 cells under the action of cisplatin and combinations of cisplatin with BS

Действие цисплатина сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК) [14]. Для анализа уровня внутриклеточных АФК часто применяется нефлуоресцирующее соединение 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат, который под действием внутриклеточных эстераз превращается в 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин. 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин под действием радикалов окисляется до светящегося 2',7'-дихлорфлуоресцеина. На рис. 5 показана гистограмма, полученная в результате анализа уровня АФК в клетках А549 в присутствии цисплатина и БС, индивидуально и в комбинации. На оси Y отоброжено количество клеток в пробе с данной интенсивностью флуоресценции, на оси X интенсивность флуоресценции 2',7'-дихлорфлуоресцеина (FL1). Показано, что в контрольных клетках и в клетках, обработанных БС в концентрации 1 мкМ, уровень АФК не изменялся (кривые 1–3), в то время как количество живых клеток отличалось: с БС оно было больше, чем в контроле. В клетках, обработанных цисплатином, было отмечено двукратное повышение внутриклеточных АФК и двукратное снижение количества клеток по сравнению с контролем (кривая 4). В сочетании с БС отмечено как снижение уровня АФК, так и снижение количества клеток (кривые 5 и 6). Падение интенсивности флуоресценции может быть обусловлено снижением количества живых клеток, так как известно, что 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин, взаимодействующий с АФК, образуется из 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата только под действием внутриклеточных эстераз живых клеток.

В результате выполненного исследования показано, что биологическая активность БС зависит от дозы, а цисплатин в сочетании с БС может быть более эффективен при терапии рака, чем примененный индивидуально. Эта комбинация также может быть полезна для преодоления негативных последствий химиотерапии путем снижения эффективных доз цисплатина. Эффект комбинаций цисплатина и брассиностероидов, вероятно, связан с ингибированием роста раковых клеток путем «ареста» клеточного цикла и высоким внутриклеточным уровнем АФК. Взятые вместе эти два процесса могут вызвать апоптоз клеток.

Список использованных источников

1. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Corrie, P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects / P. G. Corrie // *Medicine.* – 2008. – Vol. 36, N 1. – P. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.10.012>
3. Oun, R. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists / R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate // *Dalton Trans.* – 2018. – Vol. 47, N 19. – P. 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
4. Khripach, V. A. Brassinosteroids. A new class of plant hormones / V. A. Khripach, V. N. Zhabinskii, A. de Groot. – San Diego, 1999. – 456 p. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3059.2000.0423d.x>
5. Zhabinskii, V. N. Steroid plant hormones: Effects outside plant kingdom / V. N. Zhabinskii, N. B. Khripach, V. A. Khripach // *Steroids.* – 2015. – Vol. 97. – P. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.025>
6. Wilson, A. P. Cytotoxicity and viability / A. P. Wilson // *Animal Cell Culture: A Practical Approach* / ed. J. R. Masters. – 3d ed. – Oxford, 2000. – Ch. 7. – S. 175–219.
7. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumor cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines / P. Baharuddin [et al.] // *Oncology reports.* – 2016. – Vol. 35, N 1. – P. 13–25. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4371>
8. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect *in vitro* / P. Zhang [et al.] // *Molecular Cancer.* – 2003. – Vol. 2, N 1. – Art. 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-1>
9. The Thioxotriazole Copper(II) Complex A0 induces endoplasmic reticulum stress and paraptotic death in human cancer cells / S. Tardito [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, N 36. – P. 24306–24319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.026583>
10. Окислительный стресс как один из возможных путей антиракового действия брассиностероидов / П. А. Киселев [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 73–77.
11. Антисканцерогенная активность брассиностероидов в опухолевых клетках печени / О. В. Панибрат [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 66–72. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-1-66-72>
12. Sadava, D. The effect of brassinolide, a plant steroid hormone, on drug resistant small-cell lung carcinoma cells / D. Sadava, S. E. Kane // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 493, N 1. – P. 783–787.
13. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinosteroids / P. A. Kiselev [et al.] // *Steroids.* – 2017. – Vol. 117. – P. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.010>
14. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial Redox status and bioenergetic functions / R. Marullo [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 11. – P. e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>

References

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Corrie P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.10.012>
3. Oun R., Moussa Y. E., Wheate N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 2018, vol. 47, no. 19, pp. 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
4. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., de Groot A. *Brassinosteroids. A new class of plant hormones*. San Diego, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3059.2000.0423d.x>
5. Zhabinskii V. N., Khripach N. B., Khripach V. A. Steroid plant hormones: effects outside plant kingdom. *Steroids*, 2015, no. 97, pp. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.025>
6. Wilson A. P. Cytotoxicity and viability. Masters, J. R. (ed.) *Animal Cell Culture: A Practical Approach*. 3rd ed. Oxford, 2000, pp. 175–219.
7. Baharuddin P., Satar N., Fakiruddin K. S., Zakaria N., Lim M. N., Yusoff N. M., Zakaria Z., Yahaya B. H. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumour cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines. *Oncology reports*, 2016, vol. 35, no. 1, pp. 13–25. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4371>
8. Zhang P., Gao W. Y., Turner S., Ducatman B. S. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect *in vitro*. *Molecular Cancer*, 2003, vol. 2, no. 1, art. 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-1>
9. Tardito S., Isella C., Medico E., Marchiò L., Bevilacqua E., Hatzoglou M., Bussolati O., Franchi-Gazzola R. The thioxotriazole copper(II) complex A0 induces endoplasmic reticulum stress and paraptotic death in human cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, vol. 284, no. 36, pp. 24306–24319. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.026583>
10. Kisselev P. A., Panibrat O. V., Sysa A. G., Anisovich M. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Oxidative stress as one of the possible ways of anticancer effects of brassinosteroids. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 2, pp. 73–77 (in Russian).
11. Panibrat O. V., Shabunya P. S., Fatykhava S. A., Zhabinskii V. N., Kiselev P. A. Anticancerogenic activity of brassinosteroids in liver tumor cells. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 66–72 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-1-66-72>
12. Sadava D., Kane S. E. The effect of brassinolide, a plant steroid hormone, on drug resistant small-cell lung carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, vol. 493, no. 1, pp. 783–787. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.094>
13. Kisselev P. A., Panibrat O. V., Sysa A. R., Anisovich M. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinosteroids. *Steroids*, 2017, vol. 117, pp. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.010>
14. Marullo R., Werner E., Degtyareva N., Moore B., Altavilla G., Ramalingam S. S., Doetsch P. W. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial Redox status and bioenergetic functions. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>

Информация об авторах

Панибрат Олеся Владимировна – ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: panibrat@iboch.by.

Жабинский Владимир Николаевич – член-корреспондент, д-р хим. наук, доцент, гл. науч. сотрудник, заместитель заведующего лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vz@iboch.by.

Хрипач Владимир Александрович – академик, д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: khripach@iboch.by.

Information about the authors

Panibrat Olesya Vladimirovna – Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: panibrat@iboch.by.

Zhabinskii Vladimir Nikolaevich – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Assistant professor, Chief researcher, Deputy Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vz@iboch.by.

Khripach Vladimir Alexandrovich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: khripach@iboch.by.