



УДК 547-32; 57.084.1

# ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ, ГЕНОТОКСИЧНОСТИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ФЕНИЛЦИКЛОАЛКАНПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: ИССЛЕДОВАНИЕ С *Allium cepa* И *Chlorella vulgaris*

© 2025 г. А. А. Фирстова<sup>\*,#</sup>, М. И. Ковалева<sup>\*\*</sup>, Е. Р. Кофанов<sup>\*</sup>, М.В. Тарасенко<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> ФГБОУ ВО “Ярославский государственный технический университет”,  
Россия, 150023 Ярославль, Проспект Московский, 88

<sup>\*\*</sup> ФГБОУ ВО “Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова”,  
Россия, 150003 Ярославль, улица Советская, 14

<sup>\*\*\*</sup> Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, структурное подразделение  
ФГБОУ ВО “Ярославский государственный педагогический университет им К.Д. Ушинского”,  
Россия, 150010 Ярославль, ул. Технопарковая, 11\2

Поступила в редакцию 06.03.2025 г.

После доработки 28.03.2025 г.

Принята к публикации 03.04.2025 г.

Для оценки токсичности, цитотоксичности и генотоксичности поликарбонновых кислот, содержащих циклоалифатические фрагменты, был применен комплексный подход, основанный на использовании тестовых организмов (одноклеточная зеленая водоросль *Chlorella vulgaris* и лук *Allium cepa*). Соединения поликарбонновых кислот оценивались в концентрациях 1.0, 0.1, 0.001 и 0.001%. Показано, что поликислоты не были мутагенными для биопроб на основе лука *Allium cepa*, а высокие концентрации препаратов могут вызывать увеличение частоты мутаций *Chlorella vulgaris*. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований для всесторонней оценки безопасности и потенциальной применимости данных соединений. Описанный подход может быть применен для получения быстрых, экономически эффективных и полезных дополнительных данных о различных типах токсичности *in vitro* для веществ с потенциальной биологической активностью.

**Ключевые слова:** поликарбонновые кислоты, циклоалифатический фрагмент, токсичность, *Allium cepa*, *Chlorella vulgaris*

**DOI:** 10.7868/S1998286025060131

## ВВЕДЕНИЕ

Создание новых лекарственных препаратов – актуальное направление в области органической и фармацевтической химии. Наличие в структуре фенилциклоалкильного фрагмента позволяет говорить о соединениях как о перспективных скаффолдах с проявлением различных биологических активностях.

Установлено, что циклоалкильный фрагмент позволяет улучшать фармацевтические свойства, способы доставки к рецептору и устойчивость к различным биологическим факторам. Так, например,

фрагмент норборнанового цикла увеличивает устойчивость к ферментативному гидролизу [1], улучшает транспортную функцию в клеточных мембранах [2, 3]. Эти примеры позволяют говорить о возможности создания активных фармацевтических субстанций с лучшей биодоступностью.

Антитромбоцитарные препараты давно используются для лечения и профилактики рецидивов острых коронарных синдромов. Клинические испытания подтвердили, что клопидогрель и аспирин способны снижать риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта [4–6]. Тем не менее,

<sup>#</sup> Автор для связи: (эл. почта: firstova.a.a@mail.ru).

многие пациенты, получавшие эти препараты, по-прежнему имеют повторяющиеся атеротромботические явления [7–9]. Несколько доклинических исследований показали, что антагонисты 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов могут подавлять агрегацию тромбоцитов [10, 11].

Авторами [12] описано применение соединений с фенилциклогексановым циклом в качестве агонистов меланокортиновых рецепторов, которые опосредуют широкий спектр физиологических функции, включая регуляцию пигментации, продукции глюкокортикоидов, приема пищи и расхода энергии, а также работы функции эндокринных желез. Возможность терапевтического воздействия на меланокортиновые рецепторы позволит достичь эффективного лечения [13, 14].

Еще одно интересное исследование [15] – синтез соединения, представляющего собой двухкомпонентную систему, состоящую из органического фрагмента и пептида. Полученный органо-пептид – хороший антагонист, ингибирующий связывание пропротеинконвертазы PCSK9 с рецептором LDLR в печени, снижая уровень холестерина. Эти новые антагонисты имеют уменьшенную массу и улучшенную эффективность по сравнению с пептидными антагонистами первого поколения.

В работах [16–19] описана разработка метода синтеза фенилциклогексилкарбоксамидов в качестве субстанций с антипролиферативной активностью в отношении множественных клеточных линий рака молочной железы. На основе структурных исследований авторами высказано предположение, что центральный фенилциклогексильный фрагмент важен для проявления антипролиферативной активности. Кроме того, проведенные исследования указывают на то, что производные с фенилциклогексильным фрагментом проявляют различные способы связывания с сайтами белков HSP 70 и HSP 90, отвечающими за раковое состояние.

В [20] показано применение соединений с фенилциклогексановым фрагментом в качестве потенциальных препаратов заместительной гормональной терапии. Они представляют отличную исходную структуру, способную образовывать трициклические жесткие структуры, которые могут селективно взаимодействовать с рецепторами REV-ERB агонистов.

В статье [21] показано применение аминов с фенилциклогексановым фрагментом в качестве ингибиторов для лечения депрессивных симптомов. Обычно используемые антидепрессанты обладают рядом недостатков, что негативно сказывается на эффективности лечения. Авторами были предложены соединения с хорошей активностью в отношении транспорта моноаминов. Приемлемая метаболическая стабильность *in vitro*, проникновение в головной мозг и, самое главное, эффективность в модели *in vivo*, доказывают положительное действие антидепрессантов.

Исследования [22, 23] в качестве мишеней ферментов (например, DGAT-1) активных в отношении триацилглицеролов, чрезмерное накопление которых может участвовать в патогенезе ряда нарушений обмена веществ, такие как ожирение, резистентность к инсулину и диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, показали, что эффективными ингибиторами выступают препараты с фрагментом фенилциклогексилуксусной кислоты. Данные препараты могут найти применение для лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ.

На основе рассмотренной литературы можно предположить, что соединения с фенильным и циклоалкильными фрагментами могут быть использованы в качестве потенциальных скаффолдов. Цель настоящей работы – оценка токсичности, цитотоксичности и генотоксичности ранее синтезированных поликарбоновых кислот с фенилциклоалифатическими фрагментами на основе комплексного подхода с использованием тестовых организмов – одноклеточная зеленая водоросль *Chlorella vulgaris* и лук *Allium cepa*.

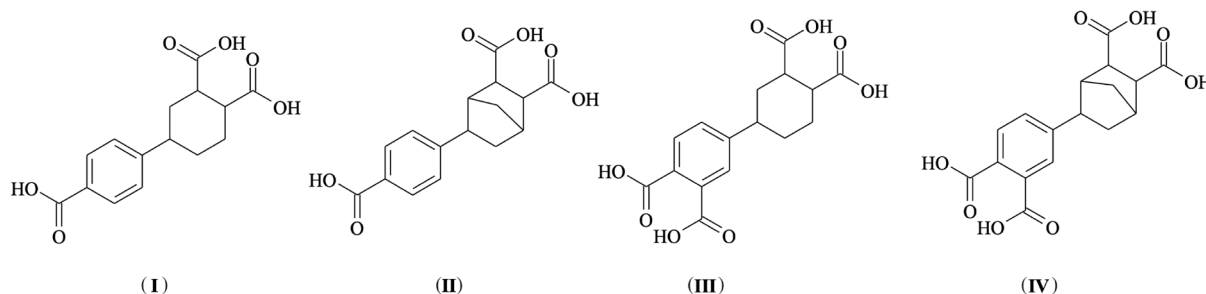
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее [24, 25] описаны способы синтеза карбоновых кислот с фенилциклоалкильным фрагментом. Применение предлагаемых соединений в качестве лекарственных средств должно быть обосновано наличием не только фармакологической активности, но и отсутствием токсичности, в том числе отсутствие отрицательного воздействия на генетический материал. В нашей работе осуществлена оценка цитогенетических и мутационных свойств кислот (I–IV).

Дальнейшие исследования возможных биологических активностей предлагаемых соединений должно быть обосновано предварительной оцен-

кой их токсичности и воздействия на генетический материал, в том числе отсутствием отрицательного воздействия на генетический материал.

Для исследования биологической активности полученные соединения предварительно переводили в натриевые соли для улучшения растворимости в воде и далее исследовали их активность [27] (рис. 1).



**Рис. 1.** Объекты исследования – (I): 4-(4-карбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота; (II): 5-(4-карбоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота; (III): 4-(3,4-дикарбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота; (IV): 5-(3,4-дикарбоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота.

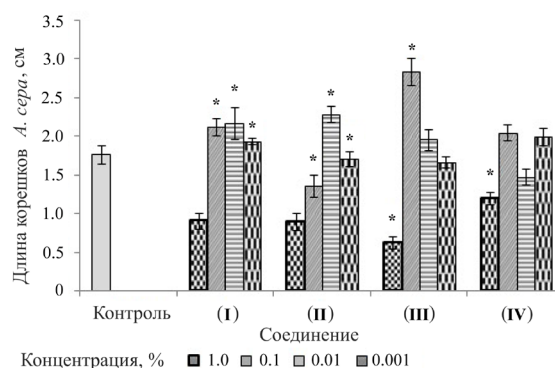
Для оценки генотоксической и мутагенной активности соединений нами предложена система методов, включающая в себя организмы различного таксономического статуса и уровня организации: одноклеточная зеленая водоросль *Chlorella vulgaris* (Beijer., 1890), лук репчатый *Allium cepa* (L., 1753). Такое сочетание тест-объектов позволяет регистрировать генные и хромосомные мутации. Кроме того, *Allium*-тест позволяет регистрировать митозмодифицирующую активность. Поскольку растения – первичные продуценты, то их использование позволяет выявлять как прямые мутагены, так и промутагены, образующиеся в ходе метаболизма в растительном организме. Такой подход позволяет снизить вероятность ложноотрицательного результата, а также сделать вывод о целесообразности проведения доклинических исследований.

Данный метод – достаточно чувствительный, простой, экономичный и позволяет классифицировать химические соединения мутаген/не мутаген [26]. *Allium* тест рекомендован ВОЗ в качестве стандарта в цитогенетическом мониторинге; результаты данного теста хорошо коррелируют с тестами на других организмах: водорослях, рас-

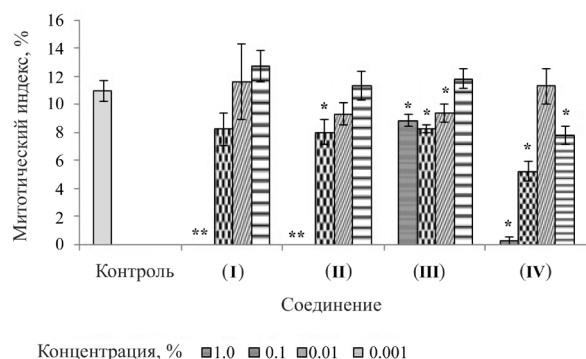
Оценка действия соединения-кандидата методами *in vitro* чаще всего ограничена химическими методами, физико-химическими свойствами и агрегатным состоянием исследуемых соединений. Эти ограничения вызваны проблемами имитации сложного устройства живого организма [28]. Исследования *in vitro* могут стать важным и полезным дополнением к доклиническим исследованиям на животных.

тениях, насекомых, в том числе и млекопитающих и человеку. Данный метод может быть использован в качестве альтернативы генотоксикологическим тестам на лабораторных животных.

В *Allium*-тесте оценивали рост корней лука и митотический индекс в водных растворах натриевых солей соединений (I–IV) в 1.0, 0.1, 0.01 и 0.001% концентрациях, сравнивая с контрольным опытом. Результаты представлены на рис. 2 и 3.



**Рис. 2.** Влияние концентрации исследуемых соединений на длину корней *Allium cepa* в опыте по оценке общей токсичности.



**Рис. 3.** Влияние концентрации исследуемых соединений на митотический индекс в опыте по оценке общей токсичности.

Можно отметить, что на рост корней оказывают отрицательное воздействие соединения (I–IV) в концентрациях 0.1 и 1.0%. При этом тест для 1.0 %-ной концентрации соединения (I–II) показывает, что делящиеся клетки не регистрируются, то есть происходит остановка клеточных делений. Наименьшая концентрация 0.001% не вызывает значительного снижения длины ко-

решков *Allium cepa* и митотического индекса. Концентрация 0.1% соединений (III–IV) увеличивает рост длины корешков примерно в 1.2–1.5 раза по сравнению с контролем, но при этом происходит снижение митотического индекса. Полученные данные свидетельствуют о генотоксичности изученных кислот при использовании высокой концентрации. Далее нами подробно были изучены все стадии процесса деления в меристеме *Allium cepa* при воздействии соединений (I–IV). Данные представлены в табл. 1.

Анализ фазных индексов показывает, что соединение (I) в 1.0 %-ной концентрации вызывает нарушение пролиферативной активности. Отмечается снижение телофазных индексов в два раза по сравнению с контролем при воздействии соединения (I) в концентрациях 0.1 и 0.01%. Прослеживается задержка деления клеток на стадии профазы. Профазный индекс составляет более 32% от общего количества других индексов. Исследование влияния соединения (II) на фазные индексы показывает, что низкие концентрации 0.001 и 0.01% не имеют достоверных различий с контролем, что может свидетельствовать о безопасности

**Таблица 1.** Фазные и митотические индексы клеток *A. cepa*, обработанные различными концентрациями соединений (I–IV)

Вариант	Концентрация, %	Профазный индекс, %	Метафазный индекс, %	Анафазный индекс, %	Телофазный индекс, %	Митотический индекс, %
Контроль вода		32.98 ± 3.88	23.98 ± 3.27	24.02 ± 4.38	18.99 ± 1.39	11.05 ± 0.73
(I)	0.001	41.12 ± 2.84	21.21 ± 1.35	24.5 ± 4.05	13.15 ± 1.84	12.80 ± 1.15
	0.01	50.77 ± 2.28	25.07 ± 1.52	14.68 ± 1.80	9.46 ± 1.89*	11.72 ± 2.69
	0.1	50.8 ± 3.49	20.41 ± 1.63	19.35 ± 2.45	9.42 ± 2.11*	8.33 ± 1.12
	1.0	—	—	—	—	—**
(II)	0.001	41.6 ± 3.44	18.12 ± 1.66	25.73 ± 2.72	14.53 ± 0.84	11.44 ± 1.00
	0.01	47.47 ± 3.46	22.33 ± 1.89	14.15 ± 1.80	15.75 ± 3.54	9.41 ± 0.80
	0.1	67.12 ± 9.04*	16.51 ± 4.48*	7.52 ± 2.28*	8.83 ± 2.88*	8.11 ± 0.90*
	1.0	—	—	—	—	**
(III)	0.001	39.75 ± 3.61	23.91 ± 1.65	20.33 ± 1.10	15.99 ± 1.90	7.91 ± 0.64*
	0.01	42.37 ± 1.28	25.82 ± 2.30	18.63 ± 1.66	13.15 ± 1.71	11.41 ± 1.23
	0.1	45.09 ± 0.81	32.29 ± 1.17	12.52 ± 0.96*	10.08 ± 0.87*	5.33 ± 0.70*
	1.0	52.77 ± 1.81	27.34 ± 2.89	18.25 ± 1.33	1.62 ± 0.64*	0.38 ± 0.25*
(IV)	0.001	52.39 ± 1.30	19.93 ± 2.47	17.6 ± 2.70	10.05 ± 0.69	11.94 ± 0.7
	0.01	51.37 ± 2.10	17.89 ± 1.75	18.16 ± 1.09	12.55 ± 0.93	9.47 ± 0.63*
	0.1	68.42 ± 12.22	13.13 ± 3.72	12.89 ± 6.41	5.54 ± 2.88*	8.33 ± 0.28*
	1.0	78.57 ± 1.73*	—	21.42 ± 0.5	—	8.94 ± 0.41*

Для расчета процентного индекса оценивали одну тысячу клеток на каждую тестовую концентрацию ( $n = 5$ ).

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; отклонение считалось достоверным при  $p < 0.05$

\* Значительно отличаются от контроля

—\*\* Учет невозможен (делящиеся клетки не регистрируются).

применения данных концентраций. Увеличение концентрации соединения (II) приводит к снижению метафазного, анафазного и телофазного индексов, что говорит о нарушении деления в клетках *Allium cepa*. В меристеме корешков лука, выращенных на тетракарбонных кислотах (III) и (IV) в 1.0 %-ной концентрации, наблюдается значительное снижение телофазного индекса. Для соединения (III) телофазный индекс составляет  $1.62 \pm 0.64\%$  (в контроле –  $18.99 \pm 1.39\%$ ) или полное отсутствие метафаз и телофаз для соединения (IV), при этом профазный индекс составляет более 70%. Исследование соединений (III) и (IV) в концентрации 0.001 и 0.01% в *Allium*-тесте не приводит к изменениям фазных индексов.

Стоит отметить, что при воздействии различных концентраций поликарбонных кислот (I–IV) хромосомные aberrации выявлены не были. Таким образом, исследованные соединения не вызывают хромосомных aberrаций в тесте с *Allium cepa*, однако проявляют мутагенную активность в тесте с *Chlorella vulgaris*, что указывает на наличие гено-

токсического потенциала, зависящего от тест-системы и концентрации.

Для оценки влияния натриевых солей поликарбонных кислот (I–IV) дополнительно проведено исследование с использованием в качестве тест-объекта *Chlorella vulgaris*. Результаты представлены на табл. 2.

Данные показывают, что влияние соединений (I–II) в различных концентрациях не имеет достоверных различий между контрольным и опытным вариантом по проценту выживаемости колоний. При влиянии соединения (II) с концентрацией 0.01% прослеживается достоверное увеличение мутаций, которое составляет  $1.88 \pm 0.21\%$ . Воздействие низких концентраций соединений (IV) приводит к снижению выживаемости колоний и увеличению процента мутаций, соединение (III) в концентрации 0.01% напротив способствует увеличению числа колоний. Концентрации 0.1% и 1.0% соединений (III) и (IV) приводит к увеличению мутаций.

**Таблица 2.** Влияние концентрации соединений (I–IV) на *Chlorella vulgaris* в эксперименте по оценке общей токсичности

Соединение	Концентрация (%)	Выживаемость, %	Частота видимых мутаций, %
Контроль		$100 \pm 8.09$	$1 \pm 0.14$
(I)	0.001	$82.07 \pm 5.87$	$1.38 \pm 0.41$
	0.01	$91.33 \pm 8.10$	$1.49 \pm 0.54$
	0.1	$79.39 \pm 6.76$	$1.21 \pm 0.05$
	1.0	$119.53 \pm 15.16$	$1.37 \pm 0.35$
(II)	0.001	$80.79 \pm 1.01$	$1.71 \pm 0.89$
	0.01	$106.42 \pm 19.21$	$1.88 \pm 0.21^*$
	0.1	$109.85 \pm 1.73$	$1.4 \pm 0.29$
	1.0	$83.2 \pm 1.70$	$2.1 \pm 0.41^*$
Контроль		$100 \pm 1.5$	$0.47 \pm 0.06$
(III)	0.001	$103.75 \pm 3.25$	$0.46 \pm 0.06$
	0.01	$118.97 \pm 1.63^*$	$0.51 \pm 0.17$
	0.1	$78.43 \pm 12.71$	$1.27 \pm 0.23^*$
	1.0	$88.12 \pm 10.71$	$1.34 \pm 0.22^*$
(IV)	0.001	$86.27 \pm 4.13^*$	$0.95 \pm 0.15^*$
	0.01	$75.49 \pm 6.94^*$	$0.99 \pm 0.15^*$
	0.1	$89.62 \pm 6.41$	$1.06 \pm 0.09^*$
	1.0	$99.93 \pm 3.72$	$0.88 \pm 0.16$

Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение; отклонение считалось значимым при  $p < 0.05$

\* Значительно отличается от контроля.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений (I–IV) проводился согласно методике, описанной в статье [24, 25].

Исследования токсичности проводили в 3–5 повторностях в зависимости от метода и сопровождалось интактным контролем. Далее проводилась статистическая обработка полученных результатов: рассчитывалось среднее арифметическое, ошибка среднего значения для каждого показателя. Для определения достоверности различий между контрольным и опытным вариантом использовался t-критерий Стьюдента. Отклонение считалось достоверным при  $p < 0.05$

**Исследование генотоксичности с использованием *Allium-testa*** [26, 27]. В качестве объекта исследования использовали лук репчатый *Allium cepa* (L.) сорта Штутгартен–Ризен. Луковицы помещали в емкости с растворами исследуемых соединений и с дистиллированной водой (в качестве контроля). Материал проращивали на свету в течение 3 сут. Далее определяли прорастание корней и их длину. Для каждой концентрации растворов исследуемых соединений проводили 5 опытов. Ошибка при определении длины корней растений – 1.1–2.2%. На препаратах наблюдали мелкие меристематические клетки с хорошо прокрашенными ядрами. Учитывались делящиеся клетки на всех фазах митоза, отдельно регистрировались нормальные клетки на стадиях ана- и телофазы и клетки на этих фазах с хромосомными aberrациями. Далее рассчитывали митотический индекс, частоту ХА и проводили статистическую обработку результатов.

**Исследование частоты видимых мутаций с использованием *Chlorella vulgaris*** [26, 27]. Для изучения генотоксического влияния использовалась одноклеточная зеленая водоросль *Chlorella vulgaris* (Bejer.) штамм ЛАРГ-1. Готовилась суспензия хлореллы на дистиллированной воде. Осуществлялась серия разведений для достижения плотности клеток 10 000 кл/мл. В контрольном варианте суспензия взаимодействовала с дистиллированной водой без внесения реагентов. Во всех вариантах опыт осуществлялся в трехкратной повторности. Инкубация культуры осуществлялась в люминостате в течение 10 сут при температуре 25°C. Учет видимых мутаций проводился под биноклем. Регистрировались все выросшие

колонии. Колонии, измененные по форме, цвету, или размерам учитывались как мутантные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ генотоксической активности различных концентраций поликарбоновых кислот (I–IV), проведенный с использованием системы токсикогенетических методов, показал, что при высоких концентрациях данные соединения могут вызывать увеличение частоты мутаций. Наименьшее мутагенное воздействие в рамках использованной системы тестов было отмечено для соединения (I). Проявление антипролиферативной активности изученными поликарбоновыми кислотами может найти применение в качестве фармацевтических субстанций с действием в отношении множественных клеточных линий рака и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа не имеет финансовой поддержки.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В эксперименты не были вовлечены животные и люди. Информированное согласие не требовалось.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.

## ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cordomi A., Gomez-Catalan J., Jimenez A.I., Cativiela C., Perez J.J. // J. Peptide Sci. 2002. V. 8. P. 253–266.  
<https://doi.org/10.1002/psc.383>
2. Christensen H.N., Handlogten M.E., Lam I., Tager H.S., Zand R. // J. Biol. Chem. 1969. V. 244. P. 1510–1520.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)91789-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)91789-8)
3. van Winkle L.J., Christensen H.N., Campione A.L. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. P. 118–123.
4. Mo F., Li J., Yan Y., Wu W., Lai S. // Drug Des. Devel. Ther. 2018. V. 12. P. 3583–3594.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S166544>

5. *Wiviott S.D., Steg P.G.* // *Lancet*. 2015. V. 386. P. 292–302.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60213-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60213-6)
6. *Luna M., Holper E.M.* // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015. V. 17. P. 483–484.  
<https://doi.org/10.1007/s11883-014-0483-4>
7. *Capranzano P., Capodanno D.* // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013. V. 11. P. 307–317.  
<https://doi.org/10.1586/erc.13.3>
8. *Duerschmied D., Ahrens I., Mauler M., Brandt C., Weidner S., Bode C., Moser M.* // *PLOS One*. 2012. V. 7. P. e32656.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032656>
9. *Floyd C.N., Ferro A.* // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015. V. 120. P. 21–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.011>
10. *Czopek A., Kubacka M., Bucki A., Siwek A., Filipek B., Pawłowski M., Kołaczowski M.* // *Pharmacol. Rep.* 2021. V. 73. P. 1361–1372.  
<https://doi.org/10.1007/s43440-021-00284-6>
11. *Kubacka M., Kazek G., Kotanska M., Filipek B., Waszkielewicz A.M., Mogilski S.* // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 818. P. 263–270.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.053>
12. *Chu X.J., Bartkovitz D., Danho W., Swistok J., Cheung A.W., Kurylko G., Rowan K., Yeon M., Franco L., Qi L., Chen L., Yagaloff K.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. V. 15. P. 4910–4914.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.08.012>
13. *Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A., Hruby V.J., Cone R.D.* // *Nature*. 1997. V. 385. P. 165–168.  
<https://doi.org/10.1038/385165a0>
14. *Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V., Dunmore J.H., Fang Q., Berkemeier L.R., Gu W., Kesterson R.A., Boston B.A., Cone R.D., Smith F.J., Campfield L.A., Burn P., Lee F.* // *Cell*. 1997. V. 88. P. 131–141.  
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81865-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81865-6)
15. *Burdick D.J., Skelton N.J., Ultsch M., Beresini M.H., Eigenbrot C., Li W., Zhang Y., Nguyen H., Kong-Beltran M., Quinn J.G., Kirchhofer D.* // *ACS Chem. Biol.* 2020. V. 15. P. 425–436.  
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00899>
16. *Garg G., Forsberg L.K., Zhao H., Blagg B.S.* // *Chemistry*. 2017. V. 23. P. 16574–16585.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201703206>
17. *Solit D.B., Chiosis G.* // *Drug Discov. Today*. 2008. V. 13. P. 38–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.10.007>
18. *Neckers L., Workman P.* // *Clin. Cancer Res.* 2012. V. 18. P. 64–76.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1000>
19. *Garg G., Zhao H., Blagg B.S.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. V. 25. P. 451–457.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.030>
20. *Sundén H., Ma J.N., Hansen L.K., Gustavsson A.L., Burstein E.S., Olsson R.* // *ChemMedChem*. 2013. V. 8. P. 1283–1294.  
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201300175>
21. *Shao L., Hewitt M.C., Wang F., Malcolm S.C., Ma J., Campbell J.E., Campbell U.C., Engel S.R., Spicer N.A., Hardy L.W., Schreiber R., Spear K.L., Varney M.A.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 1434–1437.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.019>
22. *Cases S., Smith S.J., Zheng Y.W., Myers H.M., Le-ar S.R., Sande E., Novak S., Collins C., Welch C.B., Lusi A.J., Farese R.V.Jr.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 13018–13023.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.13018>
23. *Bakir W.A., Gaidan H.A., Al-Kaabi M.M.* // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2020. V. 63. P. 230–234.  
[https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM\\_460\\_19](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_460_19)
24. *Firstova A.A., Kofanov E.R.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2023. V. 59. P. 820–825.  
<https://doi.org/10.1134/S1070428023050123>
25. *Pat. Ru 2790910 C1 Method for obtaining 4-carboxyphenylcycloalkanedicarboxylic acids / Firstova A.A., Kofanov E.R.* // Federal State Yaroslavl Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Technical University”.
26. *Firstova A.A., Kofanov E.R., Krasovskaya G.G., Danilova A.S.* // *Russ. Chem. Bull.* 2017. V. 66. P. 867–869.  
<https://doi.org/10.1007/s11172-017-1820-x>
27. *Prokhorova I.M.* // *Biol. Inland Waters*. 2008. V. 2. P. 17–23.
28. *Firstova A.A., Kofanov E.R., Kovaleva M.I.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2023. V. 49. P. 65–75.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162023010089>

# Assessment of Toxicity, Genotoxicity, and Cytotoxicity of Phenylcycloalkanpolycarboxylic Acids: A Study with *Allium cepa* and *Chlorella vulgaris*

A. A. Firstova<sup>\*,#</sup>, M. I. Kovaleva<sup>\*\*</sup>, E. R. Kofanov<sup>\*</sup>, and M. V. Tarasenko<sup>\*\*\*</sup>

<sup>#</sup> E-mail: firstova.a.a@mail.ru

<sup>\*</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Technical University",  
Moskovskii prosp. 88, Yaroslavl, 150023 Russia

<sup>\*\*</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State University  
named after P.G. Demidova",  
Sovetskaya ul. 14, Yaroslavl, 150003 Russia

<sup>\*\*\*</sup> Center for Transfer of Pharmaceutical Technologies named after M.V. Dorogov, a structural subdivision  
of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Pedagogical University  
named after K.D. Ushinsky",  
Tekhnoparkovaya ul. 11\2, Yaroslavl, 150010 Russia

To assess the toxicity, cytotoxicity, and genotoxicity of polycarbonic acids containing cycloaliphatic fragments, a comprehensive approach was used, based on the application of test organisms (the unicellular green alga *Chlorella vulgaris* and onion *Allium cepa*). The polycarbonic acid compounds were evaluated at concentrations of 1.0, 0.1, 0.001, and 0.0001%. It was shown that the polyacids were not mutagenic in the *Allium cepa* based bioassay, but high concentrations of the compounds could lead to an increase in the mutation frequency of *Chlorella vulgaris*. These results justify the need for further research to comprehensively evaluate the safety and potential applicability of these compounds. The approach described here can be applied to obtain quick, cost-effective, and useful supplementary data on various types of toxicity *in vitro* for substances with potential biological activity.

**Keywords:** polycarbonic acids, cycloaliphatic fragment, toxicity, *Allium cepa*, *Chlorella vulgaris*