

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКАЛОИДОВ ТРОПОЛОНОВОГО РЯДА IN VITRO И IN VIVO

Максимов А.Ю.¹, Лукбанова Е.А.¹, Саяпин Ю.А.³, Гусаков Е.А.², Гончарова А.С.¹, Лысенко И.Б.¹, Протасова Т.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ростов-на-Дону, e-mail: katya.samarskaja@yandex.ru;

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, e-mail: sayapin@ipoc.rsu.ru;

³Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону

В настоящее время, несмотря на большое количество химиотерапевтических средств, актуальной является задача поиска новых противоопухолевых препаратов, поскольку известные цитостатики имеют ряд недостатков: развитие у многих типов опухолей химиорезистентности, тяжелые побочные эффекты и пр. Алкалоиды трополонового ряда являются обширной группой семичленных сопряженных циклических гидроксикетонов природного и синтетического происхождения, проявляющих противовоспалительные, антиоксидантные, антивирусные, антибактериальные, противогрибковые, инсектицидные и противоопухолевые свойства. Трополон, сочетая в себе выраженную цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток и относительно малую токсичность как к нормальным человеческим клеткам, так и в отношении целого организма, представляет объект для пристального внимания ученых в качестве противоопухолевых веществ. В настоящей работе проанализированы результаты исследований цитотоксической активности в отношении различных культур нормальных и опухолевых клеток человека таких трополонов, как 7-бром-2-(4-гидроксианилино)-тропон, 4-изопропил-2-(2-гидроксианилино)-тропон, 4-ацетилтрополон, имеющих синтетическое происхождение, и природных трополонов: хиноктиола (β -туяплицина), γ -туяплицина, β -долабрина. Показана противоопухолевая активность хиноктиола в отношении подкожных ксенографтов различных культур опухолевых клеток. Также приведены результаты доклинических исследований острой токсичности на мышах таких веществ, как γ -туяплицин, α -туяплицин, β -долабрин, хиноктиол, 4-ацетилтрополон. Показано, что из всех рассмотренных веществ выраженный противоопухолевый эффект оказывает хиноктиол.

Ключевые слова: трополон, алкалоиды трополонового ряда, хиноктиол, ксенографты, острая токсичность, жизнеспособность, ингибирующая концентрация.

ANTICANCER ACTIVITY OF TROPOLONE ALKALOIDS IN VITRO AND IN VIVO

Maksimov A.Yu.¹, Lukbanova E.A.¹, Sayapin Yu.A.³, Gusakov E.A.², Goncharova A.S.¹, Lysenko I.B.¹, Protasova T.P.¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: katya.samarskaja@yandex.ru;

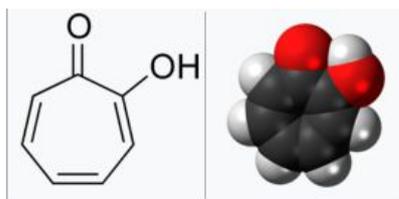
² Research Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University, Rostov-on-Don, e-mail: sayapin@ipoc.rsu.ru;

³ Southern Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Despite the large number of chemotherapeutic agents, the search for new antitumor preparations is still an urgent task, as well-known cytostatics have several disadvantages: the development of chemoresistance in many types of tumors, severe side effects, etc. Tropolone alkaloids are an extensive group of seven-membered conjugated cyclic hydroxyketones of natural and synthetic origin with anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, antibacterial, antifungal, insecticidal and anticancer properties. Tropolones are under close attention of scientists as antitumor substances due to their pronounced cytotoxic activity in relation to tumor cells and relatively low toxicity both to normal human cells and to the whole organism. In this paper, we analyzed the results of studies on the cytotoxic activity against various cultures of normal and tumor human cells in such tropolones as 7-bromine-2-(4-hydroxyanilin)-tropon, 4-isopropyl-2-(2-hydroxyanilin)-tropon, and 4-acetyltropolone, having a synthetic origin, and in natural tropolones: hinokitiol (β -thujaplicin), γ -thujaplicin, β -dolabrin. Hinokitiol demonstrated its anticancer activity on subcutaneous xenografts of various tumor cell cultures. The results of preclinical studies on acute toxicity of such substances as γ -thujaplicin, α -thujaplicin, β -dolabrin, hinokitiol, and 4-acetyltropolone in mice were also presented. Hinokitiol exhibited the most potent anticancer effect of all the examined substances.

Keywords: tropolones, tropolone alkaloids, hinokitiol, xenographs, acute toxicity, viability, inhibitory concentration.

Трополоны (2-гидрокситропоны, алкалоиды трополонового ряда) относятся к небензоидным ароматическим соединениям и представляют собой семичленные сопряженные циклические гидроксикетоны [1]. На рисунке представлена общая структурная формула данных соединений.



Структурная формула трополонов

Название данной группы веществ дал в 1945 году индийский химик Михаэль Джеймс Стюарт Девар, который открыл новый тип ароматической структуры с семичленным кольцом [2]. Данное открытие положило начало изучению совершенно новой области в химии – небензоидной ароматичности. Однако после активного изучения в 60-70 годах XX столетия данной группы веществ интерес к ним постепенно снизился вплоть до 90-х годов, когда начался новый виток химических и биологических исследований благодаря появлению методов синтеза аналогов, а также биологических, фармакологических методов исследования. В настоящее время отмечается повышенный интерес к алкалоидам трополонового ряда и активное изучение их свойств, безопасности и эффективности, что подтверждается многочисленными работами [3-5].

Трополоны представляют собой довольно большую группу циклических соединений природного и синтетического происхождения. Одними из самых известных и наиболее изученных природных алкалоидов трополонового ряда являются колхицин, колхамин и β -туяплицин (хиноктиол). Их выделяют из экстракта, получаемого путем перегонки древесины *T. Dolabrata* методом Nozoe T [6; 7]. В настоящее время разработан ряд методов синтеза трополонов, позволяющих получить широкий спектр соединений, проявляющих различные биологические свойства, что является несомненным потенциалом для рынка фармацевтической продукции. Прежде чем синтезировать новое вещество, обладающее желаемыми свойствами, полезно построить модель «структура-свойство», позволяющую прогнозировать количественные характеристики биологической активности химического соединения и называемую Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) [8]. QSAR-анализ структуры соединений из группы 2-аминотропонов и их цитотоксической активности

по отношению к нормальным (HGF и HPLF) и опухолевым (Ca9-22, HSC-2, HSC-3) клеткам показал, что последняя возрастает с увеличением длины метиленовой боковой цепи в молекуле [9].

У ряда исследованных трополонов в результате многочисленных исследований обнаружены противоопухолевые [10-12], антиоксидантные [13], противовирусные [14], антибактериальные [15; 16], противогрибковые [17; 18], противовоспалительные [19; 20] свойства. Таким образом, трополоны представляют собой перспективную группу соединений для использования в клинической практике, что требует дальнейшего подробного изучения их биологических свойств.

Целью настоящей работы является обзор и анализ литературных данных, касающихся изучения противоопухолевой активности алкалоидов трополонового ряда *in vitro* на культурах клеток и *in vivo* на ксенографтах.

Поиск литературы был проведен в базах данных Cyberleninca, PubMed, Scopus с использованием поисковых запросов: tropolone, tropone, hinokitiol, cancer, начиная с первого упоминания в литературе об алкалоидах трополонового ряда в середине прошлого века, а также за последние три десятилетия.

цитотоксическая активность алкалоидов трополонового ряда *in vitro*

В настоящее время существует большой арсенал химиотерапевтических препаратов, однако многие из них вызывают тяжелые токсические реакции. Кроме того, имеет место развивающаяся в процессе лечения химиорезистентность опухолей. Поэтому остается актуальным вопрос поиска новых более совершенных химиотерапевтических средств. Очень важным в использовании цитостатиков в клинической практике является минимизация их влияния на нормальные клетки и ткани человека. В различных исследованиях было показано, что трополоны отвечают этому требованию [21; 22]. В представленной ниже таблице 1 приведены результаты изучения цитотоксической активности трополонов в отношении некоторых культур клеток человека *in vitro*, проведенных с использованием МТТ-теста.

Одним из самых изученных на сегодняшний день трополоном является хиноктиол (β -туяплицин), имеющий природное происхождение [23-25]. Данное соединение проявляет противоопухолевую активность по отношению к различным культурам опухолевых клеток, что было продемонстрировано в ряде работ [26-28]. Так, Shih Y.-H. и соавт. исследовали цитотоксическую активность данного вещества по отношению к культурам клеток плоскоклеточной карциномы ротовой полости человека HSC-3, SAS, HCC-4 и выяснили, что при воздействии в течение 24 часов хиноктиолом в концентрации 200 мкМ наименьшую жизнеспособность проявляет культура клеток HSC-3 – 15% [22].

При более длительном воздействии (72 часа) хиноктиола малых концентраций (0,002 мкМ) на клетки рака желудка человека КАТО-III и асцитной карциномы Эрлиха был отмечен незначительный цитотоксический эффект [6].

Seo J.S. и соавт. провели сравнительное изучение цитотоксической активности хиноктиола на культуры клеток рака толстой кишки человека НСТ-116, SW-480 и нормальной клеточной линии толстой кишки CCD18Co, показавшее относительную резистентность к воздействию неопухолевых клеток по сравнению со злокачественными. Наибольший дозозависимый ответ был получен на линии НСТ-116: уже при 10 мкМ вещества жизнеспособность составила 26% и уменьшилась до 5% при действии хиноктиола концентрацией 100 мкМ [18].

Аналогичное исследование было проведено с культурами клеток рака толстой кишки человека НСТ-116, SW-620 и нормальными клетками толстой кишки человека CCD-112CoN, показавшее еще более выраженную резистентность нормальных клеток по сравнению с опухолевыми: жизнеспособность культуры CCD-112CoN составляла 98%, а культур НСТ-116 и SW-620 – 40 и 30% соответственно [29].

Различия в чувствительности к воздействию хиноктиолом нормальных и опухолевых клеток, вероятно, связано с их пролиферативной активностью: трополон, судя по приведенным данным, в большей степени оказывает ингибирующий эффект на высокопролиферирующие клетки, к которым относятся раковые [30; 31].

Zhang G. и соавт. также показали резистентность нормальных клеток печени HL-7702 к действию хиноктиола: в зависимости от значений его концентрации в диапазоне 50-200 мкМ жизнеспособность составляла от 87 до 90%. При воздействии хиноктиолом на опухолевые культуры HepG2, SMMC-7721 и HCCLM3 его цитотоксическая активность оказалась невысокой и изменялась незначительно при четырехкратном увеличении концентраций вещества. Наиболее чувствительной в данном эксперименте оказалась культура HepG2. [30].

Активность хиноктиола была также опробована на культурах клеток рака молочной железы AS-B145 и BT-474. Последняя оказалась более чувствительной к цитотоксическому действию вещества ($IC_{50}=46,5\pm 8$ мкМ) по сравнению с AS-B145 ($IC_{50}=266,9\pm 42,6$ мкМ) [31].

Интерес представляет сравнительное исследование цитотоксической активности в отношении культур клеток рака желудка КАТО-III и асцитной карциномы Эрлиха синтетического 4-ацетилтрополона, природного хиноктиола и винкристина. Наибольший ингибирующий эффект был проявлен хиноктиолом: при воздействии концентрациями 0,03 и 0,12 мкМ жизнеспособность клеток рака желудка составляла 10 и 8%, а асцитной карциномы Эрлиха – 24 и 7% соответственно. Активность 4-ацетилтрополона оказалась ниже, чем у

хиноктиола, однако при действии в концентрации 0,12 мкМ на клетки КАТО-III его цитотоксическая активность была в 2 раза выше по сравнению с винкристином в той же концентрации. Данное исследование свидетельствует о том, что трополоны могут оказывать даже больший цитотоксический эффект, чем некоторые цитостатики, используемые в терапевтической практике, что позволяет рассматривать их в качестве соединений, обладающих противоопухолевой активностью [32].

Таблица 1

Противоопухолевающая активность алкалоидов трополонового ряда in vitro

Вещество	Культура клеток	Время инкубации, ч	Концентрация, мкМ	Действие, %	Источник
7-бром-2-(4-гидроксианилино)-тропон	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-2	24	289	50*	Wakabayashi H. et al. [21]
		48	84		
		72	62		
		96	61		
	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-3	24	450		
		48	102		
		72	69		
		96	63		
	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-4	24	345		
		48	124		
		72	63		
		96	49		
4-изопропил-2-(2-гидроксианилино)-тропон	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-2	24	375	50*	Wakabayashi H. et al. [21]
		48	63		
		72	31		
		96	37		
	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-3	24	409		
		48	103		
		72	52		
		96	48		
	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-4	24	354		
		48	94		
		72	56		
		96	50		
Хиноктиол (β -туяплицин)	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека HSC-3	24	200	15**	Shih Y.-H. et al. [22]
	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека SAS			45**	

	Плоскоклеточная карцинома ротовой полости человека SCC4			30**	
Хиноктиол (β-туяплицин)	Рак желудка человека КАТО-III	72	0,002	54**	Matsumura E. et al. [6]
	Асцитная карцинома Эрлиха			58**	
γ-туяплицин	Рак желудка человека КАТО-III		0,002	85**	
	Асцитная карцинома Эрлиха			91**	
β-долабрин	Рак желудка человека КАТО-III		0,002	67**	
	Асцитная карцинома Эрлиха			75**	
Хиноктиол (β-туяплицин)	Рак желудка человека КАТО-III	0,03	10**	Morita Y. et al. [32]	
		0,12	8**		
	Асцитная карцинома Эрлиха		0,03		24**
	0,12	7**			
4-ацетилтрополон	Рак желудка человека КАТО-III	0,03	75**		
		0,12	12**		
	Асцитная карцинома Эрлиха		0,03		92**
	0,12	30**			
Винкристин	Рак желудка человека КАТО-III	0,006	32**		
		0,024	30**		
	Асцитная карцинома Эрлиха		0,006	48**	
	0,024	36**			
Хиноктиол (β-туяплицин)	Рак толстой кишки человека НСТ-116	10	26**	Seo J.S. et al. [18]	
		50	13**		
		100	5**		
	Рак толстой кишки человека SW480	10	30**		
		50	26**		
		100	22**		
	Нормальная клеточная линия толстой кишки CCD18Co		10		67**
			50		52**
100	67**				
Хиноктиол (β-туяплицин)	Рак молочной железы человека AS-B145	48	266,9±42,6	50*	Chen S.-M. et al. [31]
	Рак молочной железы человека BT-474		46,5±8		
Хиноктиол (β-туяплицин)	Рак толстой кишки человека НСТ-116	48	10	40**	Lee Y.-S. et

	Рак толстой кишки человека SW-620			30**	al. [29]
	Нормальные клетки толстой кишки человека CCD-112CoN			98**	
Хиноктиол (β -туяплицин)	Рак печени человека HepG2	24	50	60**	Zhang G. et al. [30]
			100	50**	
			200	47**	
	Рак печени человека SMMC-7721		50	87**	
			100	78**	
			200	70**	
	Рак печени человека HCCLM3		50	87**	
			100	85**	
			200	68**	
	Нормальные клетки печени человека HL-7702		50	90**	
			100	98**	
			200	87**	

* - ингибирующая концентрация (IC₅₀);

** - жизнеспособность клеток.

Помимо изучения действия соединений трополонового ряда, исследовали цитотоксическую активность γ -туяплицина и β -долабрина в отношении культур клеток рака желудка КАТО-III и асцитной карциномы Эрлиха. В результате воздействия обоих веществ в течение 72 часов в низкой концентрации 0,32 мкг/мл показатель жизнеспособности клеток оказался высоким и варьировал от 75 до 91% в зависимости от вещества и клеточной культуры [6].

Wakabayashi H. и соавт. изучали цитотоксическую активность синтезированных 7-бром-2(4-гидроксианамино)-тропона и 4-изопропил-2-(2-гидроксианамино)-тропона в отношении культур клеток плоскоклеточной карциномы ротовой полости человека HSC-2, HSC-3, HSC-4. Наименьшие ингибирующие концентрации (IC_{50}), а, следовательно, и наибольшая цитотоксическая активность были отмечены для 7-бром-2(4-гидроксианамино)-тропона при его воздействии в течение 72 и 96 часов на культуру HSC-4 и 4-изопропил-2-(2-гидроксианамино)-тропона – на культуру HSC-2 [21].

Таким образом, алкалоиды трополонового ряда как природного, так и синтетического происхождения проявляют различную цитотоксическую активность в зависимости от соединения и его концентрации, времени экспозиции и культуры клеток.

Исследования острой токсичности трополонов как одного из ключевых этапов доклинических исследований химических субстанций

Характерным свойством для подавляющего большинства цитотоксических препаратов является их высокая токсичность для организма в целом. Ключевым фактором в решении вопроса о возможности использования в клинической практике препаратов на основе той или иной химической субстанции, имеющей выраженный цитотоксический эффект, является коридор эффективных малотоксичных доз, обладающих выраженным лечебным эффектом и не оказывающих необратимо губительного действия на организм. В связи с этим важным этапом доклинических исследований химических субстанций является изучение их безопасности. В настоящем разделе рассмотрены результаты доклинических исследований по оценке токсичности некоторых представителей трополонов.

Так, при изучении острой токсичности на мышах линии ddY γ -туяплицина, β -долабрина и хиноктиола LD_{50} составила 277 мг/кг, 232 мг/кг, 191 мг/кг соответственно. А при воздействии γ -туяплицина, β -долабрина и хиноктиола в дозах 310, 295 и 240 мг/кг соответственно (LD_{100}) наблюдалось оцепенение мышей через 15 минут после введения веществ, а смерть наступала примерно спустя 30 минут. Интересно, что цитотоксическая активность γ -туяплицина и β -долабрина была выше, чем у хиноктиола, тогда как острая токсичность γ -туяплицина оказалась ниже, чем у остальных. Авторы не смогли объяснить

данный феномен, но тем не менее полученные результаты делают γ -туяплицин более перспективным для клинического применения [6].

Morita Y. и соавт. выявили, что острая токсичность 4-ацетилтрополона для мышей была ниже (LD_{50} - 335,2 мг/кг), чем у хинокитиола (LD_{50} - 191 мг/кг), β -долабрина (LD_{50} - 232 мг/кг), γ -туяплицина (LD_{50} - 277 мг/кг) и α -туяплицина (LD_{50} - 256 мг/кг). Более низкая активность 4-ацетилтрополона, чем у хинокитиола, β -долабрина, γ - и α -туяплицина, в сочетании с более низкой токсичностью 4-ацетилтрополона по сравнению с вышеперечисленными веществами объясняется авторами тем, что изопропильная группа хинокитиола, β -долабрина, γ - и α -туяплицина способствует повышению активности, по сравнению с ацетильной группой 4-ацетилтрополона [32].

Противоопухолевая активность хинокитиола (β -туяплицина) *in vivo*

Этапом изучения эффективности веществ, следующим после исследований *in vitro*, является фаза испытаний на животных моделях. В частности, противоопухолевую активность веществ исследуют на ксенографтах опухолей человека. Известен ряд работ, целью которых являлось изучение противоопухолевой эффективности хинокитиола (табл. 2).

Так, Chen W.-J. и соавт. при внутрибрюшинном введении хинокитиола иммунодефицитным мышам с имплантированной подкожно аденокарциномой легкого H1975 в дозах 2 и 10 мг/кг с кратностью 1 раз в сутки получили уменьшение опухолевого узла до 47,58% и 47,59% по сравнению с объемом в контрольной группе соответственно [33]. При воздействии хинокитиола на ксенографты рака толстой кишки HCT-116 и SWG-620 в дозе 100 мг/кг и кратностью 1 раз в 2 суток масса опухолей уменьшилась до 52,2% и 60,4% соответственно [29]. Похожие результаты были получены при исследовании противоопухолевой активности этого же вещества на ксенографты маммосфер, выращенных из культуры клеток рака молочной железы BT-474: при воздействии дозой 40 мг/кг объем опухолевых узлов стал меньше в среднем на 45% и составлял 55% от объема опухолей в контрольной группе [31]. Высокую эффективность хинокитиол проявлял по отношению к ксенографтам рака печени HepG2: при воздействии вещества в дозе 5 мг/кг с кратностью 1 раз в сутки средний объем опухолевых узлов был меньше на 16% по сравнению с контрольной группой [30].

Таким образом, хинокитиол проявляет высокую противоопухолевую активность по отношению к ксенографтам различных культур опухолевых клеток человека.

Таблица 2

Противоопухолевая активность хиноктиола (β -туяплицин) in vivo

Вещество	Способ введения	Культура клеток	Доза	Средняя масса/объем опухоли в контрольной группе	Средняя масса/объем опухоли в экспериментальной группе	% изменения массы/объема опухоли в экспериментальной группе по сравнению с контрольной	Источник
Хиноктиол (β -туяплицин)	внутрибрюшинно	Аденокарцинома легкого H1975	2 мг/кг/сут.	950 мм ³	452 мм ³	47,58	Chen W.-J. et al. [33]
			10 мг/кг/сут.		452 мм ³	47,59	
Хиноктиол (β -туяплицин)	внутрибрюшинно	Рак печени человека HepG2	5 мг/кг/сут	1025 \pm 272 мм ³	170 \pm 108 мм ³	16	Zhang G. et al. [30]
Хиноктиол (β -туяплицин)	пероральное	Рак толстой кишки человека HCT-116	100 мг/кг 1 раз/2 дня	469 мг	245 мг	52,2	Lee Y.-S. et al. [29]
		Рак толстой кишки человека SW620		417 мг	252 мг	60,4	
Хиноктиол (β -туяплицин)	внутрибрюшинно	Рак молочной железы человека BT-474 (маммосферы)	40 мг/кг	400 мм ³	220 мм ³	55	Chen S.-M. et al. [31]

Заключение

К трополонам, представляющим собой отдельный класс небензоидных ароматических соединений, относится огромное число веществ, обладающих широким спектром биологического действия и проявляющих противовоспалительные, антиоксидантные, антибактериальные и цитостатические свойства. Освещенные в данной работе вещества, а именно хиноктиол (β -туяплицин), γ -туяплицин, β -долабрин, 7-бром-2-(4-гидроксианилино)-тропон, 4-изопропил-2-(2-гидроксианилино)-тропон, 4-ацетилтрополон, в различной степени проявляют противоопухолевую активность в зависимости от условий эксперимента.

Большинство из рассмотренных нами трополонов не оказывают значительного действия на нормальные клетки человека, при этом проявляя высокий цитотоксический эффект в отношении ряда опухолевых культур клеток, что может быть связано с высокой пролиферативной активностью последних. Многим из изученных алкалоидов трополонового ряда (γ -туяплицина, α -туяплицина, β -долабрина, хиноктиола, 4-ацетилтрополон) свойственна низкая острая токсичность.

Наиболее изученным и обладающим значительной цитотоксической активностью из рассмотренных трополонов является хиноктиол, который уже нашел свое применение в медицине [34-36].

Таким образом, трополоны являются перспективной группой соединений, которые после тщательных исследований их безопасности, эффективности, механизмов действия могли бы использоваться в качестве противоопухолевых средств.

Список литературы

1. Посон П.Л. Химия тропонов и трополонов / Пер. с англ. канд. хим. наук А.С. Хохлова; Под ред. чл.-кор. АН СССР М.М. Шемякина. М.: Изд-во иностр. лит., 1956. 204 с.
2. Dewar M.J. S. Structure of Stipitatic Acid. *Nature*. 1945. 155 (3924). P. 50–51.
3. Morita Y., Matsumura E., Okabe T. Biological Activity of a γ -Thujaplicin, the Isomer of Hinokitiol. *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27(6). P. 899-902.
4. Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Fukui T., Ohe T., Ishida N., Inamori Y. Biological Activity of β -Dolabrin, γ -Thujaplicin, and 4-Acetyltropolone, Hinokitiol-Related Compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27(10). P. 1666-1669.
5. Li J., Zhou X., Yang K., Fan T., Chen W., Jiang L., Bao J., Wu L., Xiong Y. Hinokitiol reduces matrix metalloproteinase expression by inhibiting Wnt/ β -Catenin signaling in vitro and in vivo. *International Immunopharmacology*. 2014. V. 23. P. 85–91.

6. Matsumura E., Morita Y., Date T. Cytotoxicity of the Hinokitiol-Related Compounds, γ - Thujaplicin and β -Dolabrin. *Biol. Pharm. Bull.* 2001. V. 24(3). P. 299-302.
7. Nozoe T., Takase K., Ogata M., *Chem. Ind. (London)*, 1957. 1070 p.
8. Ishihara M., Wakabayashi H., Motohashi N., Sakagami H. Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Newly Synthesized Tropolones Determined by a Semiempirical Molecular-orbital Method (PM5). *Anticancer Research.* 2010. V. 30. P. 129-134.
9. Sekine S., Shimodaira C., Uesawa Y., Kagaya H., Kanda Y., Ishihara M., Amano O., Sakagami H., Wakabayashi H. Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Cytotoxicity and Anti-UV Activity of 2-Aminotropolones. *Anticancer Research.* 2014. V. 34. P. 1743-1750.
10. Li L.H., Wu P., Lee J.Y., Li P. R., Hsieh W.Y., Ho C.C., Ho C.L., Chen W.J., Wang C.C., Yen M.Y., Yang S.M., Chen H.W. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014. V. 9 (8). 17 p.
11. Li J., Falcone E.R., Holstein S.A., Anderson A.C., Wright D.L., Wiemer A.J. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol. Res.* 2016. V. 113. P. 438-448.
12. Lee J.H., Moon J.H., Lee Y.J., Park S.Y. SIRT1, a class III histone deacetylase, regulates LPS-induced inflammation in human keratinocytes and mediates the anti-inflammatory effects of hinokitiol. *J. Invest Dermatol.* 2017. 137. P. 1257-1266.
13. Wang T.H., Hsia S.M., Wu C.H. Evaluation of the antibacterial potential of liquid and vapor phase phenolic essential oil compounds against oral microorganisms. *PLoS One.* 2016. V. 11. 17 p.
14. Kim D.J., Lee M.W., Choi J.S., Lee S.G., Park J.Y., Kim S.W. Inhibitory activity of hinokitiol against biofilm formation in fluconazole-resistant *Candida* species. *PLOS ONE.* 2017. V. 2. 11 p.
15. Sakaguchi H. Treatment and prevention of oral candidiasis in elderly patients. *Med. Mycol. J.* 2017. V. 58. P. 43-49.
16. Tavis, J.E., Zoidis, G., Meyers, M.J., Murelli, R.P. Chemical Approaches to Inhibiting the Hepatitis B Virus Ribonuclease H. *ACS Infectious Diseases.* 2019. V. 5(5). P. 655-658.
17. Sakaue Y., Domon H., Oda M. Anti-biofilm and bactericidal effects of magnolia bark-derived magnolol and honokiol on *Streptococcus mutans*. *Microbiol Immunol.* 2016. V. 60. P. 10-16.
18. Seo J.S., Choi Y.H., Moon J.W., Kim H.S., Park S.-H. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biology.* 2017. V. 18 (14). 11 p.

19. Xu Y., Wang S., Miao Q., Jin K., Lou L., Ye X., Xi Y., Ye J. Protective role of hinokitiol against H₂O₂-induced injury in human corneal epithelium. *Curr Eye Res.* 2017. V. 42. P. 47-53.
20. Lu W.-J., Lin K.-H., Tseng M.-F., Yuan K.-C., Huang H.-C., Sheu J.-R., Chen R.-J. New therapeutic strategy of hinokitiol in haemorrhagic shock-induced liver injury. *J. Cell. Mol. Med.* 2019. V. 23. P. 1723–1734.
21. Wakabayashi H., Narita T., Suga A. Hormetic Response of Cultured Normal and Tumor Cells to 2-Aminotropone Derivatives. *In vivo.* 2010. V. 24. P. 39-44.
22. Shih Y.-H., Chang K.-W., Hsia S.-M. In vitro antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines. *Microbiological Research.* 2013. V. 168. P. 254–262.
23. Tsao Y.T. Hinokitiol inhibits melanogenesis via AKT/mTOR signaling in B16F10 mouse melanoma cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. P. 1–7.
24. Zhu Y.-J., Qiu L., Zhou J.-J. Inhibitory effects of hinokitiol on tyrosinase activity and melanin biosynthesis and its antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2010. V. 25(6). P. 798–803.
25. Lee Y.-S., Choi K.-M., Kim W. Hinokitiol Inhibits Cell Growth through Induction of S-Phase Arrest and Apoptosis in Human Colon Cancer Cells and Suppresses Tumor Growth in a Mouse Xenograft Experiment. *J. Nat. Prod.* 2013. V. 76. P. 2195–2202.
26. Nakano H., Ikenaga S., Aizu T., Kaneko T., Matsuzaki Y., Tsuchida S., Hanada K., Arima Y. Human Metallothionein Gene Expression Is Upregulated by β -Thujaplicin: Possible Involvement of Protein Kinase C and Reactive Oxygen Species. *Biol. Pharm. Bull.* 2006. V. 29(1). P. 55—59.
27. Li L.-H., Wu P., Lee J.-Y., Li P.-R., Hsieh W.-Y., Ho C.-C., Ho C.-L., Chen W.-J., Wang C.-C., Yen M.-Y., Yang S.-M., Chen H.-W. Hinokitiol Induces DNA Damage and Autophagy followed by Cell Cycle Arrest and Senescence in Gefitinib-Resistant Lung Adenocarcinoma Cells. *PLOS ONE.* 2014. V. 9 (8). 17 p.
28. Huang M.-H., Shenb Y.-F., Hsu T.-T., Huang T.-H., Shie M.-Y. Physical characteristics, antimicrobial and odontogenesis potentials of calcium silicate cement containing hinokitiol. *Materials Science and Engineering.* 2016. V. 65. P. 1–8.
29. Lee Y.-S., Choi K.-M., Kim W., Jeon Y.-S., Lee Y.-M., Hong J.-T., Yun Y.-P., Yoo H.-S. Hinokitiol Inhibits Cell Growth through Induction of S-Phase Arrest and Apoptosis in Human Colon Cancer Cells and Suppresses Tumor Growth in a Mouse Xenograft Experiment. *J. Nat. Prod.* 2013. V. 76. P. 2195–2202.
30. Zhang G., He J., Ye X., Zhu J., Hu X., Shen M., Ma Y., Mao Z., Song H., Chen F. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated

Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death and Disease*. 2019. V. 10. P. 255-268.

31. Chen S.-M., Wang B.-Y., Lee C.-H. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. No. 44. P. 76057-76068.

32. Morita Y., Matsumura E., Tsujibo H. Biological Activity of 4-Acetyltropolone, the Minor Component of *Thujopsis dolabrata* Sieb. et Zucc. *hondai* Mak. *Biol. Pharm. Bull.* 2002. V. 25(8). P. 981—985.

33. Chen W.-J., Wang C.-C., Yen M.-Y., Yang S.-M., Chen H.-W. Hinokitiol Induces DNA Damage and Autophagy followed by Cell Cycle Arrest and Senescence in Gefitinib-Resistant Lung Adenocarcinoma Cells. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9 (8). 17 p.

34. Lin C.-P., Wang Y.-L., Shen L.-J., Lin C.-P. The dentin permeability of antiinflammatory and antibacterial drugs: In vitro study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019. V. 118. P. 828-832.

35. Nagao Y., Sata M. Effect of oral care gel on the quality of life for oral lichen planus in patients with chronic HCV infection. *Nagao and Sata Virology Journal*. 2011. V. 8. P. 348-352.

36. Зыонг Нгиа Банг, Саяпин Ю.А., Хоанг Лам, Нгуен Данг Дык, Комиссаров В.Н. Синтез и цитотоксическая активность производных [бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин-2-ил]-1,3-трополонов // *Химия гетероциклических соединений*. 2015. V. 51(3). С. 291–294.