

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2-(1,1-ДИМЕТИЛ-1Н-БЕНЗО[Е]ИНДОЛИН-2-ИЛ)-5,6,7-ТРИХЛОРО-1,3-ТРОПОЛОНА И ТЕМОЗОЛОМИДА ПРИ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ НА МОДЕЛИ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИХ КСЕНОГРАФТОВ ГЛИОБЛАСТОМЫ U87MG

¹Кузнецова Н.С. ORCID ID 0000-0002-2337-326X,
¹Головинов И.В. ORCID ID 0000-0003-3011-6904,
¹Галина А.В. ORCID ID 0000-0001-7823-3865,
¹Ходакова Д.В. ORCID ID 0000-0003-3753-4463,
¹Шульга А.А. ORCID ID 0009-0006-1125-2897,
¹Гурова С.В. ORCID ID 0000-0002-9747-8515,
¹Росторгуев Э.Е. ORCID ID 0000-0003-2937-0470,
¹Шлык О.С. ORCID ID 0000-0002-5891-4898

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

Глиобластома представляет собой наиболее агрессивную первичную опухоль головного мозга с неблагоприятным прогнозом. Стандартная терапия, включающая хирургическое вмешательство, лучевую терапию и темозоломид, демонстрирует ограниченную эффективность из-за развития резистентности опухолевых клеток. Целью исследования явилась оценка противоопухолевой эффективности нового трополонового соединения JO-122(2) в монотерапии и в комбинации с темозоломидом на модели ксенотрансплантов глиобластомы человека U87MG. В эксперименте использовали мышей линии Balb/c Nude с подкожно имплантированными опухолевыми клетками. Животные были распределены на четыре группы: контрольная, получавшая темозоломид, JO-122(2) и комбинацию препаратов. Противоопухолевую активность оценивали по динамике объема опухолей и коэффициенту торможения роста опухоли. Установлено, что как темозоломид, так и JO-122(2) в монотерапии проявляли значимую противоопухолевую активность по сравнению с контролем. Наибольшего эффекта удалось достичь при комбинированном применении соединений, что свидетельствует о возможном синергизме их действия за счет комплементарного влияния на клеточный цикл и усиления апоптоза. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения JO-122(2) в составе комбинированных схем терапии глиобластомы для преодоления резистентности к стандартным препаратам.

Ключевые слова: глиобластома, трополон, противоопухолевая активность, торможение роста опухоли, темозоломид.

Благодарности: авторы выражают искреннюю благодарность Саяпину Ю.А. и Гусакову Е.А. за синтез исследуемых соединений и их ценный вклад в экспериментальную часть работы.

EVALUATION OF ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-(1,1-DIMETHYL-1Н-BENZO[Е]INDOLIN-2-YL)-5,6,7-TRICHLORO-1,3-TROPOLONE AND TEMOZOLOMIDE IN MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPY IN A MODEL OF HETEROTOPIC U87MG GLIOBLASTOMA XENOGRAFTS

¹Kuznetsova N.S. ORCID ID 0000-0002-2337-326X,
¹Golovinov I.V. ORCID ID 0000-0003-3011-6904,
¹Galina A.V. ORCID ID 0000-0001-7823-3865,
¹Khodakova D.V. ORCID ID 0000-0003-3753-4463,
¹Shulga A.A. ORCID ID 0009-0006-1125-2897,
¹Gurova S.V. ORCID ID 0000-0002-9747-8515,
¹Rostorguev E.E. ORCID ID 0000-0003-2937-0470,
¹Shlyk O.S. ORCID ID 0000-0002-5891-4898

Glioblastoma is the most aggressive primary brain tumor with an unfavorable prognosis. Standard therapy, including surgical intervention, radiation therapy, and temozolomide, demonstrates limited effectiveness due to the development of tumor cell resistance. The aim of this study was to evaluate the antitumor efficacy of a new tropolone compound JO-122(2) as monotherapy and in combination with temozolomide using a model of human U87MG glioblastoma xenografts. The experiment was conducted on Balb/c Nude mice with subcutaneously implanted tumor cells. Animals were distributed into four groups: control, temozolomide-treated, JO-122(2)-treated, and combination therapy. Antitumor activity was assessed based on tumor volume dynamics and the tumor growth inhibition coefficient. It was established that both temozolomide and JO-122(2) as monotherapy demonstrated significant antitumor activity compared to the control. The greatest effect was achieved with the combined administration of the compounds, indicating possible synergism of their action through complementary effects on the cell cycle and enhancement of apoptosis. The obtained results suggest the promise of further studying JO-122(2) as part of combination therapy regimens for glioblastoma to overcome resistance to standard medications.

Keywords: glioblastoma, tropolone, antitumor activity, tumor growth inhibition, temozolomide.

Acknowledgements: *The authors are sincerely grateful to Yu. A. Sayapin and E. A. Gusakov for the synthesis of the compounds under study and their valuable contribution to the experimental part of this work.*

Введение

Глиобластома (ГБМ) - наиболее распространенная и агрессивная первичная опухоль головного мозга у взрослых, относящаяся к глиомам IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1]. На ее долю приходится около 30% всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и до 80% всех первичных злокачественных новообразований данной локализации [2]. Современный стандарт лечения, включающий хирургическое удаление опухоли в максимально допустимом объеме с сохранением онкофункционального баланса, с последующей лучевой терапией и адьювантной химиотерапией темозоломидом (ТМЗ), демонстрирует ограниченную эффективность. Прогноз для пациентов остается неблагоприятным: медиана общей выживаемости не превышает 15–18 месяцев с момента постановки диагноза [2; 3]. Терапевтическое действие как лучевой терапии, так и ТМЗ основано на индукции повреждений ДНК в опухолевых клетках [2]. Однако развитие резистентности, в частности за счет активации систем репарации ДНК и формирования толерантности к терапии, значительно ограничивает эффективность существующих подходов. В связи с этим поиск новых препаратов, обладающих иными механизмами действия и повышенной селективностью в отношении опухолевых клеток, представляет собой актуальную задачу.

Перспективным направлением в разработке новых противоопухолевых средств является изучение бициклических азотсодержащих гетероциклических соединений [4]. Особый интерес среди данных соединений представляют трополоновые производные, включая как природные растительные метаболиты, так и искусственно созданные аналоги. На сегодняшний день известно свыше 200 природных веществ, обладающих трополоновой

каркасной структурой. Их уникальная химическая структура и широкий спектр биологической активности, включающий противоопухолевые, противовирусные и противовоспалительные свойства [5–7], обусловливают высокий фармакологический потенциал этого класса. Недавние исследования сосредоточены на синтезе новых производных трополонового ряда для реализации их терапевтического потенциала в онкологии. Многофакторный механизм действия, включающий ингибирование протеинкиназ, нарушение сборки микротрубочек и индукцию апоптоза [8], открывает значительные перспективы для создания эффективных химиотерапевтических агентов [9; 10].

Одним из таких соединений является производное трополона 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (Ю-122(2)), синтезированное в Южном федеральном университете. Продемонстрированная высокая цитотоксическая активность этого соединения в отношении линий опухолевых клеток А431 и Н1299 [11] позволяет предположить его потенциальную эффективность против других агрессивных злокачественных новообразований, в том числе ГБМ. Известно, что различные производные трополона проявляют свою активность через разнообразные механизмы: например, хинокитиол ингибирует миграцию клеток рака легкого, воздействуя на NF-кВ и матриксные металлопротеиназы [12], комплексы меди с трополоном превосходят цисплатин в моделях рака молочной железы [5], а производное трихлортрополона с заместителем хинолинового ряда показало эффективность против немелкоклеточного рака легкого [13]. В совокупности эти данные подчёркивают значительный терапевтический потенциал производных трополона.

Цель исследования: оценить противоопухолевую эффективность соединения Ю-122(2) в режиме монотерапии и в комбинации с темозоломидом на модели ксенотрансплантатов глиобластомы человека U87MG.

Материалы и методы исследования

Соединение Ю-122(2) было синтезировано в НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета (Ростов-на-Дону, Россия). Темозоломид (ТМ3) приобретен у компании «BIOCAD» (Санкт-Петербург, Россия).

Учитывая ограниченную растворимость трополона в нетоксичных растворителях, была использована специальная схема приготовления вводимого раствора. Навеску соединения Ю-122(2) предварительно растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) («Биолот», Санкт-Петербург, Россия), затем полученный раствор смешивали с 1% суспензией крахмала. Общий объем вводимого препарата рассчитывали исходя из максимально допустимого для перорального введения мышам (2 мл/100 г массы тела).

Клетки линии ГБМ человека U87MG культивировали в среде DMEM (Gibco, США) с 10% FBS (Himedia, Индия), 2 мМ L-глутамином («ПанЭко», Россия), 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («Биолот», Россия).

Культивирование проводили при 37 °С во влажной среде с 5% СО2. При достижении 70–80% конфлюэнтности клетки пассировали с использованием трипсина.

Эксперименты проводили на мышах линии Balb/c Nude (возраст 5–6 недель) в SPF-виварии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 8/218 от 22.12.2023 г.). Животных содержали в системе индивидуально вентилируемых клеток (IVC, Tecniplast, Италия) при строго контролируемых условиях: температуре 21–26 °С и относительной влажности 50–60%. Мыши имели свободный доступ к автоклавированным стерильным корму и воде.

Для формирования опухолей мышам подкожно вводили в правый бок 200 мкл сусpenзии, содержащей 5×10^6 жизнеспособных клеток U87MG в среде DMEM без сыворотки. Жизнеспособность клеток определяли методом исключения трипанового синего (>95%). Рост ксенографтов регулярно контролировали и терапию начинали, когда объем опухолей достигал пальпируемого размера (~100 мм³).

Перед началом терапевтического вмешательства животных-опухоленосителей методом рандомизации распределили на четыре экспериментальные группы (n=8 в каждой), обеспечив максимальную сопоставимость исходных объемов опухолевых узлов между группами.

- Группа 1 (контроль): животные получали эквивалентные объемы растворителя - физиологический раствор (0,9%, внутрибрюшинно, ежедневно) и 1% крахмальный гель с ДМСО (перорально, три раза в неделю).
- Группа 2 (ТМ3): темозоломид (20 мг/кг, внутрибрюшинно, ежедневно).
- Группа 3 (JO-122(2)): JO-122(2) (60 мг/кг, перорально, три раза в неделю).
- Группа 4 (JO-122(2) + ТМ3): JO-122(2) (60 мг/кг, перорально, три раза в неделю) в комбинации с темозоломидом (20 мг/кг, внутрибрюшинно, ежедневно).

Доза и схема введения ТМ3 были выбраны на основании литературных данных, соответствующих стандартным режимам в доклинических исследованиях на моделях глиомы [14]. Все препараты вводили без привязки к графику кормления.

Продолжительность курса терапии составила 25 дней. Объем опухоли измеряли раз в 3 дня с помощью цифрового штангенциркуля и рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{L \times W^2}{2},$$

где L - длина, а W - ширина.

Противоопухоловую эффективность оценивали с помощью показателя торможения роста опухоли (ТРО, %), который рассчитывали следующим образом:

$$TPO(\%) = \frac{V_k - V_o}{V_k} \times 100 ,$$

где V_k - средний объем опухоли ($мм^3$) в контрольной группе, а V_o - средний объем опухоли ($мм^3$) в опытной группе.

На 25-е сутки эксперимента все животные были подвергнуты эвтаназии в соответствии с этическими нормами, после чего проводили извлечение опухолевых узлов для дальнейших исследований.

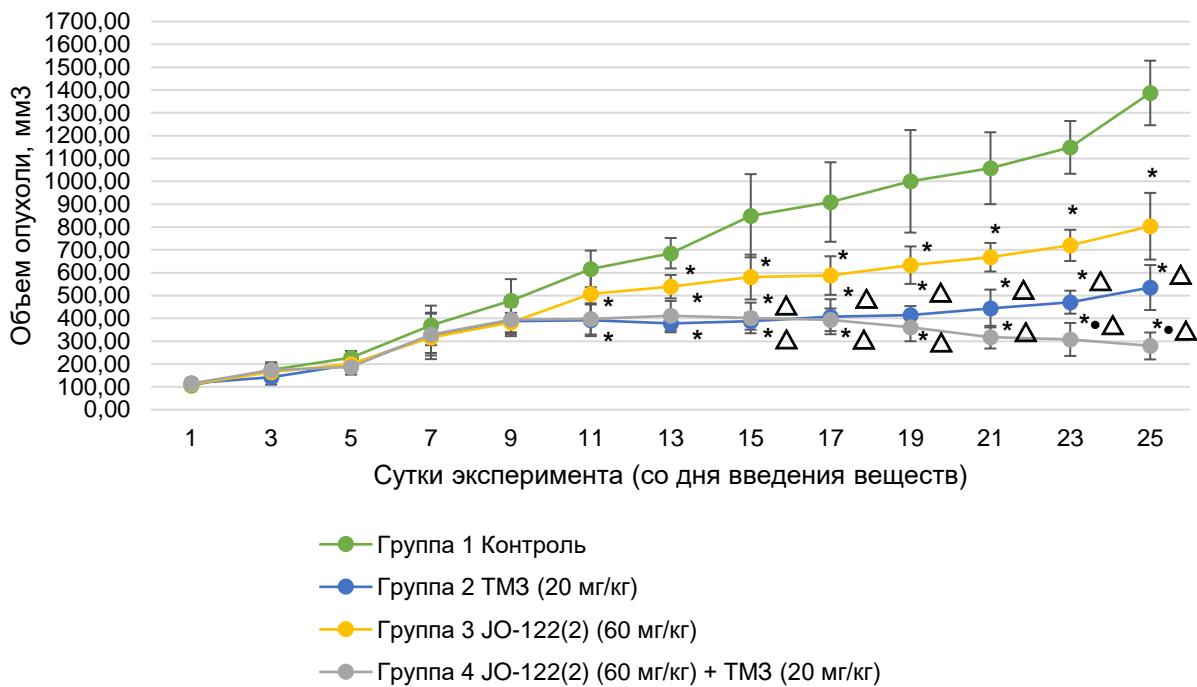
Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2013. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро - Уилка. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применяли параметрический t -критерий Стьюдента. При множественных сравнениях трех и более групп использовали поправку Бонферони для контроля общего уровня ошибки. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,0083$.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящей работе оценивалась противоопухоловая эффективность соединения JO-122(2), ТМ3 и их комбинации в отношении роста гетеротопических ксенотрансплантатов, полученных из клеточной линии ГБМ человека U87MG.

Перед началом терапии животные с имплантированными опухолями были рандомизированы в четыре группы (по 4 самца и 4 самки в каждой). Поскольку статистически значимых различий между полами по объему опухоли и другим изученным параметрам выявлено не было, дальнейший анализ проводился по объединенным данным внутри групп с использованием усредненных значений.

Результаты эксперимента, отражающие динамику роста опухолевых узлов, представлены на рисунке.



Динамика изменений средних объемов опухолевых узлов в группах с введением ТМ3, JO-122(2), комбинации JO-122(2) и ТМ3 и в контрольной группе

Примечание: * - статистически значимые отличия от контрольной группы ($p<0,0083$, поправка Бонферрони при множественных сравнениях, 4 группы); • - отличия от группы 2 ТМ3 (20 мг/кг) ($p<0,0083$, поправка Бонферрони при множественных сравнениях, 4 группы); Δ - отличия от группы 3 JO-122(2) (60 мг/кг) ($p<0,0083$, поправка Бонферрони при множественных сравнениях, 4 группы).

Рисунок составлен авторами по результатам данного исследования.

Терапию начинали на 41-й день после трансплантации опухолевых клеток, когда опухоли достигали измеримого и сопоставимого размера. На момент начала введения препаратов средние объемы опухолей составляли: в группе с воздействием ТМ3 - $115,54 \pm 18,25$ мм^3 , в группе с комбинированным воздействием JO-122(2) и ТМ3 - $114,56 \pm 22,31$ мм^3 , в группе с воздействием JO-122(2) - $111,25 \pm 23,80$ мм^3 , а в контрольной группе - $105,55 \pm 18,05$ мм^3 . Между группами на данном этапе статистически значимых различий не обнаружено ($p>0,05$).

На протяжении всего эксперимента наблюдался рост опухолевых узлов во всех группах. Однако достоверные различия по сравнению с контролем впервые проявились лишь на 11-е сутки терапии: в группе с ТМ3 объем опухоли был в 1,6 раза меньше, а в группе комбинации - в 1,5 раза меньше, чем в контроле ($p<0,0083$). Эти различия сохранялись до конца эксперимента.

К завершению исследования (на 25-е сутки) средний объем опухоли в контроле составил $1387,44 \pm 141,45$ мм^3 . В группе монотерапии ТМ3 объем снизился до $535,02 \pm 98,50$ мм^3 , что соответствует 61,44% ТРО и статистически достоверно отличается от контроля ($p<0,0083$). В группе JO-122(2) в монорежиме объем опухоли составил $803,59 \pm 146,07$ мм^3 .

(TPO=42,08%, p<0,0083), при этом значимое подавление роста по сравнению с контролем подтвердилось лишь с 13-х суток.

Наиболее выраженный противоопухолевый эффект был достигнут при комбинированном применении JO-122(2) и ТМ3: объём опухоли снизился до $279,14 \pm 58,94$ мм^3 (TPO=79,88%, p<0,0083), что в 4,9 раза меньше, чем в контрольной группе. При этом объёмы опухолей в группе комбинации достоверно уступали таковым при монотерапии: в 2,9 раза (p<0,0083) по сравнению с группой монотерапии JO-122(2) и в 1,9 раза (p<0,0083) по сравнению с группой монотерапии ТМ3.

Проведённые эксперименты продемонстрировали выраженное противоопухолевое действие как ТМ3, так и нового трополонового соединения JO-122(2) в монотерапии по сравнению с контрольной группой. Однако наиболее значимый терапевтический эффект был достигнут при комбинированном применении JO-122(2) и ТМ3. В условиях *in vivo* комбинация привела к максимальному снижению объёма опухолевых ксеногraftов и самому высокому значению TPO=79,88%, значительно превосходя эффективность каждого препарата по отдельности. Эти результаты позволяют предположить наличие синергического, а не просто аддитивного, взаимодействия между JO-122(2) и ТМ3.

Механистическое объяснение наблюдаемого синергизма, по-видимому, связано с комплементарностью их воздействия на клеточный цикл. JO-122(2) преимущественно вызывает блокировку клеток в фазе G0/G1, блокируя их переход в S-фазу, тогда как ТМ3 индуцирует задержку в фазе G2/M, препятствуя митотическому делению. Такое разнонаправленное влияние на контрольные точки клеточного цикла обеспечивает более полное подавление пролиферативного потенциала опухолевой популяции. Дополнительным фактором может быть суммирование проапоптотических эффектов обоих соединений, что усиливает гибель клеток и, как следствие, приводит к выраженному торможению опухолевого роста в условиях *in vivo* [15-17].

Полученные результаты вписываются в более широкий контекст исследований производных трополона, которые неоднократно демонстрировали высокую цитотоксическую активность в отношении различных типов опухолей. Так, ранее было показано, что трополоновые соединения превосходят по эффективности 5-фторурацил (5-FU) в отношении клеток adenокарциномы желудка (линия AGS) [18] и почти в 10 раз - в отношении кишечного рака (линия SW620) [19]. Кроме того, они проявляют активность против первичных культур глиом [19] и подавляют рост клеток эпидермоидной карциномы A431 [20].

Механизмы, лежащие в основе потенциального синергизма между трополоновыми соединениями и ТМ3, требуют дальнейшего изучения. Однако существует предположение, что трополоны могут индуцировать каспазозависимый апоптоз и подавлять

антиапоптотические белки, такие как Bcl-2, в то время как ТМ3 вызывает апоптоз через повреждение ДНК. Кроме того, совместное применение этих препаратов может усиливать p53-зависимый апоптоз [21; 22].

Ряд исследований также продемонстрировал способность трополоновых соединений ингибировать Wnt/β-catenin-сигнальный путь, что приводит к подавлению пролиферации и миграции опухолевых клеток. Параллельно они могут стимулировать образование активных форм кислорода, вызывающих повреждение ДНК [16; 22; 23]. Цитотоксический эффект трополонов может быть также связан с их способностью усиливать стресс эндоплазматического ретикулума, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [17].

Тем не менее, несмотря на убедительные данные, точные молекулярные механизмы взаимодействия JO-122(2) и ТМ3 требуют дальнейшего изучения. В частности, необходимо выяснить, усиливается ли p53-зависимый апоптоз при комбинированном применении, а также оценить влияние на репарацию ДНК и устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии.

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало высокую противоопухолевую активность как монотерапии ТМ3 и трополоновым соединением JO-122(2), так и их комбинации в модели гетеротопических ксенотрансплантатов ГБМ U87MG. Результаты вписываются в контекст перспективности трополонов как противоопухолевых агентов, демонстрирующих высокую цитотоксичность в отношении глиом и других опухолей. Несмотря на убедительные результаты *in vivo*, дальнейшие исследования должны быть направлены на детальное изучение молекулярных механизмов синергизма: оценку роли p53-зависимых путей, влияния на репарацию ДНК и устойчивость клеток к терапии. Важно также провести токсикологический анализ комбинации для оценки её безопасности. Полученные данные служат основой для разработки новых стратегий комбинированной химиотерапии ГБМ, особенно в контексте преодоления резистентности к ТМ3, что остаётся ключевой проблемой в нейроонкологии. Таким образом, JO-122(2) представляет собой перспективную кандидатуру для дальнейших доклинических исследований в составе мультикомпонентных схем терапии агрессивных опухолей ЦНС.

Список литературы

1. Кит О.И., Водолажский Д.И., Росторгуев Э.Е., Франциянц Е.М., Поркшеян Д.Х., Панина С.Б. Мультиформная глиобластома: патогенез и молекулярные маркеры // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63 (5). С. 694-701. URL:

<https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/763>. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-5-695-702.

2. Morás A.M., Henn J.G., Reinhardt L.S. et al. Recent developments in drug delivery strategies for targeting DNA damage response in glioblastoma // *Life Sciences*. 2021. Vol. 287. P. 120128. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320521011152?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120128.
3. Кузнецова Н.С., Гурова С.В., Гончарова А.С., Заикина Е.В., Гусарева М.А., Зинкович М.С. Современные подходы к терапии глиобластомы // Южно-Российский онкологический журнал. 2023. Т. 4 (1). С. 52-64. URL: <https://www.cancersp.com/jour/article/view/192> DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-6. EDN: IICMMC.
4. Dhuguru J., Ghoneim O.A. Quinazoline based HDAC dual inhibitors as potential anti-cancer agents // *Molecules*. 2022. Vol. 27 (7). P. 2294. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/7/2294>. DOI: 10.3390/molecules27072294.
5. Balsa L.M., Ruiz M.C., de la Parra L.S., Baran E.J., León I.E. Anticancer and antimetastatic activity of copper (II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2020. Vol. 204. P. 110975. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162013419304386?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110975.
6. Woodson M.E., Mottaleb M.A., Murelli R.P., Tavis J.E. In vitro evaluation of tropolone absorption, metabolism, and clearance // *Antiviral research*. 2023. Vol. 220. P. 105762. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354223002401?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.antiviral.2023.105762.
7. Magori N., Fujita T., Kumamoto E. Hinokitiol inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve // *European Journal of Pharmacology*. 2018. Vol. 819. P. 254-260. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299917307999?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.12.014.
8. Haney S.L., Feng D., Kollala S.S., Chhonker Y.S., Varney M.L., Williams J.T., Ford J.B., Murry D.J., Holstein S.A. Investigation of the activity of a novel tropolone in osteosarcoma // *Drug development research*. 2024. Vol. 85 (1). P. e22129. URL: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.22129>. DOI: 10.1002/ddr.22129.
9. Ahn J.H., Woo J.H., Rho J.R., Choi J.H. Anticancer activity of gukulenin a isolated from the marine sponge Phorbas gukulensis in vitro and in vivo // *Marine Drugs*. 2019. Vol. 17 (2). P. 126. URL: <https://www.mdpi.com/1660-3397/17/2/126> DOI: 10.3390/md17020126.

10. Palai B.B., Patel S.A., Sharma N.K., Dixit M. One-pot synthesis of cyclic-aminotropiminium carboxylate derivatives with DNA binding and anticancer properties // Communications Chemistry. 2022. Vol. 5 (1). P. 179. URL: <https://www.nature.com/articles/s42004-022-00798-x>. DOI: 10.1038/s42004-022-00798-x.
11. Патент № 2810581 Российская Федерация, МКП C07D 209/60 (2006.01), A61K 31/404 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). 2-(1,1-Диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи А431 и рака легкого Н1299: № 2023128949: заявл. 08.11.2023: опубл. 27.12.2023. Минкин В.И., Кит О.И., Саяпин Ю.А., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Кузнецова Н.С., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В. заявитель Южный федеральный университет, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии. 8 с. 1 з.п. ф-лы, 1 пр. // Федеральный институт промышленной собственности. URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/810/581/%D0%98%D0%97-02810581-00001/DOCUMENT.PDF> (дата обращения 18.11.2025).
12. Jayakumar T., Liu C.H., Wu G.Y., Lee T.Y., Manubolu M., Hsieh C.Y., Yang C.H., Sheu J.R. Hinokitiol inhibits migration of A549 lung cancer cells via suppression of MMPs and induction of antioxidant enzymes and apoptosis // International journal of molecular sciences. 2018. Vol. 19 (4). P. 939. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/939>. DOI: 10.3390/ijms19040939.
13. Лукбанова Е.А., Джекова Е.А., Гончарова А.С., Максимов А.Ю., Комарова Е.Ф., Минкин В.И., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Курбанова Л.З., Киблицкая А.А., Заикина Е.В., Миндарь М.В., Волошин М.В., Шапошников А.В., Лысенко И.Б., Николаева Н.В. Исследование противоопухолевой активности 2-хинолин-2-ил-производного 1,3-трополона в эксперименте // Исследования и практика в медицине. 2022. Т. 9 (2). С. 50-64. URL: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/743>. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-2-4.
14. Yang F.C., Wang C., Zhu J., Gai Q.J., Mao M., He J., Qin Y., Yao X.X., Wang Y.X., Lu H.M., Cao M.F., He M.M., Wen X.M., Leng P., Cai X.W., Yao X.H., Bian X.W., Wang Y. Inhibitory effects of temozolomide on glioma cells is sensitized by RSL3-induced ferroptosis but negatively correlated with expression of ferritin heavy chain 1 and ferritin light chain // Laboratory Investigation. 2022. Vol. 102 (7). P. 741-52. URL: <https://www.nature.com/articles/s41374-022-00779-7>. DOI: 10.1038/s41374-022-00779-7.
15. Wang C.C., Chen B.K., Chen P.H., Chen L.C. Hinokitiol induces cell death and inhibits epidermal growth factor-induced cell migration and signaling pathways in human cervical adenocarcinoma // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020. Vol. 59 (5). P. 698–705.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455920301674?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.013.

16. Chung C.L., Leung K.W., Lu W.J., Yen T.L., He C.F., Sheu J.R., Lin K.H., Lien L.M. Hinokitiol Negatively Regulates Immune Responses through Cell Cycle Arrest in Concanavalin A-Activated Lymphocytes // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. Vol. 2015. P. 595824. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2015/595824> DOI: 10.1155/2015/595824.
17. Haney S.L., Allen C., Varney M.L., Dykstra K.M., Falcone E.R., Colligan S.H., Hu Q., Aldridge A.M., Wright D.L., Wiemer A.J., Holstein S.A. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells // Oncotarget. 2017. Vol. 8 (44). P. 76085. URL: <https://www.oncotarget.com/article/18543/text/> DOI: 10.18632/oncotarget.18543.
18. Ходакова Д.В., Власов С.Н., Филиппова С.Ю., Гончарова А.С., Шульга А.А., Головинов И.В., Гусаков Е.А., Саяпин Ю.А. Исследование цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на опухолевой культуре человеческой аденокарциномы желудка // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 3. С. 24. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33440> (дата обращения: 18.11.2025). DOI: 10.17513/spno.33440.
19. Межевова И.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Гненная Н.В., Гончарова А.С., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Новикова И.А., Кит О.И. Изучение цитостатических свойств нового органического соединения 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7- трихлор-1,3-трополона (JO122) на культуре кольоректального рака // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70 (S3). С. 51-52. URL: https://forum-onco.ru/upload/tezis/tezisy_2024.pdf (дата обращения: 18.11.2025).
20. Чембарова Т.В., Филиппова С.Ю., Гончарова А.С., Галина А.В., Новикова И.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А. Цитостатическое действие новых производных трополона на клетки эпидермальной карциномы // Материалы XII Съезда онкологов России. Приволжский онкологический вестник. Казань: Медицинский издательский дом «Практика»; 2023. С. 229. URL: <https://oncovestnik.ru/tezis-23/> (дата обращения: 18.11.2025).
21. Комарова Е.Ф., Лукбанова Е.А., Дженкова Е.А., Гончарова А.С., Заикина Е.В., Гурова С.В., Галина А.В., Курбанова Л.К., Миндарь М.В., Ходакова Д.В., Гусарева М.С., Зинькович М.С. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого // Южно-Российский онкологический журнал.

2023. T. 4 (1). C. 6-13. URL: <https://www.cancersp.com/jour/article/view/195>. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-1. EDN: ATEHFO.

22. Kaina B. Temozolomide in Glioblastoma Therapy: Role of Apoptosis, Senescence and Autophagy. Comment on Strobel et al., Temozolomide and Other Alkylating Agents in Glioblastoma Therapy. *Biomedicines* 2019, 7, 69 / B. Kaina // *Biomedicines*. 2019. Vol. 7 (4). P. 90. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/7/4/90>. DOI: 10.3390/biomedicines7040090.
23. Campos-Sandoval J.A., Gómez-García M.C., Santos-Jiménez J.L., Matés J.M., Alonso F.J., Márquez J. Antioxidant responses related to temozolomide resistance in glioblastoma // *Neurochemistry International*. 2021. Vol. 149. P. 105136. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018621001820?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105136.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г.

Financing: The study was financially supported by the state task "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrecting properties in *in vitro* and *in vivo* models", registration number 124022100044-2 dated 2024.