



Научная статья

УДК 616-006.6:57.085.2

DOI: 10.37482/2687-1491-Z227

Цитостатическое действие нового вещества трополонового ряда на культуру рака кишечника SW620

Ирина Валентиновна Межевова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>
Светлана Юрьевна Филиппова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>
Татьяна Владимировна Чембарова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>
Надежда Владимировна Гненная* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>
Инна Арнольдовна Новикова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Анна Сергеевна Гончарова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>
Юрий Анатольевич Саяпин** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>
Евгений Александрович Гусаков*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>
Инна Олеговна Тупаева*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-9512>
Татьяна Анатольевна Красникова*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1386-6490>
Сергей Николаевич Димитриади* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
Александр Васильевич Шапошников* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>

*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
(Ростов-на-Дону, Россия)

**Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук
(Ростов-на-Дону, Россия)

***Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета
(Ростов-на-Дону, Россия)

Аннотация. Органический синтез является ценным источником перспективных противоопухолевых препаратов. **Цель** работы – исследование цитотоксического действия нового производного трополонового ряда 2-(1,1-диметил-1H-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (Ю-122) на клеточной линии рака толстой кишки SW620 в сравнении со стандартным химиотерапевтическим препаратом 5-фторурацилом. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на постоянной клеточной линии аденокарциномы толстой кишки – SW620. Определение цитотоксической активности Ю-122 проводилось в опыте с построением кривой «доза–ответ», количество живых клеток измерялось непрямым способом при помощи МТТ-

© Межевова И.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Гненная Н.В., Новикова И.А., Гончарова А.С., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Димитриади С.Н., Шапошников А.В., 2025

Ответственный за переписку: Ирина Валентиновна Межевова, адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; e-mail: mezhevova88@gmail.com

теста. Половинная ингибирующая концентрация (IC_{50}) вещества валидировалась в тесте с трипановым синим. Апоптоз в клеточной культуре SW620 исследовался путем оценки морфологических изменений в ядрах клеток, окрашенных Hoechst 33342. **Результаты.** IC_{50} для JO-122 составила $0,27 \pm 0,07$ ммоль/л, что почти в 10 раз меньше, чем для 5-фторурацила (IC_{50} (5-FU) = $23,5 \pm 3,5$ ммоль/л). В тесте с трипановым синим для концентрации $0,27$ ммоль/л было показано снижение количества живых клеток на $35 \pm 7,2$ %, доля мертвых клеток равнялась $12 \pm 3,2$ %. Авторы статьи предполагают, что механизм действия JO-122 на культуре SW620 связан с остановкой клеточного цикла на стадии G_0/G_1 без стимуляции апоптоза, что приводит к уменьшению пролиферативной активности клеток тестируемой культуры. Требуются дальнейшие исследования для установления механизма действия JO-122 на злокачественные клетки.

Ключевые слова: производные трополона, рак толстой кишки, SW620, новые противоопухолевые агенты, химиотерапия злокачественных новообразований, JO-122

Финансирование. Работа выполнялась в рамках государственного задания № 124022100044-2 от 2024 г. «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo* (2024–2026 гг.)».

Благодарности. Исследование проведено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием Национального медицинского исследовательского центра онкологии, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

Для цитирования: Цитостатическое действие нового вещества трополонового ряда на культуру рака кишечника SW620 / И. В. Межевова, С. Ю. Филиппова, Т. В. Чембарова, Н. В. Гненная, И. А. Новикова, А. С. Гончарова, Ю. А. Саяпин, Е. А. Гусаков, И. О. Тупаева, Т. А. Красникова, С. Н. Димитриади, А. В. Шапошников // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 44-53. – DOI 10.37482/2687-1491-Z227.

Original article

Cytostatic Effect of a New Tropolone Derivative on the SW620 Colon Cancer Cell Line

Irina V. Mezhevova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>

Svetlana Yu. Filippova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

Tatiana V. Chembarova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>

Nadezhda V. Gnennaya* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>

Inna A. Novikova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Anna S. Goncharova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Yurii A. Sayapin** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-1762>

Evgeniy A. Gusakov*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-1334>

Inna O. Tupaeva*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-9512>

Tatiana A. Krasnikova*** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1386-6490>

Corresponding author: Irina Mezhevova, address: ul. 14-ya Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: mezhevova88@gmail.com

Sergey N. Dimitriadi* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
Aleksandr V. Shaposhnikov* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>

*National Medical Research Centre for Oncology
(Rostov-on-Don, Russia)

**Federal Research Centre Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences
(Rostov-on-Don, Russia)

***Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University
(Rostov-on-Don, Russia)

Abstract. Organic synthesis is a valuable source of promising antitumour drugs. The **purpose** of this paper was to study the cytotoxic effect of a new tropolone derivative 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO-122) on the SW620 colon cancer cell line, compared with the standard chemotherapy drug 5-fluorouracil. **Materials and methods.** The research was conducted on a permanent colon adenocarcinoma cell line SW620. Cytotoxic activity of JO-122 was determined in an experiment with the construction of a dose–response curve; the number of living cells was measured indirectly using the MTT assay. The half inhibitory concentration (IC₅₀) of the substance was further validated in the trypan blue test. Apoptosis in the SW620 cell culture was studied by assessing the morphological changes in cell nuclei stained with Hoechst 33342. **Results.** IC₅₀ for JO-122 was 0.27 ± 0.07 mmol/l, which is almost 10 times less than for 5-fluorouracil (IC₅₀(5-FU) = 23.5 ± 3.5 mmol/l). In the trypan blue test, for a dose of 0.27 mmol/l we found a decrease in the number of living cells by 35 ± 7.2 %, while the proportion of dead cells was 12 ± 3.2 %. We assume that the mechanism of action of JO-122 on the SW620 culture is associated with a cell cycle arrest in the G₀/G₁ phase without the induction of apoptosis, which leads to a decrease in the proliferative activity of cells in the tested culture. Further studies are required to establish the mechanism of action of JO-122 on malignant cells.

Keywords: tropolone derivatives, colon cancer, SW620, new antitumour agents, anticancer chemotherapy, JO-122

Funding. The research was funded within the framework of the state assignment no. 124022100044-2 of 2024 titled “Search for Natural and Synthetic Plant Secondary Metabolites with Antitumour and Immunocorrective Properties Using *in vitro* and *in vivo* Models (2024–2026)”.

Acknowledgements. The study was performed using the scientific equipment of the Centre for Shared Use of Scientific Equipment at the National Medical Research Centre for Oncology, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>.

For citation: Mezhevova I.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Gnennaya N.V., Novikova I.A., Goncharova A.S., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Tupaeva I.O., Krasnikova T.A., Dimitriadi S.N., Shaposhnikov A.V. Cytostatic Effect of a New Tropolone Derivative on the SW620 Colon Cancer Cell Line. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 44–53. DOI: 10.37482/2687-1491-Z227

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований как в мире, так и в Российской Федерации, занимая лидирующие позиции по смертности среди всех типов онкологических заболеваний [1]. Несмотря на многочисленные успехи в изучении его биологической, молекулярно-генетической при-

роды, разработке иммунологических маркеров для диагностики, а также подборе новых, более эффективных хирургических методов лечения, применении предоперационной лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии, показатель смертности от КРР довольно высок и составляет 10,88 случаев на 100 тыс. населения [2].

Одним из способов улучшения результатов лечения является назначение адъювантной химиотерапии, в т. ч. по схеме FOLFOX, в состав которой входят 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин [3]. Применение данных препаратов увеличивает показатели выживаемости пациентов, однако возможность прогрессирования заболевания полностью не исключается, т. к. клетки опухоли могут приобретать устойчивость к химиотерапевтическим агентам, что требует подбора новых препаратов.

Трополоны – семичленные небензолоидные ароматические соединения, обладающие склонностью к связыванию металлов. Структуры на основе трополона, начиная с простых производных и заканчивая сложными мультициклическими системами, такими как пикнидион и пирерубрин А, были идентифицированы более чем в 200 природных соединениях [4].

Производные трополонов представляют собой класс перспективных органических соединений с широким спектром фармакологической активности. Например, некоторые из наиболее известных представителей трополонового ряда – колхицин, колхамин и β -туяплицин (хинокитиол) – обладают противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Так, производные 2-хинолин-2-ил-1,3-трополонов показывали антипролиферативную активность в диапазоне половинной ингибирующей концентрации (IC_{50}) от 0,63 до 5 ммоль/л при культивировании с различными клеточными линиями опухолевых клеток, таких как клетки рака легких (A549 и H441), яичников (OVCAR-3 и OVCAR-8), толстой кишки (HCT116) и поджелудочной железы (Panc-1) [5, 6]. Кроме того, имеется ряд работ, в которых продемонстрирована противоопухолевая активность хинокитиола на культурах клеток рака молочной железы и остеосарком [7], показана антимиграционная активность на культуре клеток меланомы [8], а также выявлена способность индуцировать каспазозависимый апоптоз в клетках злокачественной лимфомы и миеломы [9]. Таким обра-

зом, производные трополона обладают многоцелевой биологической и противоопухолевой активностью в отношении различных типов раковых клеток и поэтому представляют интерес для дальнейших исследований.

Целью работы является изучение цитотоксического действия нового химически синтезированного производного трополонового ряда 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122), полученного в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета [10], на клеточной линии рака толстой кишки SW620 в сравнении с эффектом стандартного химиотерапевтического препарата 5-фторурацила.

Материалы и методы. Клеточная линия рака кишечника SW620 культивировалась стандартно в полной питательной среде (ППС) DMEM (Gibco, Китай) с добавлением 10 % FBS (HyClone, США), 1 % глутамина («БиолоТ», Россия), 1 % раствора незаменимых аминокислот («БиолоТ», Россия), 1 % пенициллина-стрептомицина («БиолоТ», Россия) во влажной атмосфере 5 %-го CO_2 при 37 °С.

Чувствительность SW620 к 5-фторурацилу и JO-122 определялась путем построения кривой «доза–ответ» с использованием непрямого подсчета живых клеток в тесте с восстановлением МТТ (желтый водорастворимый тетразолиевый краситель, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид). Культура SW620 была высажена в 96-луночный планшет по 15 тыс. клеток на лунку в ППС. На следующий день среда культивирования заменена средой, содержащей тестируемые вещества в серии двукратных разведений: 5-фторурацил – от 769 до 0,75 ммоль/л, JO-122 – от 12 до 0,01 ммоль/л. Далее планшеты культивировались в течение 72 ч, после чего проводился МТТ-тест по стандартной методике [11]. Всего было заложено по 10 повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент выполнялся трижды. После определения IC_{50} JO-122 производился прямой подсчет количества живых и мертвых клеток в тесте с трипановым си-

ним для валидации полученного значения. Для проведения теста клетки высевались на флакон T25 в количестве 1,5 млн и на следующие сутки среда заменялась на ППС с добавлением JO-122 в концентрации, соответствующей IC_{50} . В контрольных образцах производилась замена среды без добавления тестируемых веществ. По истечении 72 ч культивирования клетки снимались трипсином-версеном по стандартной методике, подсчитывались общее количество и доля живых клеток в тесте с 0,4 %-м трипановым синим в автоматическом анализаторе жизнеспособности клеток EVE (NanoEntec, Корея). Всего было заложено по 5 повторов для каждого варианта опыта. Эксперимент производился трижды.

Для оценки способности вещества JO-122 индуцировать апоптоз SW620 культивировалась в 24-луночной планшете по 50 тыс. клеток в лунке в ППС во влажной атмосфере 5 %-го CO_2 при 37 °С. Через 24 ч ППС заменялась на среду с JO-122 с концентрацией, соответствующей IC_{50} . В контроле ППС заменялась на свежую среду без действующего вещества. По истечении 72 ч культивирования среда сливалась, клетки фиксировались 4 %-м раствором параформальдегида, отмывались фосфатно-солевым буфером и окрашивались Hoechst 33342

(Life Technologies, США), разведенным фосфатно-солевым буфером (1:10 000). Оценка морфологии ядер проводилась в цифровом имиджере LionHeart FX (BioTek Instruments Inc., США).

Вычисление статистических показателей и построение графиков проводились с помощью программы MS Excel. Сначала проверялась гипотеза о виде распределения с помощью статистического теста Харке–Бера. После подтверждения нормального распределения данных вычислялись средние значения и оценивалась достоверность разницы между средними значениями с применением t -критерия Стьюдента. Моделирование, анализ и сравнение кривых «доза–ответ» проводились с использованием средств библиотеки `drm` языка программирования R [12].

Результаты. Анализ кривых «доза–ответ» показал, что JO-122 по силе цитостатического действия на клетки культуры SW620 превосходит 5-фторурацил более чем в 10 раз (рис. 1). IC_{50} для JO-122 составила $0,27 \pm 0,07$ ммоль/л ($t = 8,03$; $p < 0,01$), в то время как для 5-фторурацила – $23,5 \pm 3,5$ ммоль/л ($t = 4,83$; $p < 0,01$).

С целью валидации полученных значений IC_{50} был проведен прямой подсчет количества и доли живых клеток в исследуемой культуре под действием тестируемых веществ. Анализ

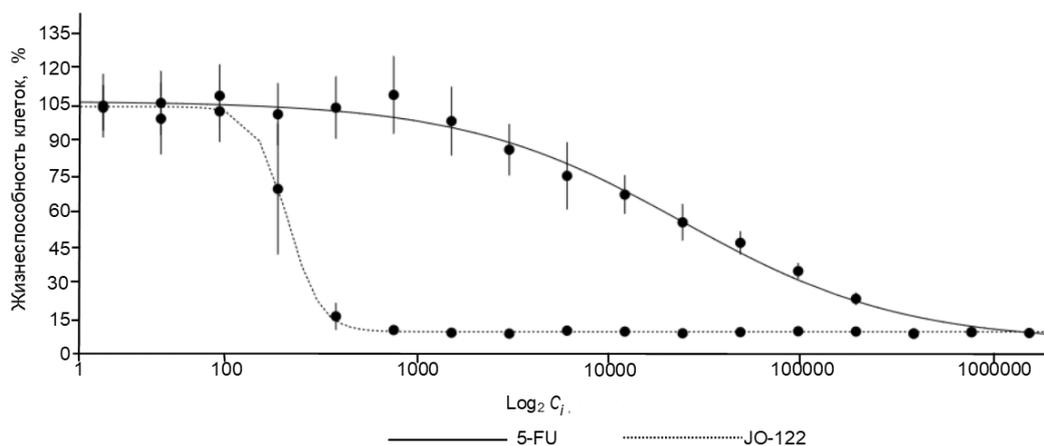


Рис. 1. Кривые «доза–ответ» для JO-122 и 5-фторурацила (5-FU) по силе цитостатического действия на клетки культуры SW620 (C_i – концентрация вещества, ммоль/л)

Fig. 1. Dose–response curves for JO-122 and 5-fluorouracil (5-FU) by the cytostatic effect on the SW620 cell line (C_i – substance concentration, nmol/l)

результатов опыта показал, что при культивировании с 0,27 ммоль/л JO-122 в течение 72 ч общее количество живых клеток уменьшилось на $35 \pm 7,2$ %, при этом доля живых клеток снизилась на $12 \pm 3,2$ % по сравнению с контролем. Таким образом, IC_{50} , рассчитанная по данным МТТ-теста, оказалась менее эффективной по результатам прямого подсчета клеток.

При культивировании в ППС клетки культуры SW620 росли полуадгезионно, образуя отдельные прикрепленные к пластику колонии,

над которыми группировались активно пролиферирующие и открепляющиеся от субстрата клетки (рис. 2, а). Клетки имели эпителиоподобную морфологию, наблюдалось большое количество митозов. При инкубации с 0,27 ммоль/л JO-122 выявлялось уменьшение конfluenceности по сравнению с контролем, также сократилось количество наблюдаемых митозов (рис. 2, б). При этом в отдельных клетках отмечались такие цитопатические признаки, как вакуолизация цитоплазмы.

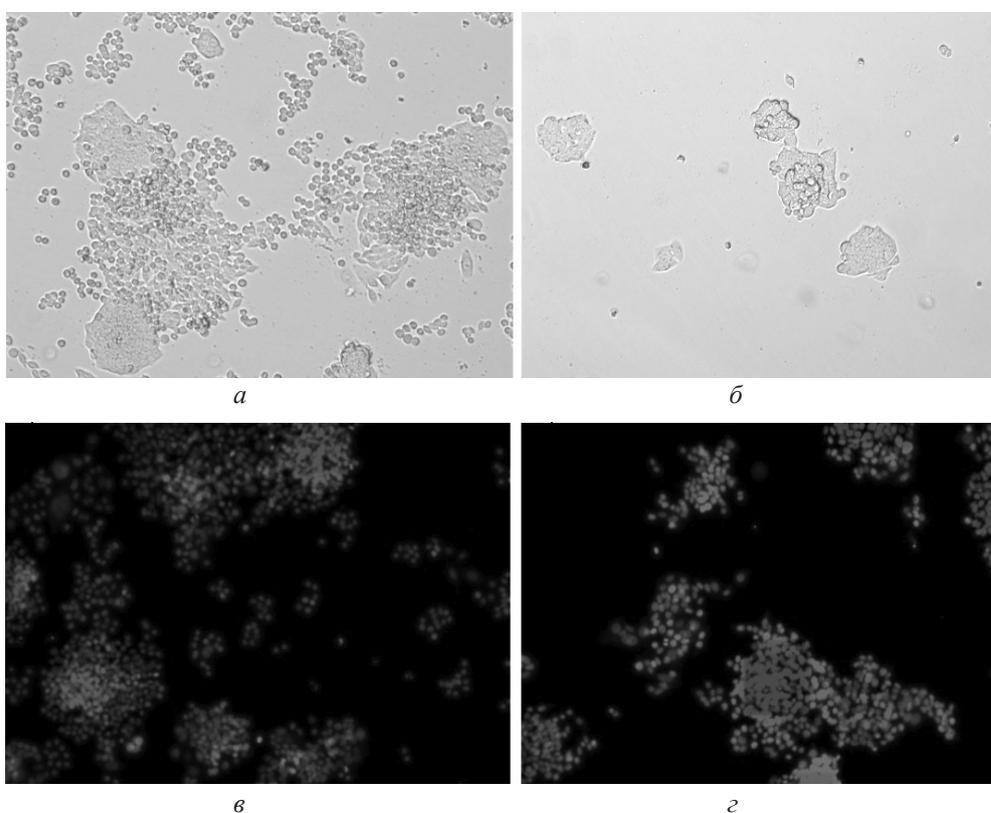


Рис. 2. Фото клеточной линии SW620: а – контроль (клеточная линия SW620, культивируемая в ППС); б – воздействие JO-122 (клеточная линия SW620, культивируемая в ППС, содержащей JO-122 в концентрации 0,27 ммоль/л); в – окрашенные Hoechst 33342 ядра клеток культуры SW620, выращенной в ППС; з – окрашенные Hoechst 33342 ядра клеток культуры SW620, выращенной в ППС, содержащей JO-122 в концентрации 0,27 ммоль/л. Увеличение $\times 100$

Fig. 2. Photo of the SW620 cell line: а – control (SW620 cell line cultured in DMEM); б – effect of JO-122 (SW620 cell line cultured in DMEM containing JO-122 at a dose of 0.27 mmol/l); в – Hoechst 33342-stained nuclei of SW620 cells grown in DMEM; з – Hoechst 33342-stained nuclei of SW620 cells grown in DMEM containing JO-122 at a dose of 0.27 mmol/l. $\times 100$ magnification

Анализ морфологии ядер клеток культуры SW620, окрашенных Hoechst 33342, показал отсутствие таких типичных признаков позднего апоптоза, как фрагментация ядер и конденсация хроматина, и в контроле, и в образцах, культивированных в ППС с 0,27 ммоль/л Ю-122 в течение 72 ч (см. *рис. 2, в, г*).

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что Ю-122 проявляет цитотоксическую активность в отношении клеточной линии SW620 в более низкой IC_{50} , чем 5-фторурацил, широко применяемый в лечении злокачественных новообразований, в т. ч. колоректального рака.

При изучении механизма действия хинокитиола на клетки рака молочной железы и остеосарком исследователи пришли к следующему выводу: данное вещество блокирует процесс рекомбинации и репарации гомологий ДНК, что, в свою очередь, активирует апоптотические системы клеток [13]. Также имеются сведения о том, что хинокитиол проявляет свой противоопухолевый эффект посредством подавления метилирования ДНК вследствие ингибирования ДНК-метилтрансферазы-1 (DNMT1). Это может открыть перспективы его использования в качестве нового ингибитора DNMT1 [14]. Проведя иммуногистохимическую оценку уровня экспрессии белков в PDX-моделях плоскоклеточного рака легкого человека при применении такого производного трополона, как 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, исследователи обнаружили противоопухолевую эффективность данного вещества с возможным механизмом действия за счет активации апоптоза [15].

Также одним из механизмов антипролиферативного действия трополонов является ингибирование некоторых металлоферментов (включая деацетилазы гистонов (HDAC) 2 и 8), уплотняющих структуру хроматина и приводящих к изменениям в экспрессии генов. Ингибиторы HDAC делают опухолевые клетки более чувствительными к иммунотерапии, увеличивая экспрессию антигенов,

присутствующих в опухоли, и, таким образом, действуя как иммуномодуляторы. Противоопухолевая активность HDAC включает в себя различные молекулярные и физиологические явления, такие как ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF β 1). Апоптоз опухолевых клеток, индуцированный HDAC, связан с их способностью избирательно регулировать проапоптотические пути, чего не происходит в нормальных клетках [16].

В представленной работе подтверждения способности Ю-122 увеличивать апоптотическую активность в опухолевых клетках SW620 мы не получили. В препаратах клеток, окрашенных Hoechst 33342, не были обнаружены такие признаки апоптоза, как фрагментация ядер или конденсация хроматина. Вероятно, снижение пролиферативной активности клеток по сравнению с контролем может свидетельствовать о другом механизме противоопухолевого действия изучаемого вещества.

В литературе имеются данные, указывающие на антипролиферативную активность производных трополонов, не связанную с индукцией апоптоза. Так, в исследовании P.-S. Yang et al. было показано, что хинокитиол ингибирует синтез специфического фермента клеточного цикла – ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и предотвращает аномальную пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G_0/G_1 [17]. Насколько данный механизм задействован в реализации антипролиферативного действия Ю-122, еще предстоит установить.

Кроме того, антипролиферативный эффект, обнаруженный на культуре SW620, может быть связан с подавлением энергетического метаболизма, о чем косвенно свидетельствует расхождение в данных МТТ-теста и прямого подсчета живых клеток. Мы получили двукратное снижение образования формазана при реальном уменьшении количества клеток только

на 1/3. Известно, что восстановление МТТ до формазана зависит от активности клеточных редуктаз, а также от уровней никотинамидадениндинуклеотидфосфата и никотинамидадениндинуклеотида, которые, в свою очередь, зависят от интенсивности катаболических процессов и работы цепи переноса электронов в митохондриях. Гипотеза о подавлении Ю-122 одного или нескольких из указанных процессов требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Межева И.В. – написание статьи, обработка результатов; Филиппова С.Ю. – дизайн эксперимента, обработка результатов, редактирование текста статьи; Чембарова Т.В. – проведение МТТ-теста; Гненная Н.В. – окрашивание ядер Hoechst 33342; Новикова И.А. – научное редактирование статьи; Гончарова А.С. – дизайн эксперимента; Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А. – синтез, очистка, определение химической формулы Ю-122; Димитриади С.Н. – редактирование текста статьи; Шапошников А.В. – внутреннее рецензирование статьи.

Authors' contributions: I.V. Mezheva wrote the manuscript and processed the results; S.Yu. Filippova designed the experiment, processed the results, and edited the manuscript; T.V. Chembarova performed the MTT assay; N.V. Gnennaya stained the nuclei with Hoechst 33342; I.A. Novikova performed scientific editing; A.S. Goncharova designed the experiment; Yu.A. Sayapin, E.A. Gusakov, I.O. Tupaeva and T.A. Krasnikova synthesized, purified and determined the chemical formula of Ю-122; S.N. Dimitriadis edited the manuscript; A.V. Shaposhnikov conducted an internal review of the article.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Бондаренко О.К., Хабжоков Э.К., Толмах Р.Е., Даишков А.В., Петров Д.С., Савченко Д.А., Колесников Е.Н., Снежко А.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2023. Т. 22, № 1. С. 15–23. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23>
3. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies // Nat. Rev. Cancer. 2003. Vol. 3, № 5. P. 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
4. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Комарова Е.Ф., Волкова А.В., Ходакова Д.В., Миндаль М.В., Лазутин Ю.Н., Енгибарян М.А., Колесников В.Е. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием // Бюл. сиб. медицины. 2022. Т. 21, № 2. С. 60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>
5. Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Boumber Y.A., Sayapin Y.A., Minkin V.I. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Quinolyl-1,3-Tropolone Derivatives as New Anti-Cancer Agents // RSC Adv. 2021. Vol. 11, № 8. P. 4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Патент № 2741311 С1 Российская Федерация, МПК C07D 215/18 (2006.01), A61K 31/47 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01). Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549: № 2020123736: заявл. 17.07.2020: опубл. 25.01.2021 / Минкин В.И., Кит О.И., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Туркин И.Н., Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Лейман И.А., Лазутин Ю.Н., Чубарян А.В., Пашенко Д.Г., Тищенко И.С. 9 с.

7. Zhang L., Peng Y., Uray I.P., Shen J., Wang L., Peng X., Brown P.H., Tu W., Peng G. Natural Product β -Thujaplicin Inhibits Homologous Recombination Repair and Sensitizes Cancer Cells to Radiation Therapy // *DNA Repair* (Amst.). 2017. Vol. 60. P. 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>

8. 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. Vol. 113, pt. A. P. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>

9. 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. 76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>

10. Патент № 2810581 С1 Российская Федерация, МПК C07D 209/60, A61K 31/404, A61P 35/00. 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., Гусakov Е.А., Тупаева И.О., Красникова Т.А., Кузнецова Н.С., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В. 8 с.

11. van Meerloo J., Kaspers G.J.L., Cloos J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay // *Methods Mol. Biol.* 2011. Vol. 731. P. 237–245. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20

12. Ritz C., Baty F., Streibig J.C., Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 12. Art. № e0146021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>

13. Nakano K., Chigira T., Miyafusa T., Nagatoishi S., Caaveiro J.M., Tsumoto K. Discovery and Characterization of Natural Tropolones as Inhibitors of the Antibacterial Target CapF from *Staphylococcus aureus* // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Art. № 15337. <https://doi.org/10.1038/srep15337>

14. 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 Biol.* 2017. Vol. 18, № 1. Art. № 14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>

15. 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 // Юж.-Рос. онкол. журн. 2023. Т. 4, № 1. С. 6–13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>

16. Verza F.A., Das U., Fachin A.L., Dimmock J.R., Marins M. Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy // *Cancers* (Basel). 2020. Vol. 12, № 6. Art. № 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>

17. Yang P.-S., Wang M.-J., Jayakumar T., Chou D.-S., Ko C.-Y., Hsu M.-J., Hsieh C.-Y. Antiproliferative Activity of Hinokitiol, a Tropolone Derivative, Is Mediated via the Inductions of p-JNK and p-PLC γ 1 Signaling in PDGF-BB-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells // *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 5. P. 8198–8212. <https://doi.org/10.3390/molecules20058198>

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu* [The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2021]. Moscow, 2022. 239 p.

2. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov V.E., Bondarenko O.K., Khabzhokov E.K., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Petrov D.S., Savchenko D.A., Kolesnikov E.N., Snezhko A.V. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty lecheniya raka pryamoy kishki [Immediate and Long-Term Results of the Treatment of Patients with Rectal Cancer]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 15–23. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23>

3. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>

4. Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Sitkovskaya A.O., Filippova S.Yu., Komarova E.F., Volkova A.V., Khodakova D.V., Mindar M.V., Lazutin Yu.N., Engibaryan M.A., Kolesnikov V.E. Evaluation of the Cytotoxic Activity and Toxicity of a Tropolone Derivative with a Potential Antitumor Effect. *Bull. Sib. Med.*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>

5. Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Boumber Y.A., Sayapin Y.A., Minkin V.I. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Quinolyl-1,3-Tropolone Derivatives as New Anti-Cancer Agents. *RSC Adv.*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Minkin V.I., Kit O.I., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Saiapin I.A., Gusakov E.A., Turkin I.N., Sitkovskaia A.O., Fillipova S.I., Leiman I.A., Lazutin I.N., Chubarian A.V., Pashchenko D.G., Tishchenko I.S. *Agent Having Cytotoxic Activity on Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Culture A 549*. Patent RF no. 2741311, 2020. 9 p. (in Russ.).
7. Zhang L., Peng Y., Uray I.P., Shen J., Wang L., Peng X., Brown P.H., Tu W., Peng G. Natural Product β -Thujaplicin Inhibits Homologous Recombination Repair and Sensitizes Cancer Cells to Radiation Therapy. *DNA Repair (Amst.)*, 2017, vol. 60, pp. 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>
8. 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, vol. 113, pt. A, pp. 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>
9. 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, no. 44, pp. 76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
10. Minkin V.I., Kit O.I., Saiapin I.A., Maksimov A.I., Goncharova A.S., Gusakov E.A., Tupaeva I.O., Krasnikova T.A., Kuznetsova N.S., Filippova S.I., Chembarova T.V. *2-(1,1-Dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone, Which Has Cytotoxic Activity Against A431 Skin Cancer and H1299 Lung Cancer Cell Cultures*. Patent RF no. 2810581, 2023. 8 p. (in Russ.).
11. van Meerloo J., Kaspers G.J.L., Cloos J. Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay. *Methods Mol. Biol.*, 2011, vol. 731, pp. 237–245. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20
12. Ritz C., Baty F., Streibig J.C., Gerhard D. Dose-Response Analysis Using R. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 12. Art. no. e0146021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146021>
13. Nakano K., Chigira T., Miyafusa T., Nagatoishi S., Caaveiro J.M., Tsumoto K. Discovery and Characterization of Natural Tropolones as Inhibitors of the Antibacterial Target CapF from *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5. Art. no. 15337. <https://doi.org/10.1038/srep15337>
14. 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 Biol.*, 2017, vol. 18, no. 1. Art. no. 14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>
15. Komarova E.F., Lukbanova E.A., Dzhenkova E.A., Goncharova A.S., Zaikina E.V., Gurova S.V., Galina A.V., Kurbanova L.K., Mindar M.V., Khodakova D.V., Gusareva M.S., Zinkovich M.S. Immunohistochemical Assessment of Possible Anticancer Effect Mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX Models of Lung Cancer. *South Russ. J. Cancer*, 2023, vol. 4, no. 1, pp. 6–13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-1>
16. Verza F.A., Das U., Fachin A.L., Dimmock J.R., Marins M. Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 6. Art. no. 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>
17. Yang P.-S., Wang M.-J., Jayakumar T., Chou D.-S., Ko C.-Y., Hsu M.-J., Hsieh C.-Y. Antiproliferative Activity of Hinokitiol, a Tropolone Derivative, Is Mediated via the Inductions of p-JNK and p-PLC γ 1 Signaling in PDGF-BB-Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells. *Molecules*, 2015, vol. 20, no. 5, pp. 8198–8212. <https://doi.org/10.3390/molecules20058198>

Поступила в редакцию 04.04.2024 / Одобрена после рецензирования 06.09.2024 / Принята к публикации 06.11.2024.
Submitted 4 April 2024 / Approved after reviewing 6 September 2024 / Accepted for publication 6 November 2024.