

УДК 616-006.6-085.27.099

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>

Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием

Кит О.И.¹, Минкин В.И.^{2,3}, Лукбанова Е.А.¹, Саяпин Ю.А.³, Гусаков Е.А.², Ситковская А.О.¹, Филиппова С.Ю.¹, Комарова Е.Ф.^{1,4}, Волкова А.В.¹, Ходакова Д.В.¹, Миндарь М.В.¹, Лазутин Ю.Н.¹, Енгибарян М.А.¹, Колесников В.Е.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

²Научно-исследовательский институт физической и органической химии (НИИ ФОХ), Южный федеральный университет (ЮФУ)
Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2е

³Южный научный центр (ЮНЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 41

⁴Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

РЕЗЮМЕ

Цель – исследование токсичности 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Для синтеза 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона использован метод расширения о-хинонового цикла в процессе реакции между 5-нитро-2,6,8-триметил-4-хлорхинолином и 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохиноном при кипячении в диоксане. Эксперимент *in vitro* проведен на клеточной линии рака легкого человека A549. Оценку жизнеспособности клеток проводили при помощи МТТ-колориметрического теста по уменьшению оптической плотности опытных проб по сравнению с контрольными. Исследование острой токсичности проведено на 20 самках мышей линии Balb/c Nude. Исследуемое соединение вводили однократно перорально в форме суспензии в 1%-м крахмальном геле в трех дозах: 0,0055 (1-я группа), 0,055 (2-я группа) и 0,55 мг/г (3-я группа). Контрольная группа (4-я) получала плацебо.

Результаты. Получен 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон по ранее разработанному методу, его строение установлено данными ядерно-магнитного резонанса ¹H и инфракрасной и масс-спектрометрии. Выход составил 19,8 г (52%), температура плавления 205–207 °С, ярко-желтые кристаллы (бензол). Ингибирующая концентрация IC₅₀ 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона была равна 0,21 ± 0,01 мкМ, что оказалось статистически значимо меньше (*p* < 0,05) ингибирующей концентрации IC₅₀ цисплатина равной 3,84 ± 0,23 мкМ. В результате исследования *in vivo* не выявлено токсического действия трополона при однократном введении в дозах 0,0055; 0,055 и 0,55 мг/г.

Заключение. Показано, что 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон проявляет цитотоксическую активность в отношении клеточной линии A549 в более низкой ингибирующей концентрации IC₅₀, чем цисплатин, широко применяющийся в лечении злокачественных новообразований, в том числе рака легкого. Нерастворимость в воде 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона и отсутствие его токсического действия в исследованных нами режимах определяют границы его использования для дальнейшего изучения кумулятивных и противоопухолевых эффектов.

Ключевые слова: трополоны, противоопухолевый эффект, культура клеток немелкоклеточного рака легкого человека A549, МТТ-тест

✉ Лукбанова Екатерина Алексеевна, katya.samarskaja@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Изучение противоопухолевой активности фармакологических субстанций *in vivo* и *in vitro*» (№ 121031100253-3).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтической комиссией НМИЦ онкологии (протокол № 1/61 от 19.02.2019).

Для цитирования: 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., Миндарь М.В., Лазутин Ю.Н., Енгибарян М.А., Колесников В.Е. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>.

Evaluation of the cytotoxic activity and toxicity of a tropolone derivative with a potential antitumor effect

Kit O.I.¹, Minkin V.I.^{2,3}, Lukbanova E.A.¹, Sayapin Yu.A.³, Gusakov E.A.², Sitkovskaya A.O.¹, Filippova S.Yu.¹, Komarova E.F.^{1,4}, Volkova A.V.¹, Khodakova D.V.¹, Mindar M.V.¹, Lazutin Yu.N.¹, Engibaryan M.A.¹, Kolesnikov V.E.¹

¹National Medical Research Center of Oncology
63, 14th Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

²Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University
194/2, Stachki Av., Rostov-on-Don, 344090, Russian Federation

³Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences
41, Chekhova Av., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

⁴Rostov State Medical University
29, Nakhichevanskiy Av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ABSTRACT

The aim. To study the toxicity of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods. 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone was synthesized using a method for expanding the *o*-quinone cycle during the reaction between 5-nitro-2,6,8-trimethyl-4-chloroquinoline and 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinone while boiled in dioxane. An *in vitro* experiment was carried out in the human A549 cell line. Cell viability was assessed using the MTT colorimetric assay by reducing the optical density of the experimental samples compared with the control ones. Acute toxicity was studied on 20 BALB/c Nude male mice. The test compound was administered once orally as a suspension in 1% starch gel at three doses: 0.0055 (group 1), 0.055 (group 2) and 0.55 mg / g (group 3). The control group (group 4) received a placebo.

Results. We synthesized a new compound, 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone. Its structure was established by ¹H nuclear magnetic resonance (NMR), infrared (IR) spectroscopy, and mass spectrometry. The yield was 19.8 g (52%), the melting point was 205–207 °C, bright yellow crystals (benzene) were observed. The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone was 0.21 ± 0.01 μM, which was significantly lower (*p* < 0.05) than the IC₅₀ of cisplatin (3.84 ± 0.23). Following the *in vivo* experiment, no toxic effect of tropolone was detected when administered once at a dose of 0.0055, 0.055, and 0.55 mg / g.

Conclusion. 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone demonstrated cytotoxic effects on the A549 cell line at a lower IC₅₀ than cisplatin which is widely used in treatment of cancers, including lung cancer. Insolubility of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in water and the absence of its toxic effect in the studied modes determine the scope of its application for further study of cumulative and antitumor effects.

Keywords: tropolones, antitumor effect, human non-small-cell lung cancer A549 cell line, MTT assay

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the state assignment “The study of antitumor effects of pharmaceutical ingredients *in vivo* and *in vitro*” (No. 121031100253-3).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Bioethics Committee at the National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 1/61 of 19.02.2019).

For citation: 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. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):60–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-60-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак в современном обществе занимает лидирующие позиции среди тяжелых заболеваний, часто приводящих к летальным исходам [1, 2]. Кроме того, низкая эффективность и невысокая избирательность цитотоксических препаратов, применяющихся в клинической практике, сочетаются с множеством побочных действий [3] и узким коридором эффективных доз [4]. Одним из ключевых факторов улучшения прогноза течения злокачественных новообразований является применение эффективных методов лечения [5]. Поэтому актуальной проблемой на сегодняшний день остается разработка и исследование новых противоопухолевых средств, сочетающих высокую цитотоксическую активность с минимальными побочными эффектами.

Наряду с известными химиопрепаратами, ряд ученых и медиков предлагают использовать в качестве лекарственных средств некоторые производные подофиллотоксина, дитерпены, алкалоиды [6]. Перспективную группу веществ, проявляющих широкий спектр биологической активности, в том числе и противоопухолевой, составляют ароматические небензоидные соединения – трополоны [7, 8]. Наиболее изученными их представителями являются β-туяплицин (хиноктиол), колхицин и колхамин. Существует ряд подходов к синтезу трополонов, позволяющих получить широкий спектр веществ с разнообразными биологическими свойствами, такими как антиоксидантные, противовоспалительные, антивирусные, антибактериальные, противогрибковые, противоопухолевые [6, 9].

Наиболее близким по структуре к рассматриваемому в данной работе соединению является 2-[7-ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-4-метил-5-хлорбензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]-хинолин-2-ил]-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток молочной железы MCF-7 10, культуры клеток рака легких Lu и печени Нер-G2, а также опухолевых эпители-

альных клеток KB [7]. Также производные 2-хинолин-2-ил-1,3-трополонов показали активность против различных линий раковых клеток легких (A549 и H441), яичников (OVCAR-3 и OVCAR-8), толстой кишки (HCT 116) и поджелудочной железы (Panc-1) в диапазоне IC₅₀ до 5 μM [10].

Целью настоящей работы является исследование токсичности 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона *in vitro* и *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемое соединение. 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон имеет структурную формулу, представленную на рис. 1.

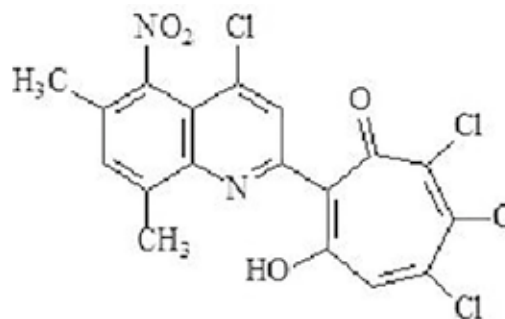


Рис. 1. Структурная формула 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона

Соединение **1** (2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон) синтезировано методом расширения о-хинонового цикла [11]. При этом реакция протекала между 5-нитро-2,6,8-триметил-4-хлорхинолином (**2**) и 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохиноном (**3**) при кипячении в диоксане (рис. 2).

Исследование цитотоксической активности. Эксперимент проведен на клеточной линии немелкоклеточного рака легкого человека A549. Оценку жизнеспособности клеток проводили при помощи МТТ-колориметрического теста. Клетки культивировали в 96-луночном планшете в стандартных

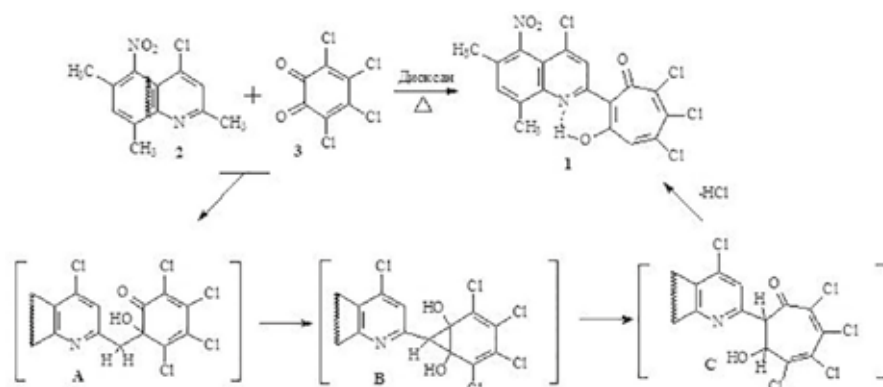


Рис. 2. Синтез 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона

стерильных условиях: температура 37 °С, 5%-й CO₂, питательная среда DMEM, 10%-й FBS. Исследуемое вещество, препарат сравнения (цисплатин) и растворитель (DMSO) добавляли в концентрации 0,004–2,226 мкМ. Клетки продолжали инкубировать в тех же условиях в течение 72 ч, после чего к ним добавляли по 20 мкл рабочего раствора МТТ. Затем продолжали инкубацию в течение еще 2 ч. Образовавшиеся в результате МТТ-теста кристаллы формазана растворяли в DMSO и измеряли при помощи ридера для микропланшетов Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) оптическую плотность (средняя длина волны 492 нм) [12].

Исследование острой токсичности. Для исследования острой токсичности использовали 20 самок мышей линии Balb/c Nude массой тела 25,5–27,5 г, которые были распределены на четыре группы по пять животных в каждой. Исследование проведено на самках в связи с тем, что они считаются более чувствительными к воздействию веществ по сравнению с самцами (ГОСТ 32296-2013). Исследование одобрено биоэтической комиссией НМИЦ онкологии (протокол № 1/61 от 19.02.2019).

В связи с тем, что эксперимент проводился с использованием линейных животных, руководствуясь правилами 3R, было использовано по пять особей в каждой группе. Это представлялось возможным для статистического анализа данных [13]. Исследование острой токсичности трополона проводилось на мышцах линии Balb/c Nude, поскольку данное соединение с потенциальным противоопухолевым эффектом может исследоваться на ксенографтах, созданных на иммунодефицитных мышцах, которые считаются более чувствительными к воздействию [14, 15].

Исследуемое соединение вводили однократно перорально в форме суспензии в 1%-м крахмальном геле в трех дозах: 0,0055 (1-я группа), 0,055 (2-я группа) и 0,55 мг/г (3-я группа). Выбор максимальной дозы был ограничен нерастворимостью исследуемого соединения в воде. Контрольная группа (4-я) получала 1%-й крахмальный гель. После введе-

ния вещества в течение 14 сут проводили ежедневный осмотр животных, массу тела определяли на 7-е и 14-е сут. Для оценки дозозависимых эффектов трополона использовали следующие показатели: выживаемость, отклонения в состоянии здоровья при ежедневном наблюдении, динамика массы тела, при некропии – отклонения от нормы состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек, размер, форма, цвет, структура и расположение внутренних органов, наличие выпотов в естественных полостях и выделений из естественных отверстий (ГОСТ Р 56701-2015). Эвтаназию животных проводили на 14-е сут эксперимента методом дислокации шейных позвонков.

Статистический анализ данных. Для расчета ингибирующей концентрации при исследовании цитотоксической активности соединения в опытных лунках рассчитывали процент жизнеспособных клеток относительно лунок положительного контроля, жизнеспособность клеток в которых принимали за 100%. При помощи метода пробит-анализа вычислили логарифм концентрации в точке 50%-й жизнеспособности клеток, после чего рассчитали концентрацию полумаксимального ингибирования роста клеток (IC₅₀) [16]. При статистическом анализе результатов оценивали средние значения и стандартные отклонения, а также использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса с постобработкой тестом Данна. Для статистического анализа результатов использовали программное обеспечение GraphPad Prism 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке цитотоксичности 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в отношении культуры клеток A549 определена ингибирующая концентрация IC₅₀, которая составила 0,21 ± 0,01 мкМ, что оказалось статистически значимо меньше ингибирующей концентрации IC₅₀ цисплатина равной 3,84 ± 0,23 мкМ (статистически значимые отличия по отношению

к группе контроля, $p < 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса, широко используемый в клинической практике) [17].

В эксперименте по исследованию острой токсичности 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона при его однократном введении в дозах 0,0055 (1-я группа), 0,055 (2-я группа) и 0,55 мг/г (3-я группа) выживаемость составила 100%, что не позволило выявить летальную дозу. Воздействие же более высокими дозами исследуемого вещества оказалось невозможным в связи с тем, что в данном случае объем сухой дисперсной фазы превышал объем жидкой дисперсной фазы, а вещество оказалось нерастворимым в воде. Отклонений в состоянии здоровья при ежедневном наблюдении в течение 14 сут во всех четырех группах животных также не было выявлено.

При некропии у большинства мышей не отмечалось патологических изменений. Во 2-й группе у двух мышей наблюдались одиночные очаговые кровоизлияния в средней доле печени до 1 мм в диаметре. В 3-й группе у двух животных была выявлена гиперемия печени и у одной особи – очаговое кровоизлияние в легких. Патологические изменения, обнаруженные в ходе некропии у ряда подопытных мышей, могут быть следствием токсического действия трополона либо же являться результатом проведения процедуры эвтаназии.

Изучение динамики массы тела мышей при однократном воздействии трополона показало незначительное снижение данного показателя к концу периода наблюдений только у одной особи из 3-й группы. У остальных животных, напротив, наблюдалось увеличение массы тела к концу эксперимента на 0,5–2 г по сравнению с исходными значениями. При этом наиболее выраженным такое увеличение было в контрольной и 1-й группах, в которых мыши получали исследуемое соединение в минимальной дозе 0,0055 мг/г. Динамика массы тела животных в этих группах статистически значимо отличалась от таковой в 3-й группе, включавшей мышей, получивших вещество в максимальной исследованной дозе 0,55 мг/г (таблица).

Таблица

Изменение массы тела мышей Balb/c Nude на 14-е сут после однократного приема 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона, $M \pm m$	
Группа	Увеличение массы, г
Первая, $n = 5$	$1,6 \pm 0,11^a$
Вторая, $n = 5$	$1,3 \pm 0,29$
Третья, $n = 5$	$0,8 \pm 0,38^{*a}$
Контрольная, $n = 5$	$1,7 \pm 0,14^a$

Примечание. Отличается от значений, $p < 0,01$: * в контрольной группе; ^a в 1-й группе; ^b в 3-й группе; критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Вышеизложенные межгрупповые различия могут быть связаны с метаболическими и иными сдвигами в организме мышей под влиянием изучаемого вещества.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований продемонстрирована высокая противоопухолевая эффективность трополонов в сочетании с их минимальным воздействием на нормальные ткани и низкой токсичностью, что делает данную группу соединений перспективной [18]. В настоящее время наиболее изученным трополоном является хиноктиол (β -туяплицин), проявляющий высокую противоопухолевую активность по отношению к различным культурам опухолевых клеток [19, 20].

L.-H. Li и соавт. определили жизнеспособность опухолевых клеток A549 при воздействии хиноктиола, составляющую $52,7 \pm 3,6$ и $34,7 \pm 5,2$ при воздействии в течение 48 ч в концентрациях 5 и 10 мкМ соответственно, а также $28,9 \pm 1,1$ и $18,2 \pm 7,2$ при воздействии в течение 72 ч в концентрациях 5 и 10 мкМ соответственно [21]. В исследованиях H. Wakabayashi и соавт. показано, что ингибирующие концентрации (IC_{50}) синтезированных соединений из группы трополонов 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 варьировали в зависимости от времени инкубации (24, 48, 72 и 96 ч) от 31 до 450 мкМ, что оказалось значительно выше по сравнению с IC_{50} синтезированного нами трополона [22]. Полученные нами результаты соответствуют данным других исследователей и могут свидетельствовать о высокой противоопухолевой эффективности нового соединения – 7-бром-2-(4-гидроксианамино)-тропона и 4-изопропил-2-(2-гидроксианамино)-тропона.

Существует ряд исследований, в которых продемонстрировано объяснение высокой противоопухолевой эффективности хиноктиола. Так, L.-H. Li и соавт. подтвердили, что в клетках рака легких хиноктиол вызывает аутофагию, остановку клеточного цикла в S-фазе и старение, а также ингибирует пролиферацию клеток. Таким образом, хиноктиол, как, вероятно, и другие вещества из группы трополонов, может выступать в качестве эффективного противоракового соединения благодаря индукции повреждения ДНК, аутофагии, остановки клеточного цикла и старения [21].

Если сравнивать острую токсичность синтезированного нами соединения с другими веществами-аналогами, то можно отметить его минимальное токсическое действие на организм лабораторных животных. Так, LD_{50} для γ -туяплицина, β -долабрина и хиноктиола составила 277, 232 и 191 мг/кг соответ-

ственно [23]. У. Morita и соавт. определили LD₅₀ для 4-ацетилтрополона, хиноктиола, β-долабрина, γ-гуяплицина и α-гуяплицина, составляющую 335,2; 191; 232; 277 и 256 мг/кг соответственно [24]. В нашем же исследовании острая токсичность 7-бром-2-(4-гидроксианолино)-тропона и 4-изопропил-2-(2-гидроксианолино)-тропона не выявлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении МТТ-теста показано, что 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон проявляет цитотоксическую активность в отношении клеточной линии немелкоклеточного рака легкого человека A549, при этом ингибирующая концентрация IC₅₀ предлагаемого соединения оказалась ниже таковой для цисплатина.

Нерастворимость в воде 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона обусловила ограничение диапазона его исследованных доз, что не позволило в рамках исследования острой токсичности определить летальную дозу и, соответственно, определить класс токсичности. Отсутствие выраженных признаков токсического действия трополона при однократном введении в дозах 0,0055; 0,055 и 0,55 мг/г определяет границы его использования для дальнейшего изучения кумулятивных и противоопухолевых эффектов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Sayapin Yu.A., Bang D.N., Komissarov V.N., Dorogan I.V., Makarova N.I., Bondareva I.O. et al. Synthesis, structure, and photoisomerization of derivatives of 2-(2-quinolyl)-1,3-tropolones prepared by the condensation of 2-methylquinolines with 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinone. *Tetrahedron*. 2010;66(45):8763–8771. DOI: 10.1016/j.tet.2010.08.077.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Миосеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Якунин А.В. Роль плазмозереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2016;117:472–486.
- Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология*. 2018;22(5):17–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24.
- Coburn J.M., Kaplan D.L. Engineering biomaterial-drug conjugates for local and sustained chemotherapeutic delivery. *Bioconjug Chem*. 2015;26(7):1212–1223. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.5b00046.
- Владиминова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Вереникина Е.В., Кабанов С.Н., Светитская Ю.В. и др. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(3):67–74. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-7.
- Максимов А.Ю., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Гончарова А.С., Лизенко И.В. и др. Противоопухолевая активность алкалоидов трополонового ряда *in vitro* и *in vivo*. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;2:169–169. DOI: 10.17513/spno.29722.
- 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;51(3):291–294. DOI: 10.1007/s10593-015-1697-2.
- Посон П.Л. Химия трополонов и трополонов; пер. с англ. А.С. Хохлова; под ред. чл.-корр. АН СССР М.М. Шемякина. М.: Изд-во иностр. лит., 1956:204.
- Kantorowski E.J., Kurth M.J. Expansion to seven-membered rings. *Tetrahedron*. 2000;56(26):4317–4353. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00218-0.
- Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Advances*. 2021;11(8):4555–4571. DOI: 10.1039/d0ra10610k.
- Минкин В.И., Кит О.И., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А. и др. Средство, обладающее цитотоксической активностью в отношении культуры клеток немелкоклеточного рака легких А 549. Патент РФ. RU 2741311 С1. Заявка № 2020123736 от 17.07.2020.
- Berridge M.V., Herst P.M., Tan A.S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology Annual Review*. 2005;11:127–152. DOI: 10.1016/S1387-2656(05)11004-7.
- Russell W.M.S., Birch R.L. The principles of humane experimental technique. Methuen, London; 1959: 258.
- Szadvari I., Krizanova O., Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiol. Res*. 2016;65(4):441–453. DOI: 10.33549/physiolres.933526.
- Fu W., Lei C., Liu S., Cui Y., Wang C., Qian K. et al. CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumor effects and low toxicity. *Nat. Commun*. 2019;10(1): 4355. DOI: 10.1038/s41467-019-12321-3.
- Методы исследования цитотоксичности при скрининге лекарственных препаратов: учеб.-метод. пособие к практическим занятиям по курсу «Методы скрининга физиологически активных веществ»; А.Г. Иксанова, О.В. Бондарь, К.В. Балакин. Казань: Казанский университет, 2016:40.
- Jayakumar T., Liu C.-H., Wu G.-Y. et al. Hinokitiol inhibits migration of a549 lung cancer cells via suppression of MMPs and induction of antioxidant enzymes and apoptosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(4):939. DOI: 10.3390/ijms19040939.
- Li J., Falcone E.R., Holstein S.A., Anderson A.C., Wright D.L., Wieme A.J. Novel α-substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol. Res*. 2016;113(PtA):438–448. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.020.
- Van Vuuren J.L., Visser H.G., Schutte-Smith M. Crystal structure of 2-(methyl-amino)-tropone. *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun*. 2019;75(Pt8):1128–1132. DOI: 10.1107/S2056989019009502.
- Kurek J., Kwaśniewska-Sip P., Myszkowski K., Cofta G.,

- Barczyński P., Murias M., Kurczab R., Śliwa P., Przybylski P. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem. Biol. Drug Des.* 2019;94(5):1930–1943. DOI: 10.1111/cbdd.13583.
21. Li L.-H., Wu P., Lee J.-Y., Li P.-R., Hsieh W.-Y., Ho C.-C. et al. Hinokitiol induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(8):e104203. DOI: 10.1371/journal.pone.0104203.
22. Wakabayashi H., Narita T., Suga A. Hormetic response of cultured normal and tumor cells to 2-aminotropon derivatives. *In Vivo.* 2010;24(1):39–44.
23. Matsumura E., Morita Y., Date T. Cytotoxicity of the hinokitiol-related compounds, γ -thujaplicin and β -dölabin. *Biol. Pharm. Bull.* 2001;24(3):299–302. DOI: 10.1248/bpb.24.299
24. 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;25(8):981–985. DOI: 10.1248/bpb.25.981.

Благодарности

Выражаем благодарность Олеся Андреевне Оссовской за перевод текста рукописи на английский язык.

Вклад авторов

Кит О.И. – разработка дизайна исследования, интерпретация и анализ результатов. Минкин В.И. – концепция и дизайн исследования, синтез вещества. Лукбанова Е.А. – интерпретация и анализ результатов, написание рукописи. Саяпин Ю.А. – синтез вещества, написание рукописи. Гусаков Е.А. – проведение ядерного магнитного резонанса ^1H , инфракрасной и масс-спектрометрии, анализ результатов. Ситковская А.О. – проведение МТТ-теста, редактирование рукописи. Филиппова С.Ю. – работа с культурой клеток, проведение пробит-анализа. Комарова Е.Ф. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи. Волкова А.В. – проведение пробит-анализа. Ходакова Д.В. – статистический анализ. Миндарь М.В. – написание рукописи. Лазутин Ю.Н. – редактирование рукописи. Енгибарян М.А. – техническое редактирование рукописи. Колесников В.Е. – написание текста, оформление библиографии.

Информация об авторах

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Минкин Владимир Исаакович – академик РАН, науч. руководитель НИИ ФОХ, ЮФУ; науч. руководитель направления, член Президиума ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону, viminkin@sfedu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

Лукбанова Екатерина Алексеевна – науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, katya.samarskaja@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

Саяпин Юрий Анатольевич – канд. хим. наук, зав. лабораторией физической и органической химии, ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону, sayapinscience@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3180-1762>

Гусаков Евгений Александрович – канд. хим. наук, науч. сотрудник, НИИ ФОХ, ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, gusakovevgeniy@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7593-1334>

Ситковская Анастасия Олеговна – зав. лабораторией клеточных технологий, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, grankina.anastasia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6035-1756>

Филиппова Светлана Юрьевна – науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, filsv@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

Комарова Екатерина Федоровна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии; зав. кафедрой биомедицины, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, katitako@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7553-6550>

Волкова Анастасия Владимировна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, volkovaav58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Ходакова Дарья Владиславовна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, socotail.moxuto@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Миндарь Мария Вадимовна – мл. науч. сотрудник, испытательный лабораторный центр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, m.v.mindar@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8734-9210>

Лазутин Юрий Николаевич – канд. мед. наук, врач-онколог, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>

Енгибарян Марина Александровна – д-р мед. наук, врач-онколог, заведующая отделением, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, mar457@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Колесников Владимир Евгеньевич – д-р мед. наук, врач-онколог, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, onko-sekretar@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9979-4095>

(✉) Лукбанова Екатерина Алексеевна, katya.samarskaja@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.05.2021;
одобрена после рецензирования 30.09.2021;
принята к публикации 05.10.2021