



Исследование противоопухолевой активности трополона JO-122(2) на подкожных CDX-моделях рака

Д. В. Камлык, Д. В. Ходакова[✉], А. С. Гончарова, И. В. Головинов, А. В. Галина,
А. А. Шульга, С. В. Гурова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучение противоопухолевого эффекта трополона 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122(2)) в монотерапии и в комбинации с фторурацилом на подкожных CDX-моделях рака желудка.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии BALB/c Nude ($n = 32$) в возрасте 6–8 нед. CDX-модели созданы методом подкожного введения опухолевой культуры аденокарциномы желудка AGS человека в количестве 5×10^6 клеток на мышью. После того как опухолевые узлы достигали объема 70–100 мм³, животные были разделены на 4 группы (по 8 особей в каждой) так, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между ними был минимальным. Замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю. Эффективность терапии оценивали с помощью торможения роста опухоли (ТРО, %). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 12. Для оценки различий между опытными и контрольной группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате эксперимента получены подкожные CDX-модели аденокарциномы желудка. На них установлено, что применение JO-122(2) в монотерапии статистически значимо не влияло на рост опухолевых узлов. Наибольшую противоопухолевую активность наблюдали в группе с комбинированным лечением (JO-122(2) + 5-фторурацил). Среднее значение объемов опухолевых узлов на конец эксперимента (29-е сутки после начала лечения) в этой группе составило $513,98 \pm 56,50$ мм³, тогда как в контрольной группе – $915,08 \pm 49,93$ мм³. При сравнении показателей роста опухолей между группами с монотерапией 5-фторурацилом и комбинированным лечением установлены статистически значимые отличия (с 22-го дня эксперимента). Также в группе с комбинацией препаратов отмечено наибольшее значение ТРО – 43,83 %.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о более эффективном противоопухолевом действии на моделях аденокарциномы желудка при использовании трополона в комбинации с цитостатиком. Это свидетельствует о перспективности данного соединения и возможности для продолжения его исследования.

Ключевые слова:

рак желудка, трополоны, CDX-модели, противоопухолевая активность, иммунодефицитные мыши, BALB/c Nude

Для цитирования: Камлык Д. В., Ходакова Д. В., Гончарова А. С., Головинов И. В., Галина А. В., Шульга А. А., Гурова С. В. Исследование противоопухолевой активности трополона JO-122(2) на подкожных CDX-моделях рака. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 53–60. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-5> EDN: RIZKRC

Для корреспонденции: Ходакова Дарья Владиславовна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Соблюдение этических стандартов: при выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №7/225 от 6 сентября 2024 г.).

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.03.2025; одобрена после рецензирования 09.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

Antitumor activity of tropolone JO-122(2) in subcutaneous CDX models of cancer

D. V. Kamlyk, D. V. Khodakova[✉], A. S. Goncharova, I. V. Golovinov, A. V. Galina, A. A. Shulga, S. V. Gurova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ KhodakovaDV@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. The present study investigates the antitumor effect of tropolone 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO-122(2)) in monotherapy and in combination with fluorouracil in subcutaneous CDX models of gastric cancer.

Materials and methods. The experimental work was conducted on female BALB/c Nude mice ($n = 32$), with ages ranging from 6 to 8 weeks. The CDX models were created by subcutaneous administration of a tumor culture of human gastric adenocarcinoma (AGS) in a dose of 5×10^6 cells per mouse. After the tumors reaching a volume of 70–100 mm³, the animals were divided into four groups of eight individuals each, with the objective of ensuring minimal variation in the mean tumor node volume between groups. The efficacy of the therapeutic intervention was evaluated by measuring the inhibition of tumor growth (TGI %). The statistical data processing was performed using the Microsoft Excel 2013 and STATISTICA 12 software packages. The Mann–Whitney U test was utilized to evaluate the disparities between the experimental and control groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Consequently, subcutaneous CDX models of gastric adenocarcinoma were obtained. The study demonstrated that the administration of JO-122(2) as a monotherapy did not result in a statistically significant impact on the growth of tumor nodes. The most significant antitumor activity was observed in the group administered combination therapy (JO-122(2) + 5-fluorouracil). The mean value of tumor node volumes at the conclusion of the experiment (on day 29 after the commencement of treatment) in this group was 513.98 ± 56.50 mm³, whereas in the control group it was 915.08 ± 49.93 mm³. A comparison of tumor growth rates between the groups receiving 5-fluorouracil monotherapy and combination therapy revealed statistically significant differences as early as the 22nd day of the experiment. Furthermore, the highest TPO value was observed in the group administered the combination of drugs, at 43.83 %.

Conclusion. The results demonstrated a more effective antitumor effect on gastric adenocarcinoma models when tropolone was used in combination with a cytostatic. This finding suggests the potential for further investigation into the properties of this compound and the possibility of extending its study.

Keywords:

gastric cancer, tropolones, CDX model, antitumor activity, immunodeficient mice, BALB/c Nude

For citation: Kamlyk D. V., Khodakova D. V., Goncharova A. S., Golovinov I. V., Galina A. V., Shulga A. A., Gurova S. V. Antitumor activity of tropolone JO-122(2) in subcutaneous CDX models of cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 53-60. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-5> EDN: RIZKRC

For correspondence: Darya V. Khodakova – Research Associate at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: KhodakovaDV@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Compliance with ethical standards: All manipulations with laboratory animals during this study were carried out in accordance with the "Rules for conducting work using experimental animals". The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (protocol No. 7/225 dated September 6, 2024).

Funding: funding for this work was provided within the framework of the state assignment "Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunoreactive properties in *in vitro* and *in vivo* models".

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 18.03.2025; approved after reviewing 09.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По данным GLOBOCAN, число новых случаев злокачественных опухолей, диагностированных в 2022 г., составило более 20 млн и, согласно прогнозам, число новых случаев онкологических заболеваний к 2050 г. значительно возрастет и составит 35 млн [1].

Рак желудка – это один из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, он занимает пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности среди пациентов обоих полов во всем мире. Глобальная заболеваемость раком желудка демонстрирует широкие географические различия. Так, самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Северо-Восточной Азии, Южной и Центральной Америке, Восточной Европе. Наименьшая распространенность заболевания отмечается в Западной Европе, странах Африки к югу от Сахары, Австралии и Северной Америке [1, 2].

В России динамика заболеваемости раком желудка имеет тенденцию к снижению: 26 и 23 случая на 100 тыс. населения в 2013 и в 2023 годах соответственно [3]. Несмотря на это, рак желудка по-прежнему остается актуальной проблемой онкологии, и очевидна необходимость поиска новых терапевтических средств.

Трополоны являются ароматическими небензидными соединениями, обладающими широким спектром биологических активностей, в том числе и противоопухолевой. Так, в исследовании L. M. Balsa и соавт. при использовании устойчивого комплекса меди с трополоном 2-гидрокси-2,4,6-циклогептатриен-1-он было отмечено его противоопухолевое действие в отношении клеток рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-231 [4]. В работе E. A. Gusakov и соавт. показана антипролиферативная активность производных 2-хинолил-1,3-трополона на шести опухолевых линиях клеток человека (рак легких – A549 и H441, рак яичников – OVCAR-3 и OVCAR-8, рак толстой кишки – HCT 116 и рак поджелудочной железы – Panc-1) [5]. Также проводились эксперименты *in vivo* на одном из наиболее изученном представителе трополонов – хинокитиоле (β -туйплицине). В исследовании P. S. Wu и соавт. мышам через хвостовую вену вводили опухолевые клетки меланомы (B16F10) и рака толстой кишки (CT26), инкубированные с хинокитиолом (опытные группы) или без него (контроль). Продемонстрировано, что предварительная обработка трополоном опухолевых клеток подавляет образование метастазов в легких, а также увеличивает продолжительность жизни животных [6]. Эти результаты показывают, что вещества

трополонового ряда являются перспективными ингибиторами опухолевого роста.

Исследуемое вещество 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (JO-122(2)) ранее тестировалось *in vitro* на клеточных культурах аденокарциномы желудка AGS [7], рака легкого H1299 и рака кожи A431 [8]. В результате работ показано, что JO-122(2) при различном времени инкубации проявляет выраженный цитотоксический эффект на все три клеточные культуры [7, 8].

Цель исследования: изучение противоопухолевого эффекта трополона 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122(2)) в монотерапии и в комбинации с фторурацилом на подкожных CDX-моделях рака желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали трополон JO-122(2), который представляет собой порошок желтого цвета, синтезированный в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация). Структурная формула JO-122(2) представлена на рис. 1.

Для создания CDX-моделей использовали опухолевую культуру аденокарциномы желудка AGS человека (#C0023004; «AddexBio», США). Культуру вводили подкожно в правый бок мышам линии BALB/c Nude в возрасте 6–8 нед. и массой 20–25 г ($n = 32$) в количестве 5×10^6 клеток на мышь в объеме 0,2 мл питательной среды DMEM («Gibco», США). Животных содержали в SPF-зоне вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в системе индивидуально-вентилируемых клеток (ИВК) при температуре 21–24 °C и влажности воздуха в помещениях 40–70 %. Режим день/ночь составлял 12/12 часов. Предоставляемые животным *ad libitum* корм и воду предварительно автоклавировали.

Взвешивание животных и замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю в течение месяца. Объем опухолевых узлов вычисляли по формуле:

$$V = LW^2/2,$$

где L и W – линейные размеры опухоли (длина и ширина, соответственно).

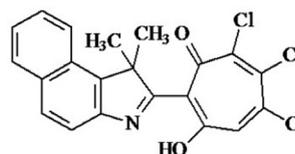


Рис. 1. Структурная формула трополона JO-122(2)

Fig. 1. Structural formula of tropolone JO-122(2)

После того как опухолевые узлы достигали объема 70–100 мм³, животных распределяли на 4 группы таким образом, чтобы разброс средних значений объема опухолевых узлов между ними был минимальным. Исследуемое вещество JO-122(2) животным первой группы вводили перорально с помощью зонда в 1 % крахмальном клейстере в дозе 20 мг/кг 3 раза в неделю, а животным второй группы – 5-фторурацил внутривентриально в виде раствора в дозе 25 мг/кг 2 раза в неделю. В третьей группе мыши получали комбинацию препаратов в таких же дозах. В контрольной группе животным в объеме 200 мл вводили 0,9 % NaCl внутривентриально 2 раза в неделю

и 1 % крахмальный клейстер перорально 3 раза в неделю (табл. 1). Вещества вводили в течение 4 нед.

Эффективность лечения вычисляли по формуле торможения роста опухоли (ТРО):

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_o) / V_k \times 100 \%,$$

где V_k и V_o – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и в сравниваемой опытной группе соответственно.

Статистический анализ

Полученные данные проанализированы при помощи пакета программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12. Сравнительный анализ результатов

Таблица 1. Дизайн эксперимента по изучению противоопухолевого эффекта JO-122(2)
Table 1. Design of the experiment for the study of the antitumor effect of JO-122(2)

Группы / Group	Препарат(ы) / Preparation(s)	Доза / Dose	Режим введения / Mode of administration	Способ введения / Route of administration	Количество животных / Number of animals
1-я	JO-122(2)	20 мг/кг / 20 mg/kg	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Перорально / Orally	8
2-я	5-FU	25 мг/кг / 25 mg/kg	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Внутрибрюшинно / Intraperitoneally	8
3-я	JO-122(2)	20 мг/кг / 20 mg/kg	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Перорально / Orally	8
	5-FU	25 мг/кг / 25 mg/kg	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Внутрибрюшинно / Intraperitoneally	8
4-я	0,9 % NaCl	–	2 раза в неделю (Пн, Чт) / 2 times a week (Mon, Thu)	Перорально / Orally	8
	Крахмальный клейстер / Starch paste	–	3 раза в неделю (Пн, Ср, Пт) / 3 times a week (Mon, Wed, Fri)	Внутрибрюшинно / Intraperitoneally	8

Таблица 2. Динамика изменения средних объемов опухолевых узлов в исследуемых группах
Table 2. Dynamics of changes in average tumor node volumes in the study groups

Группа / Group	День после начала лечения / Day after the start of treatment								
	1	4	8	11	15	18	22	25	29
Объем опухоли (мм ³) ± SD / Tumor volume (mm ³) ± SD									
5-FU	87,65 ± 9,14	98,24 ± 11,03	113,51 ± 21,21	165,61 ± 41,29	203,64 ± 36,06	303,07 ± 54,21	415,43 ± 71,69*	581,97 ± 68,70*	635,43 ± 65,79*
JO-122(2)	87,90 ± 9,25	100,09 ± 11,39	133,48 ± 20,51	182,20 ± 30,83	225,05 ± 46,96	329,03 ± 57,06	531,61 ± 73,23**	727,83 ± 64,38**	865,41 ± 56,76**
5-FU+ JO-122(2)	86,29 ± 9,92	88,31 ± 23,22	104,03 ± 21,48	131,05 ± 41,06	183,71 ± 36,45	264,16 ± 38,05*	309,54 ± 74,14***	445,87 ± 60,20***	513,98 ± 56,50***
Контроль / Control	86,36 ± 11,18	101,92 ± 18,46	127,87 ± 20,45	171,23 ± 35,95	231,97 ± 41,39	364,31 ± 68,34	553,55 ± 26,83	800,10 ± 65,52	915,08 ± 49,93

* – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с контролем / differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared to the control; ** – различия являются статистически значимыми при $p < 0,05$ по сравнению с монотерапией 5-FU / differences are statistically significant at $p < 0.05$ compared with 5-FU monotherapy.

опытных групп и контрольной проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Значения вероятности $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что на 29-й день эксперимента средние объемы опухолевых узлов составили: $915,08 \pm 49,93 \text{ мм}^3$ – в контрольной группе, $513,98 \pm 56,50 \text{ мм}^3$ – в группе, получавшей комбинацию препаратов, $635,43 \pm 65,79 \text{ мм}^3$ и $865,41 \pm 56,76 \text{ мм}^3$ – в группах монотерапии 5-FU и JO-122(2) соответственно. При сравнении данных статистически значимые отличия от значений контрольной группы наблюдали в группах с лечением 5-FU (с 22-го дня эксперимента) и JO-122(2) + 5-FU (с 18-го дня эксперимента). Объемы опухолевых узлов в группах контроля и монотерапии трополоном JO-122(2) значимо не отличались на протяжении всего исследования. При сравнении показателей роста опухолей с группой мышей, которым вводили только цитостатик, обнаружены статистически значимые отличия (с 22-го дня эксперимента) в группах с лечением JO-122(2) и JO-122(2) + 5-FU. Данные, демонстрирующие динамику роста опухолевых узлов, представлены в табл. 2.

Средняя масса тела животных в каждой группе менялась не более, чем на $\pm 7\%$ в течение эксперимента.

При определении ТРО наибольшее значение получено в группе, получавшей комбинацию препаратов – 43,83 %; в группе с введением трополона JO-122(2) наблюдали наименьшее значение ТРО – 5,43 %. В группе с монотерапией 5-фторурацила ТРО составило 30,56 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трополоны – перспективные соединения, которые во многих работах показали свою противоопухолевую эффективность [4, 6, 9].

Полученные нами данные продемонстрировали, что эффективность комбинированной терапии 5-FU и JO-122(2) превосходит монотерапию в эксперименте на животных. Схожие результаты получены и описаны в статье Y. J. Ni и соавт. [10]. На первом

этапе работы было установлено, что при обработке опухолевых культур (B16F10 и CT26) хинокитиолом в комбинации с 5-FU значительно усиливается гибель клеток по сравнению с необработанными клетками. На втором этапе, для подтверждения результатов *in vitro*, авторы провели эксперименты *in vivo* с использованием опухолевых мышинных моделей. Группы, в которых лечение проводилось монотерапией хинокитиолом и низкими дозами 5-FU, не вызвали существенного снижения роста опухоли по сравнению с контрольными мышами. Однако комбинированная терапия значительно подавила рост опухоли. ТРО составил 52,79 % в модели B16F10 и 59,96 % в модели CT26 [10]. Помимо этого, результаты исследования согласуются с данными, полученными нами ранее в работе по изучению противоопухолевого эффекта JO-122(2) на подкожных PDX-моделях аденокарциномы желудка [11]. Было показано, что трополон в монотерапии не проявляет значимого противоопухолевого эффекта в отношении опухолевых клеток. Однако при комбинированном лечении с 5-FU, JO-122(2) оказывает значимый противоопухолевый эффект в отношении подкожных ксенографтов. ТРО в этой группе животных составил 52,73 % против 27,32 % при лечении 5-FU в монотерапии.

К предполагаемым механизмам действия трополонов относятся: активация каспазозависимого апоптоза, подавление антиапоптотических белков (например, Bcl-2), остановка клеточного цикла под действием белка p53 [9]. Эти результаты указывают на то, что трополоны могут ингибировать пролиферацию опухолевых клеток за счет повышения их восприимчивости к 5-FU. Однако механизмы, лежащие в основе увеличения эффективности комбинированной терапии трополона с 5-FU, требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон на подкожных CDX-моделях рака желудка при комбинированном лечении с 5-FU оказывает более высокий противоопухолевый эффект в отличие от монотерапии, что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований его влияния в комбинации с препаратами стандартной терапии.

Список источников

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

2. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer-changing trends and global disparities. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 24;16(17):2948. <https://doi.org/10.3390/cancers16172948>
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024, 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 08.07.2025.
4. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper(II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem*. 2020 Mar;204:110975. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>
5. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv*. 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Wu PS, Weng JR, Chiu SH, Wu LH, Chen PH, Wang YX, et al. Hinokitiol reduces tumor metastasis by regulating epithelial cell adhesion molecule via protein kinase-B/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Am J Cancer Res*. 2025 Jan 15;15(1):59–68. <https://10.62347/UZFZ9554>
7. Ходакова Д. В., Власов С. Н., Филиппова С. Ю., Гончарова А. С., Шульга А. А., Головинов И. В., и др. Исследование цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1hбензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон на опухолевой культуре человеческой аденокарциномы желудка. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.33440>
8. Минкин В. И., Кит О. И., Саяпин Ю. А., Максимов А. Ю., Гончарова А. С., Гусаков Е. А., и др. ЮФУ и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава, патентообладатели. 2-(1,1-Диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон, обладающий цитотоксической активностью по отношению к культуре клеток рака кожи A431 и рака легкого H1299. Патент РФ RU 2810581 C1. 8 нояб 2023.
9. Chen HY, Cheng WP, Chiang YF, Hong YH, Ali M, Huang TC, et al. Hinokitiol Exhibits Antitumor Properties through Induction of ROS-Mediated Apoptosis and p53-Driven Cell-Cycle Arrest in Endometrial Cancer Cell Lines (Ishikawa, HEC-1A, KLE). *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8268. <https://doi.org/10.3390/ijms22158268>
10. Ni YJ, Huang ZN, Li HY, Lee CC, Tyan YC, Yang MH, et al. Hinokitiol impedes tumor drug resistance by suppressing protein kinase B/mammalian targets of rapamycin axis. *J Cancer*. 2022 Mar 14;13(6):1725–1733. <https://10.7150/jca.69449>
11. Камлык Д. В., Ходакова Д. В., Колесников В. Е., Снежко А. В., Колесников Е. Н., Гурова С. В., и др. Оценка противоопухолевой эффективности 2-(1,1-диметил-1h-бензо[e]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон in vivo. *Современные проблемы науки и образования*. 2025;3. <https://doi.org/10.17513/spno.34062>

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer-changing trends and global disparities. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 24;16(17):2948. <https://doi.org/10.3390/cancers16172948>
3. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024, 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Accessed: 08.07.2025.
4. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper(II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem*. 2020 Mar;204:110975. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>
5. Gusakov EA, Topchu IA, Mazitova AM, Dorogan IV, Bulatov ER, Serebriiskii IG, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents. *RSC Adv*. 2021;11(8):4555–4571. <https://doi.org/10.1039/d0ra10610k>
6. Wu PS, Weng JR, Chiu SH, Wu LH, Chen PH, Wang YX, et al. Hinokitiol reduces tumor metastasis by regulating epithelial cell adhesion molecule via protein kinase-B/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *Am J Cancer Res*. 2025 Jan 15;15(1):59–68. <https://10.62347/UZFZ9554>
7. Khodakova DV, Vlasov SN, Filippova SYu, Goncharova AS, Shulga AA, Golovinov IV, et al. Study of the cytotoxic effect of 2-(1,1-dimethyl-1h-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on the tumor culture of human gastric adenocarcinoma. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3). (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33440>

8. Minkin VI, Kit OI, Saiapin IA, Maksimov AYu, Goncharova AS, Gusakov EA, et al.; inventor; Southern Federal University, National Medical Research Centre for Oncology, assignee. 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. Russian Federation Patent RU 2810581 C1. 8 Nov 2023. (In Russ.)
9. Chen HY, Cheng WP, Chiang YF, Hong YH, Ali M, Huang TC, et al. Hinokitiol Exhibits Antitumor Properties through Induction of ROS-Mediated Apoptosis and p53-Driven Cell-Cycle Arrest in Endometrial Cancer Cell Lines (Ishikawa, HEC-1A, KLE). *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 31;22(15):8268. <https://doi.org/10.3390/ijms22158268>
10. Ni YJ, Huang ZN, Li HY, Lee CC, Tyan YC, Yang MH, et al. Hinokitiol impedes tumor drug resistance by suppressing protein kinase B/mammalian targets of rapamycin axis. *J Cancer.* 2022 Mar 14;13(6):1725–1733. <https://10.7150/jca.69449>
11. Kamlyk DV, Khodakova DV, Kolesnikov VE, Snezhko AV, Kolesnikov EN, Gurova SV, et al. Evaluation of the antitumor efficacy of 2-(1,1-dimethyl-1h-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in vivo. *Modern Problems of Science and Education.* 2025;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.34062>

Информация об авторах:

Камлык Дмитрий Вячеславович – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7432-9420>

Ходакова Дарья Владиславовна ✉ – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, eLibrary SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Головинов Игорь Викторович – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Галина Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Шулга Анна Александровна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Information about authors:

Dmitry V. Kamlyk – postgraduate student of the Department of Abdominal Oncology No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7432-9420>

Darya V. Khodakova ✉ – Research Associate at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, eLibrary SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056, WoS ResearcherID: MCK-3167-2025

Anna S. Goncharova – Cand. Sci. (Biology), Head of the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, eLibrary SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Igor V. Golovinov – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123, AuthorID: 1163471

Anastasiya V. Galina – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594

Anna A. Shulga – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451, AuthorID: 1221869

Sophia V. Gurova – Junior Researcher at the Testing Laboratory Center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Участие авторов:

Камлык Д. В. – экспериментальная часть исследования;
Ходакова Д. В. – написание текста статьи;
Гончарова А. С. – концепция и дизайн исследования;
Головинов И. В. – анализ и интерпретация данных;
Галина А. В. – редактирование рукописи;
Шульга А. А. – оформление таблицы и рисунков;
Гурова С. В. – сбор и оформление библиографии.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kamlyk D. V. – experimental part of the study;
Khodakova D. V. – writing the text of the article;
Goncharova A. S. – concept and design of the study;
Golovinov I. V. – data analysis and interpretation;
Galina A. V. – editing the manuscript;
Shulga A. A. – design of tables and figures;
Gurova S. V. – collection and preparation of bibliography.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.