



О МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТРОПОЛОНОВОГО РЯДА

Г.В. Жукова*, Е.А. Лукбанова, Т.П. Протасова, Е.В. Заикина, А.А. Киблицкая

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

В обзоре приведены сведения о механизмах противоопухолевого действия природных и синтетических соединений трополонового ряда, полученные в течение последних 30 лет в исследованиях на культурах клеток и, в меньшей степени, в экспериментах *in vivo*. Интерес к данной группе веществ обусловлен острой потребностью клинической онкологии в средствах, эффективно повреждающих злокачественные клетки и, одновременно, безопасных для здоровых тканей. Наиболее полно изучены процессы, реализующие эффекты колхицина, хинокитиола (β-туй-яплицина) и некоторых их дериватов (производные бистрополоната, α-замещенные трополоны и др.). При этом были выявлены более многочисленные механизмы реализации противоопухолевого действия хинокитиола и его производных по сравнению с колхицином. Помимо нарушения формирования веретена деления, показанного для колхицина и колхамина, описаны такие явления, как каспазо-зависимый апоптоз и некоторые другие виды апоптоза, аутофагия, ограничение митохондриального метаболизма, повреждение и деметилирование ДНК, ускоренное старение малигнизированных клеток и проч.

Показана перспективность использования производных 2-хинолил 1,3-трополона и связь их противоопухолевого действия с индукцией апоптоза и изменением активности сигнального пути ERK в некоторых типах малигнизированных клеток. Полученные результаты свидетельствуют о многообразии возможных путей влияния трополонов на состояние злокачественных клеток, условия реализации каждого из которых нуждаются в уточнении, особенно при дефиците сведений о процессах *in vivo*.

В обзоре использованы сведения литературы, представленной в базах данных Scopus, WoS, Pubmed. 35 % работ опубликовано за последние 5 лет.

Ключевые слова:

трополоны, злокачественные клетки, ксенографты опухолей человека, ингибирование злокачественного роста, апоптоз, аутофагия, клеточный цикл.

Для цитирования

Жукова Г.В., Лукбанова Е.А., Протасова Т.П., Заикина Е.В., Киблицкая А.А. О механизмах противоопухолевого действия соединений трополонового ряда. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 118-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-11>

Для корреспонденции

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Информация о финансировании. Работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 13.03.2021, Рецензия (1) 09.04.2021, Рецензия (2) 26.07.2021, Опубликовано 24.09.2021

ON MECHANISMS OF ANTITUMOR ACTION OF TROPOLON SERIES COMPOUNDS

G.V.Zhukova*, E.A.Lukbanova, T.P.Protasova, E.V.Zaikina, A.A.Kiblitckaya

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

The review provides information on the mechanisms of the antitumor action of natural and synthetic compounds of the tropolone series, obtained over the past 30 years in studies on cell cultures and, to a lesser extent, in *in vivo* experiments. Interest in this group of substances is due to the urgent need of clinical oncology for drugs that effectively damage malignant cells and, at the same time, are safe for healthy tissues. The processes that realize the effects of colchicine, hinokithiol (β -tuyaplicin) and some of their derivatives (derivatives of bistropolone, α -substituted tropolones, etc.) have been studied most fully. Herewith, more numerous mechanisms of realization of the antitumor effect of hinokithiol and its derivatives were revealed in comparison with colchicine. In addition to the disruption in the formation of the cell division spindle, shown for colchicine and colchamine, such phenomena as caspase-dependent apoptosis and some other types of apoptosis, autophagy, limitation of mitochondrial metabolism, DNA damage and demethylation, and accelerated aging of malignant cells etc. have been described. The promising properties of 2-quinolyl 1,3-tropolone derivatives have been shown, and the relationship of their antitumor effect with the induction of apoptosis and changes in the activity of the ERK signaling pathway in some types of malignant cells have been revealed. The results indicate a multiplicity of possible ways of the influence of tropolones on the state of malignant cells, the conditions for the implementation of ones need to be clarified, especially with a lack of information about *in vivo* processes. The review includes information from the literature presented in the Scopus, WoS, Pubmed databases. 35 % of articles have been published in the last 5 years.

Keywords:

tropolones, malignant cells, xenografts of human tumors, inhibition of malignant growth, apoptosis, autophagy, cell cycle.

For citation

Zhukova G.V., Lukbanova E.A., Protasova T.P., Zaikina E.V., Kiblitckaya A.A. On mechanisms of antitumor action of tropolon series compounds. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(3): 118-132. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-11>

For correspondence

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Researcher ID: Y-4243-2016

Scopus Author ID: 7005456284

Information about funding. The work was supported by the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 13.03.2021, Review (1) 09.04.2021, Review (2) 26.07.2021, Published 24.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

К наиболее значительным проблемам химиотерапии опухолей относятся развитие осложнений, вследствие токсического влияния противоопухолевых препаратов на здоровые органы и ткани [1], а также формирование лекарственной резистентности [2]. Это определяет актуальность поиска новых противоопухолевых средств, эффективных в отношении злокачественных клеток и не оказывающих повреждающего действия на здоровые ткани [3–5].

Последние годы прошлого столетия ознаменовались всплеском интереса зарубежных ученых к изучению противоопухолевой эффективности алкалоидов трополонового ряда, демонстрировавших избирательную токсичность в отношении клеток злокачественных опухолей [6–8]. Исследования были продолжены в начале 21 века. Были разработаны новые подходы к синтезу этих веществ и получены сведения о молекулярно-клеточных изменениях, сопровождающих их действие на опухоли. Анализ этих сведений является необходимым этапом при разработке методов противоопухолевого лечения, сочетающих высокую эффективность с низкой токсичностью по отношению к нормальным тканям.

Целью обзора явился систематический анализ сведений литературы о механизмах противоопухолевого влияния природных и синтетических соединений трополонового ряда на культуры злокачественных клеток и ксенографты опухолей человека у иммунодефицитных лабораторных животных.

1. Противоопухолевые эффекты трополонов природного происхождения и сведения о механизмах их влияния на злокачественные клетки *in vitro* и *in vivo*

Как известно, трополоны, или алкалоиды трополонового ряда, составляют большую и разнообразную по структурным характеристикам группу природных и синтетических небензоидных ароматических соединений, имеющих семичленное кольцо и отличающихся высокой биологической активностью [9–11]. Наиболее известные в настоящее время трополоны природного происхождения – колхицин, колхамин и β-туяплицин (хинокитиол) – обладают широким спектром фармакологической активности и демонстрируют выраженные антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые свойства [12–14].

1.1. Тропоноиды. Колхицин и колхамин

Давно известным и наиболее изученным представителем природных трополоновых алкалоидов

является колхицин, который выделяют из растений нескольких родов семейства Мелантиевые (Melanthiaceae), включающих безвременник осенний (*Colchicum autumnale* L.) как наиболее известный источник его получения [15]. Колхицин относится к тропоноидам – производным трополона, в которых семичленное кольцо конденсировано с бензольным [6]. Он способен оказывать прямое антимитотическое действие путем связывания с белком тубулином, образующим микротрубочки, что препятствует формированию веретена деления и приводит к блокированию клеточного цикла на стадии метафазы [16–18]. Кроме того, способность колхицина увеличивать количество свободного тубулина обуславливает ограничение митохондриального метаболизма в злокачественных клетках за счет ингибирования потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны [19]. В то же время, несмотря на то, что микротрубочки являются идеальной мишенью для противоопухолевых препаратов, заметное антипролиферативное действие как *in vitro*, так и *in vivo*, колхицин может проявлять только при его использовании в относительно больших дозах [20]. При этом результаты экспериментов на иммунодефицитных мышах с подкожными ксенографтами злокачественных опухолей человека свидетельствуют о возможности торможения роста опухолей, но не их регрессии, под влиянием колхицина, и указывают на целесообразность его применения в онкологии с паллиативной целью. В частности, была показана эффективность колхицина в отношении рака желудка при его использовании в клинически приемлемых дозах *in vitro* и *in vivo*. В последние годы были уточнены некоторые детали процесса взаимодействия колхицина с тубулином, указывающие на значение диаметра катиона металла для развития нарушения полимеризации тубулина и деформации цитоскелета [21].

Другим известным тропоноидом является колхамин (демекольцин). Колхамин, как и колхицин, относится к алкалоидам безвременника великолепного. Механизм его антимитотического действия так же, как и в случае колхицина, обусловлен взаимодействием с тубулином, приводящим к дезагрегации митотического аппарата. При этом цитотоксичность колхамина в 7–8 раз ниже, чем у колхицина [22]. В настоящее время данное соединение в онкологии используется только как средство для наружного применения при раке кожи и не рассматривается в качестве перспективного противоопухолевого фактора.

1.2. Терпеновые трополоны. Туйяплицины.

На современном этапе наибольший интерес из известных соединений трополонового ряда вызы-

вает хинокитиол, или β -туйяплицин, природное соединения, получаемое из древесины *Chymacyparis taiwanensis* и некоторых других представителей семейства кипарисовых [23, 24]. Была показана избирательная цитотоксическая активность хинокитиола в отношении целого ряда линий малигнизированных клеток, а также их ксенографтов, растущих у иммунодефицитных животных. Так, противоопухолевое действие хинокитиола и его ближайших аналогов (при отсутствии заметного повреждающего влияния на нормальные клетки) было отмечено в отношении клеток рака желудка [23], толстой кишки [25, 26], аденокарциномы легких [8], рака молочной железы [27], гепатоцеллюлярного рака [28] и некоторых других. При этом выраженность эффекта зависела от дозы и типа малигнизированных клеток [24]. В частности, обращала на себя внимание высокая чувствительность к действию хинокитиола клеток линии рака желудка человека КАТО-III [23, 29]. При этом сравнение действия хинокитиола с влиянием известного противоопухолевого средства растительного происхождения, винкристина, на ту же культуру клеток, свидетельствовало о более высокой эффективности хинокитиола [29]. Заметные эффекты рассматриваемого соединения были отмечены и в экспериментах *in vivo* у иммунодефицитных животных с ксенографтами опухолей человека на основе установленных линий малигнизированных клеток [25, 27, 29]. В этих случаях наиболее высокая чувствительность к действию хинокитиола наблюдалась у ксенотрансплантатов аденокарциномы легкого H1975, рост которых был заторможен, примерно, в 2 раза при внутрибрюшинных инъекциях данного вещества в ежедневной дозе 2–10 мг/кг [8].

Следует заметить, что, в отличие от колхицина и колхамина, хинокитиол относится не к тропоноидам, а к монотерпеноидам. Данное соединение имеет только одну циклическую структуру – семичленное трополовое кольцо – и является более низкомолекулярным веществом по сравнению с колхицином и колхаминном [6]. Различия химического строения, очевидно, обуславливают и различия механизмов противоопухолевого действия соединений трополового ряда. В отличие от антимиотического механизма, связанного с блокированием веретена деления, установленного для колхицина, в случае хинокитиола имеются сведения о целом ряде путей и процессов, которые могут приводить к ингибированию злокачественного роста *in vitro* и *in vivo* при использовании данного соединения в разных дозах.

Так, о способности хинокитиола индуцировать каспазозависимый апоптоз малигнизированных клеток было известно еще в конце прошлого века [30]. Исследования последних 10 лет свидетельствуют о про-

граммируемой клеточной гибели при использовании хинокитиола не только в клеточных культурах, но и в ксенографтах злокачественных опухолей человека, развивающихся у иммунодефицитных животных [25]. При этом было показано, что нередко одновременно с апоптозом могут быть запущены и другие механизмы элиминации различных злокачественных клеток – аутофагия, блокирования S-фазы клеточного цикла, повреждение ДНК и ее деметилирование [25, 26, 28]. В ряде исследований были отмечены также и комбинации различных противоопухолевых процессов, не включающие апоптоз (деметилирование и другие повреждения ДНК, аутофагия, ускоренное старение клеток) [8, 31]. При этом вызвали особый интерес сведения об ускоренном старении клеток, устойчивых к таргетному препарату, свидетельствующие о перспективности применения хинокитиола для преодоления лекарственной резистентности.

Были описаны также и монопроцессы, лежащие в основе эффектов хинокитиола, связанные с повреждением ДНК, блокированием ее репарации, деметилированием, ингибированием обновления популяции стволовых злокачественных клеток [27, 32]. Необходимо отметить результаты исследований, свидетельствующие о регуляторном характере некоторых механизмов, обеспечивающих противоопухолевое действие хинокитиола. Так была показана связь эффектов β -туйяплицина с нарушением передачи злокачественным клеткам гормональных сигналов [33] и влияния факторов роста [34], снижением активности матриксных металлопротеиназ и повышением активности супероксиддисмутазы [35], нарушением синтеза меланина в клетках меланомы [36]. Таким образом, был описан широкий круг процессов, запускаемых хинокитиолом, различающихся по характеру и точкам приложения, но приводящих к аналогичному результату – ингибированию роста злокачественных клеток.

В экспериментах *in vivo* на иммунодефицитных мышах (NOD-SCID и Balb/c nude) с подкожными ксенографтами различных злокачественных опухолей человека выраженность эффектов хинокитиола варьировала в широких пределах, что, очевидно, зависело от типа опухоли и режима использования данного трополона. Так, в случае ксенотрансплантатов аденокарциномы легкого H1975, резистентной к gefitinibu, было отмечено, примерно, двукратное торможение роста опухоли [31], тогда как в случае гепатоцеллюлярной карциномы применение хинокитиола вызывало торможение роста опухоли в 6 раз [28]. Было отмечено сходство механизмов противоопухолевых эффектов рассматриваемого фактора при его действии *in vitro* и *in vivo* [27, 28, 31]. При этом количество выявленных путей влияния хинокитиола

на рост клеток в культуре и на развитие подкожных ксенографтов могло отличаться [28, 31].

В связи с весьма значительным противоопухолевым потенциалом хинокитиола возник интерес к родственными ему соединениям. Так, группа японских ученых провела изучение эффектов на различные линии злокачественных клеток некоторых трополонов – гамма-туяплицина, бета-долабрина и 4-ацетилтрополона – которые, наряду с хинокитиолом, входят в состав древесины туевого японского (*Thuja dolabrata* SIEB. et Zucc. *hondai* MAKINO) [23, 29]. В случае использования 4-ацетилтрополона в определенных дозах была показана весьма значительная его противоопухолевая активность, превосходящая эффекты таких известных противоопухолевых факторов растительного происхождения, как подофиллотоксин, винкристин и винбластин [29]. А гамма-туяплицин и бета-долабрин в ряде случаев продемонстрировали более выраженное противоопухолевое действие, чем хинокитиол [23]. К сожалению, нам не удалось найти более поздних работ этих или других авторов, посвященных изучению биологических механизмов полученных эффектов. В то же время, результаты приведенных исследований послужили основанием для заключения о том, что, по крайней мере, часть механизмов цитотоксического действия соединений, родственных хинокитиолу, обусловлена хелатированием металла между карбонильной группой в С-1 и гидроксильной группой в С-2 в трополоновом скелете этих молекул, а также о том, что вклад ацетильной группы в С-4 в биологическую активность изученных трополонов меньше, чем вклад изопропильной группы в этом положении.

В последние годы появляются сведения о противоопухолевой активности и некоторых других терпеновых трополонов природного происхождения. Так, были показаны выраженные эффекты тетратерпеноида бис-трополона гукуленина А, полученного из морской губки, в отношении некоторых линий рака яичников человека, а также подкожно трансплантированных ксенографтов на основе установленной культуры А2780 у иммунодефицитных мышей. Результаты аннексинового теста указывали на апоптотический механизм гибели клеток рака яичников под влиянием этого соединения. Кроме того, гукуленин А запускал активацию каспаз-3, -8 и -9, а ингибиторы каспаз ослабляли индуцированную гукуленином А гибель клеток линии А2780 [37]. Таким образом, по современным данным, реализация противоопухолевого влияния гукуленина А так же, как и во многих случаях использования хинокитиола, была связана с индукцией каспазозависимого апоптоза злокачественных клеток. В то же время можно предположить существование и других механизмов повреждающего

влияния гукуленина А и родственных ему факторов на злокачественные опухоли. Так, ранее было показано, что в основе лечебных эффектов некоторых производных бис-трополона на мышей с лейкозом Р388 лежит их ингибирующее действие на репарацию ДНК, связанное со снижением активности внутриклеточной рибонуклеотидредуктазы [38].

2. Изучение эффектов трополонов синтетического происхождения.

Противоопухолевое действие и сведения о реализующих его механизмах

Как известно, алгоритм создания синтетических аналогов перспективных противоопухолевых факторов природного происхождения на предварительном этапе включает построение модели, отражающей связь между структурой и возможными биологическими свойствами вещества. Такой подход используется и при формировании структуры соединений трополонового ряда, способных оказывать выраженное повреждающее влияние на злокачественные клетки [39]. В настоящее время разработан ряд методов синтеза трополонов, позволяющих получить широкий спектр соединений, проявляющих различные биологические свойства.

2.1. β - и α -замещенные трополоны

Как уже было отмечено, хинокитиол (β -туяплицин) имеет только семичленное кольцо. Была показана противоопухолевая активность некоторых его синтетических дериватов. Так, соединения, имеющие бензольное кольцо, связанное с атомом углерода семичленного кольца в β -положении, оказались весьма эффективными в отношении малигнизированных лимфобластов. В частности, была показана элиминация клеток Т-клеточного лейкоза Jurkat за счет избирательного ингибирующего действия рассматриваемых соединений на активность гистоновых деацетилаз (HDAC) [40].

В отличие от β -замещенных природных и синтетических трополонов, их α -замещенные аналоги изучены мало. Были синтезированы α -замещенные трополоны – 2-гидрокси-7 – (нафталин-2-ил) циклогепта-2,4,6-триен-1-он (α -нафтил трополон) и родственный ему α -бензодиоксилиновый аналог – и проведено исследование их антипролиферативных свойств [41]. Была показана способность указанных соединений в наномолярных концентрациях подавлять рост лимфоцитарных лейкозных клеток (но не здоровых клеток крови) путем дозозависимо индуцируемого апоптоза. При этом проапоптотические эффекты α -замещенных трополонов не проявлялись, если имела место предварительная обработка лейкозных клеток ингибитором каспаз. Таким образом,

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

№	Источник / Origin	Вещество / Agent	Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model	Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action
Колицин / Colchicine				
1	Lin Z.-Y., et al, 2016 [20]	Колицин / Colchicine	Линии клеток рака желудка человека AGS и NCI-N87 / Human gastric cancer cell lines AGS and NCI-N87	Связывание с белком тубулином → нарушение процессов формирования веретена деления → блокирование клеточного цикла на стадии метафазы / Binding to the protein tubulin → violation of the processes of formation of the division spindle → blocking of the cell cycle at the metaphase stage
2	Maldonado E.N., et al, 2010 [19]	Колицин / Colchicine	Линии клеток злокачественных опухолей печени, легких, головы и шеи человека: HepG2, A549, UMI-SCC-1 / Cell lines of malignant tumors taken of a human liver, lungs, head and neck: HepG2, A549, UMI-SCC-1	Ограничение митохондриального метаболизма в злокачественных клетках за счет ингибирования потенциал-зависимых анионных каналов митохондриальной мембраны / Restriction of mitochondrial metabolism in malignant cells due to inhibition of potential-dependent anion channels of the mitochondrial membrane
3	Kurek J., et al, 2019 [21]	Комплексы колицина с перхлоратами и йодидами / Colchicine com- plexes with perchlorates and iodides	Линии аденокарциномы яичника человека SKOV-3; линии клеток рака молочной железы MDA-MB-231 / Human ovarian adenocarcinoma lines SKOV-3; breast cancer cell lines MDA-MB-231	Реализация механизма биологического действия колицина (нарушение полимеризации тубулина, деформация цитоскелета, нарушение формирования веретена деления) зависит от диаметра катиона металла в комплексе колицин-тубулин / The implementation of the mechanism of biological action of colchicine (violation of tubulin polymerization, deformation of the cytoskeleton, violation of the formation of the fission spindle) depends on the diameter of the metal cation in the colchicine-tubulin complex
Хиноктиол / Quinocithiol				
4	Ido Y., et al, 1999 [30]	Хиноктиол / Quinocithiol	Клетки тератокарцинома мыши F9 / F9 mouse teratocarcinoma cells	Дозозависимый каспазо-3 – индуцированный апоптоз / Dose-dependent caspase-3-induced apoptosis
5	Liu S. et al, 2006 [33]	Хиноктиол / Quinocithiol	Линии клеток рака простаты человека LNCaP и PC-3 / Human prostate cancer cell lines LNCaP and PC-3	Подавление андроген-опосредованного роста клеток и андроген-стимулированного синтеза ДНК, значительное подавление экспрессии мРНК и белка андрогенового рецептора, ПСА, блок связывания синтетического андрогена с рецептором / Suppression of androgen-mediated cell growth and androgen-stimulated DNA synthesis, significant suppression of the expression of mRNA and protein of the androgen receptor, PSA, block of binding of synthetic androgen to the receptor
6	Lee Y.-S., et al, 2013 [25]	Хиноктиол / Quinocithiol	- Клеточные линии рака толстого к-ка человека HCT-116 и SW-620 / HCT-116 and SW620 human colon cancer cell lines - Подкожные ксенотрансплантаты на мышах BALB / c-nude / Subcutaneous xenografts on BALB / c-nude mice	- Остановка S-фазы клеточного цикла и каспазозависимый апоптоз, индуцируемые повышением экспрессии p21 (ингибитора Cdk): снижение экспрессии циклина A, циклина E и Cdk2 → остановка клеточного цикла; индукция расщепления каспаз-9 и -3 → апоптоз / Cell cycle S-phase arrest and caspase-dependent apoptosis induced by increased expression of p21 (Cdk inhibitor): decreased expression of cyclin A, cyclin E and Cdk2 → cell cycle arrest; induction of cleavage of caspases-9 and -3 → apoptosis - Специально механизм не исследован; отмечено снижение массы опухоли под влиянием хиноктиола в дозе 100 мг/кг / The mechanism has not been studied specifically; there was a decrease in tumor mass under the influence of quinocithiol at a dose of 100 mg/kg

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

№	Источник / Origin	Вещество / Agent	Опухолевый материал/модель / Tumor sample/model	Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action
7	Li L.-H., et al, 2014 [31]	Хиноктиол / Quinocithiol	- 6 клеточных линий аденокарциномы легких человека: A549, H1975 (устойчивая к gefitinibu), H1299, H3255, PC9 и PC9- IR (устойчивая к gefitinibu) / 6 human lung adenocarcinoma cell lines: A549, H1975 (resistant to gefitinib), H1299, H3255, PC9 and PC9-IR (resistant to gefitinib)	- Ингибирование пролиферации клеток с p53-независимой реакцией на повреждение ДНК, аутофагия, остановка клеточного цикла в S-фазе, старение клеток рака легкого, устойчивого к gefitinibu / Inhibition of cell proliferation with a p53-independent response to DNA damage, autophagy, cell cycle arrest in the S-phase, aging of gefitinib-resistant lung cancer cells - Повреждение ДНК и аутофагия (снижение объема опухоли, примерно, до 48 % от показателя в контроле, при использовании доз 2 мг/кг или 10 мг/кг внутривенно течение 2-3 недель) / DNA damage and autophagy (reduction of the tumor volume, approximately, to 48 % of the indicator in the control, when using doses of 2 mg/kg or 10 mg/kg intraperitoneal for 2-3 weeks)
8	Huang Ch.-H., et al, 2015 [35]	Хиноктиол / Quinocithiol	Клетки меланомы B16-F10, модуляция факторов инвазии опухоли – матриксных металлопротеиназ (MMPs), антиоксидантных ферментов <i>in vitro</i> / B16-F10 melanoma cells, modulation of tumor invasion factors-matrix metalloproteinases (MMPs), antioxidant enzymes <i>in vitro</i>	Подавление активности MMPs 9/2 и повышение активности ферментов каталазы и СОД / Suppression of the activity of MMPs 9/2 and increased activity of catalase and SOD enzymes
9	Tsao Y.-T., et al, 2016 [36]	Хиноктиол / Quinocithiol	Клетки мышинной меланомы B16F10, культивируемые <i>in vitro</i> / Mouse melanoma B16F10 cells cultured <i>in vitro</i>	Подавление биосинтеза меланина: ингибирование активности тирозиназы путем изменения активности сигнального пути AKT / mTOR / Suppression of melanin biosynthesis: inhibition of tyrosinase activity by changing the activity of the AKT / mTOR signaling pathway
10	Tu D.G., et al, 2016 [34]	Хиноктиол / Quinocithiol	Стволовые/прогениторные клетки рака молочной железы человека (маммосферы) / Human breast cancer stem/progenitor cells (mammospheres)	Дегградация рецептора EGFR / Degradation of the EGFR receptor
11	Chen S.-M., et al, 2017 [27]	Хиноктиол / Quinocithiol	- Стволовые / прогениторные клетки рака молочной железы человека (маммосферы) / Human breast cancer stem/progenitor cells (mammospheres) - Ксенотрансплантаты опухолей молочной железы человека у мышей NOD-SCID с ИГХ определением экспрессии BMI1 или ALDH1A1 с помощью поликлональных кроличьих антител / Xenografts of human breast tumors in NOD-SCID mice with IHC determination of BMI1 or ALDH1A1 expression using polyclonal rabbit antibodies	- Активация онкосупрессорной miR-494-3p → подавление экспрессии BMI1, белка, контролирующего активность регуляторов клеточного цикла; ингибирует самообновление стволовых опухолевых клеток / Activation of oncosuppressive miR- 494-3p → suppression of the expression of BMI 1, a protein that controls the activity of cell cycle regulators; inhibits the self-renewal of stem tumor cells - Снижение экспрессии BMI1 и ALDH1A1 / Decreased expression of BMI 1 and ALDH1A1 Хиноктиол может воздействовать на BCSC <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> за счет активации miR- 494-3p, ингибируя экспрессию BMI1 / Quinocithiol can affect BCSC <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> by activating miR-494-3p, inhibiting the expression of BMI1

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

№	Источник / Origin	Вещество / Agent	Опухолевый материал/модель / sample/model	Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action
12	Seo J., et al, 2017 [26]	Хиноктиол / Quinocithiol	Клетки линий рака толстой кишки, HCT-116 и SW480 / HCT-116 and SW480 human colon cancer cel	Апоптоз и остановка клеточного цикла; деметилирование ДНК путем ингибирования экспрессии DNMT1и UHRF1 / Apoptosis and cell cycle arrest; DNA demethylation by inhibiting the expression of DNMT1 and UHRF1
13	Zhang G., et al, 2019 [28]	Хиноктиол β-туяплицин / Quinocithiol β-tuayaplicin	- Клетки линии гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 / Hepatocellular carcinoma HepG2 cells - Подкожные ксенографты мышей BALB/c nude / Subcutaneous xenografts of BALB/c nude mice	- Аутофагия, опосредованная ROS, путем ингибирования сигнального пути Akt-mTOR; - Апоптоз, опосредованный митохондриально-зависимым путем; - Остановка S-фазы клеточного цикла, обусловленная повышенной экспрессией p21 и снижением экспрессии CDK7, Cyclin D1 и Cyclin A2 / - ROS-mediated autophagy by inhibiting the Akt-mTOR signaling pathway; - Apoptosis mediated by the mitochondrial-dependent pathway; - Stopping of the S-phase of the cell cycle due to increased expression of p21 and decreased expression of CDK7, Cyclin D1 and Cyclin A2 - Выраженное торможение роста (до 16% от объема опухоли в контроле), опосредованное активацией p38 / ERK MAPK и супрессией Akt / Significant inhibition of growth (up to 16% of the tumor volume in the control), mediated by activation of p38 / ERK MAPK and suppression of Akt
Другие производные трополонового ряда / Other derivatives of the tropolone row				
14	Yamato M., et al, 1992 [38]	Производные бистрололона / Bistropolone derivatives	Лейкоз мышей P388, <i>in vivo</i> / Leukemia of mice P388, <i>in vivo</i>	Ингибируют внутриклеточную рибонуклеотидредуктазу посредством хелатирования с двумя катионами железа в двух активных центрах фермента / Inhibition of the intracellular ribonucleotide reductase by chelation with two cations of the glands in the two active centers of the enzyme
15	Onopue S.N., et al, 2014 [40]	Синтетические туяплицины. имеющие бензольное кольцо, связанное с атомом углерода трополонового кольца в β-положении / Synthetic tuayaplycins. having a benzene ring bound to the carbon atom of the tropolone ring in the β-position	Клетки Т-клеточного лейкоза Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия) / Jurkat T-cell leukemia cells (T-lymphoblastic leukemia)	Избирательное воздействие на деацетилазы гистонов (HDAC): ингибирование активности HDAC → накопление ацетилированных белков (включая гистоны) → транскрипционная активность генов-супрессоров опухолей → дифференцировка и апоптоз малигнизированных лимфобластов. Механизм отличается от механизма действия вориностата / Selective effect on histone deacetylases (HDAC): inhibition of HDAC activity → accumulation of acetylated proteins (including histones) → transcriptional activity of tumor suppressor genes → differentiation and apoptosis of malignant lymphoblasts. The mechanism differs from the mechanism of action of vorinostat

Таблица 1. Сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда
Table 1. Information about the mechanisms of antitumor action of some tropolone compounds

№	Источник / Origin	Вещество / Agent	Опухолевый материал/модель / sample/model	Механизмы противоопухолевого действия / Mechanisms of antitumor action
16	Li, et al, 2016 [41]	α-замещенные трополоны / α-substituted tropolones	Лимфоцитарные лейкозные клетки / Lymphocytic leukemic cells	Каспазозависимый апоптоз / Caspase-dependent apoptosis
17	Haney S.L., et al, 2017 [42]	α-замещенные трополоны / α-substituted tropolones	3 линии клеток множественной миеломы / 3 multiple myeloma cell lines	Способствуют апоптозу через различные механизмы: 1) каспазозависимый апоптоз; 2) апоптоз, связанный со стрессом эндоплазматического ретикулума и откликом на неструктурированные белки (реакцией на несвернутые белки) / Promote apoptosis through various mechanisms: 1) caspase-dependent apoptosis; 2) apoptosis associated with stress of the endoplasmic reticulum and the response of unstructured proteins (reaction to non-folded proteins)
18	Gusakov E.A., et al, 2021 [45]	Производные 2-хинолил-1,3- трополона / Derivatives of 2-quinolyl-1,3- tropolone	Линии рака яичников OVCAR-8 и рака толстой кишки HCT 116 / Ovarian cancer OVCAR-8 and colon cancer HCT 116 lines	Индукция апоптоза и изменение активности сигнального пути ERK / Induction of apoptosis and changes in the activity of the ERK signaling pathway

α -замещенные трополоны способны активировать каспазозависимый апоптоз лейкозных лимфоцитов.

Далее было высказано предположение об эффективности α -замещенных трополонов в отношении множественной миеломы. И была показана способность одного из синтезированных аналогов (МО-ОН-Nar), отличавшегося низкой токсичностью (IC50 1–11 мкМ/л), вызывать апоптоз в клеточной культуре множественной миеломы в зависимости от его концентрации [42]. При этом была отмечена индукция каспазозависимого апоптоза, а также получены результаты, указывающие на способность исследованного соединения вызывать апоптоз, обусловленный активизацией и других сигнальных путей. В частности, МО-ОН-Nar увеличивал экспрессию маркеров, связанных со стрессом эндоплазматического ретикула и реакцией на несвернутые белки. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения α -замещенных трополонов в качестве противомиеломных агентов.

2.2. Эффекты производных 2-хинолил-1,3-трополона

Представлял интерес вопрос о противоопухолевом потенциале мало изученных соединений, относящихся к 1,3-трополоновым системам, известными природными представителями которых являются биологически активные стипитатовая и пуберуловая кислоты [43]. Были разработаны методы синтеза и показано цитотоксическое влияние на линии малигнизированных клеток молочной железы, легких и печени [бензо[b][1,4]оксазепино [7,6,5-де]хинолин-2-ил]-1,3-трополонов [44]. На следующем этапе были проведены синтез и развернутое тестирование целой серии новых производных 2-хинолил-1,3-трополона в отношении их влияния на малигнизированные клетки шести линий рака яичников, толстой кишки, легких и поджелудочной железы [45]. Были выделены производные с наиболее значительной противоопухолевой активностью, выраженность которой варьировала в зависимости от тестируемой клеточной линии. Была показана связь механизмов цитотоксического действия исследованных соединений с индукцией апоптоза и изменени-

ем активности сигнального пути ERK в клетках рака яичников и толстой кишки. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности гетероциклических 2-хинолил-1,3-трополонов для разработки новых эффективных противоопухолевых средств.

В таблице 1 представлены сведения о механизмах противоопухолевого действия некоторых соединений трополонового ряда, которые обсуждались в данной работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся в современной литературе сведений о механизмах противоопухолевого действия природных и синтетических соединений трополонового ряда (в первую очередь, хиноктиола как наиболее изученного фактора), демонстрирующих разнообразные виды биологической активности, приводит нас к заключению о многообразии путей влияния веществ рассматриваемой группы на состояние малигнизированных клеток. По нашему мнению, данное обстоятельство отражает универсальный принцип биологической регуляции, согласно которому в зависимости от условий и состояния биологической системы аналогичный результат может достигаться различными путями [46]. В то же время эффективное использование алкалоидов трополонового ряда в противоопухолевом лечении требует понимания значения и условий реализации каждого из этих путей влияния на злокачественные опухоли, тем более, что процессы, лежащие в основе эффектов этих соединений при их использовании *in vivo* изучены в гораздо меньшей степени, чем механизмы их влияния на клеточные культуры. Несомненная перспективность рассматриваемых факторов обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований с использованием адекватных животных моделей. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает изучение зависимости противоопухолевой эффективности трополонов от дозы и режима их применения, которые могут активизировать различные механизмы их влияния на злокачественные опухоли.

Участие авторов:

Жукова Г.В. – концепция статьи, поиск и анализ источников литературы, написание текста.

Лукбанова Е.А. – поиск и анализ литературы.

Протасова Т.П. – поиск и анализ литературы, написание отдельных фрагментов статьи.

Заикина Е.В. – поиск литературы, техническое редактирование.

Киблицкая А.А. – поиск литературы.

Authors contribution:

Zhukova G.V. – the concept of the article, search and analysis of literature sources, writing the text.

Lukbanova E.A. – looking for literature and analyzing it.

Protasova T.P. – looking for literature and analyzing it, writing individual fragments of the article.

Zaikina E.V. – looking for literature, technical editing.

Kiblicskaya A.A. – looking for literature.

Список литературы

1. Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 22;20(4):957. <https://doi.org/10.3390/ijms20040957>
2. Damia G, Broggin M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 20;11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>
3. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Maron G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol*. 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
4. Кит О.И., Шихлярова А.И., Жукова Г.В., Марьяновская Г.Ю., Барсукова Л.П., Коробейникова Е.П. и др. Теоретические и прикладные аспекты активационной терапии. *Cardiometry*. 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
5. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
6. Lloyd D. Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic Compounds. Elsevier. Amsterdam-London-New-York. 1966, 220 p.
7. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
8. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
9. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem*. 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
10. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp*. 2015 Mar 1;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
11. Tkachev VV, Sayapin YuA, Tupaeva IO, Gusakov EA, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone. *J Struct Chem*. 2018 Jan 1;59(1):197–200. <https://doi.org/10.1134/S0022476618010316>
12. Zhao J. Plant tropenoids: chemistry, biological activity, and biosynthesis. *Curr Med Chem*. 2007;14(24):2597–2621. <https://doi.org/10.2174/092986707782023253>
13. Shih Y-H, Chang K-W, Hsia S-M, Yu C-C, Fuh L-J, Chi T-Y, et al. *In vitro* antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines. *Microbiol Res*. 2013 Jun 12;168(5):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.007>
14. Elagawany M, Hegazy L, Cao F, Donlin MJ, Rath N, Tavis J, et al. Identification of 4-isopropyl-thiotropolone as a novel anti-microbial: regioselective synthesis, NMR characterization, and biological evaluation. *RSC Adv*. 2018 Aug 20;8(52):29967–29975. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
15. Çankaya N, Bulduk İ, Çolak AM. Extraction, development and validation of HPLC-UV method for rapid and sensitive determination of colchicine from *Colchicum autumnale* L. Bulbs. *Saudi J Biol Sci*. 2019 Feb;26(2):345–351. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.10.003>
16. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev*. 2008 Jan;28(1):155–183. <https://doi.org/10.1002/med.20097>
17. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect Disord Drug Targets*. 2018;18(2):105–121. <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
18. Бурбаева Г.Ш., Андросова Л.В., Савушкина О.К. Связывание колхицина с тубулином в структурах головного мозга в норме и при шизофрении. *Нейрохимия*. 2020;37(2):183–187. <https://doi.org/10.31857/S1027813320010069>
19. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res*. 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
20. Lin Z-Y, Kuo C-H, Wu D-C, Chuang W-L. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Feb;32(2):68–73. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.12.006>
21. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des*. 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
22. Florian S, Mitchison TJ. Anti-Microtubule Drugs. *Methods Mol Biol*. 2016;1413:403–421. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_25
23. Matsumura E, Morita Y, Date T, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, et al. Cytotoxicity of the hinokitiol-related compounds, gamma-thujaplicin and beta-dolabrin. *Biol Pharm Bull*. 2001 Mar;24(3):299–302. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.299>
24. Максимов А.Ю., Лукбанова Е.А., Саяпин Ю.А., Гусаков Е.А., Гончарова А.С., Лысенко И.Б. и др. Противоопухолевая активность алкалоидов тропонового ряда *in vitro* и *in vivo*. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2):169. <https://doi.org/10.17513/spno.29722>
25. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod*. 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
26. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induc-

es DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14.

<https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>

27. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BMI1 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>

28. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>

29. Morita Y, Matsumura E, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, Sakagami Y, et al. Biological activity of 4-acetyltropolone, the minor component of *Thujopsis dolabrata* Sieb. et Zucc. *hondai Mak. Biol Pharm Bull.* 2002 Aug;25(8):981–985.

<https://doi.org/10.1248/bpb.25.981>

30. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>

31. 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.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>

32. Zhang L, Peng Y, Uray IP, Shen J, Wang L, Peng X, et al. Natural product β -thujaplicin inhibits homologous recombination repair and sensitizes cancer cells to radiation therapy. *DNA Repair (Amst).* 2017 Dec;60:89–101.

<https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>

33. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>

34. Tu D-G, Yu Y, Lee C-H, Kuo Y-L, Lu Y-C, Tu C-W, et al. Hinokitiol inhibits vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells through proteasome-mediated degradation of epidermal growth factor receptor. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2934–2940. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4300>

35. Huang C-H, Jayakumar T, Chang C-C, Fong T-H, Lu S-H, Thomas PA, et al. Hinokitiol Exerts Anticancer Activity through Downregulation of MMPs 9/2 and Enhancement of Catalase and SOD Enzymes: *In Vivo* Augmentation of Lung Histoarchitecture. *Molecules.* 2015 Sep 25;20(10):17720–17734.

<https://doi.org/10.3390/molecules201017720>

36. Tsao Y-T, Huang Y-F, Kuo C-Y, Lin Y-C, Chiang W-C, Wang W-K, et al. Hinokitiol Inhibits Melanogenesis via AKT/mTOR Signaling in B16F10 Mouse Melanoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 18;17(2):248. <https://doi.org/10.3390/ijms17020248>

37. Ahn J-H, Woo J-H, Rho J-R, Choi J-H. Anticancer Activity of Gukulenin A Isolated from the Marine Sponge *Phorbos gukhu-lensis* *In Vitro* and *In Vivo*. *Mar Drugs.* 2019 Feb 21;17(2):126. <https://doi.org/10.3390/md17020126>

38. Yamato M, Ando J, Sakaki K, Hashigaki K, Wataya Y, Tsukagoshi S, et al. Synthesis and antitumor activity of tropolone derivatives. 7. Bistropolones containing connecting methylene chains. *J Med Chem.* 1992 Jan 24;35(2):267–273.

<https://doi.org/10.1021/jm00080a010>

39. Ishihara M, Wakabayashi H, Motohashi N, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of newly synthesized tropolones determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5). *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):129–133.

40. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>

41. Li J, Falcone ER, Holstein SA, Anderson AC, Wright DL, Wiemer AJ. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):438–448.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>

42. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76085–76098.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>

43. Iwatsuki M, Takada S, Mori M, Ishiyama A, Namatame M, Nishihara-Tsukashima A, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of puberulic acid and its new analogs, viticolins A-C, produced by *Penicillium* sp. FKI-4410. *J Antibiot (Tokyo).* 2011 Feb;64(2):183–188. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.124>

44. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>

45. 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>

46. Thieffry D. Dynamical roles of biological regulatory circuits. *Brief Bioinform.* 2007 Jul;8(4):220–225.

<https://doi.org/10.1093/bib/bbm028>

References

1. Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 22;20(4):957. <https://doi.org/10.3390/ijms20040957>

2. Damia G, Broggin M. Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of DNA Repair. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 20;11(1):119. <https://doi.org/10.3390/cancers11010119>

3. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
4. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Korobeinikova EP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry.* 2015;7:22–29. (In Russian). <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
5. Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):36–45. (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>
6. Lloyd D. Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic Compounds. Elsevier. Amsterdam-London-New-York. 1966, 220 p.
7. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
8. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
9. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
10. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015 Mar 1;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
11. Tkachev VV, Sayapin YuA, Tupaeva IO, Gusakov EA, Shilov GV, Aldoshin SM, et al. Structure of 2-(benzoxazole-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-4-nitro-1,3-tropolone. *J Struct Chem.* 2018 Jan 1;59(1):197–200. <https://doi.org/10.1134/S0022476618010316>
12. Zhao J. Plant troponoids: chemistry, biological activity, and biosynthesis. *Curr Med Chem.* 2007;14(24):2597–2621. <https://doi.org/10.2174/092986707782023253>
13. Shih Y-H, Chang K-W, Hsia S-M, Yu C-C, Fuh L-J, Chi T-Y, et al. *In vitro* antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines. *Microbiol Res.* 2013 Jun 12;168(5):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.12.007>
14. Elagawany M, Hegazy L, Cao F, Donlin MJ, Rath N, Tavis J, et al. Identification of 4-isopropyl-thiotropolone as a novel anti-microbial: regioselective synthesis, NMR characterization, and biological evaluation. *RSC Adv.* 2018 Aug 20;8(52):29967–29975. <https://doi.org/10.1126/science.2475911>
15. Çankaya N, Bulduk İ, Çolak AM. Extraction, development and validation of HPLC-UV method for rapid and sensitive determination of colchicine from *Colchicum autumnale* L. Bulbs. *Saudi J Biol Sci.* 2019 Feb;26(2):345–351. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.10.003>
16. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev.* 2008 Jan;28(1):155–183. <https://doi.org/10.1002/med.20097>
17. Alkadi H, Khubeiz MJ, Jbeily R. Colchicine: A Review on Chemical Structure and Clinical Usage. *Infect Disord Drug Targets.* 2018;18(2):105–121. <https://doi.org/10.2174/1871526517666171017114901>
18. Burbaeva GSh, Androsova LV, Savushkina OK. Binding of colchicine to tubulin in the brain structures in normal conditions and in schizophrenia. *Neurochemical Journal.* 2020;37(2):183–187. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S1027813320010069>
19. Maldonado EN, Patnaik J, Mullins MR, Lemasters JJ. Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells. *Cancer Res.* 2010 Dec 15;70(24):10192–10201. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2429>
20. Lin Z-Y, Kuo C-H, Wu D-C, Chuang W-L. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Feb;32(2):68–73. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.12.006>
21. Kurek J, Kwaśniewska-Sip P, Myszkowski K, Cofta G, Barczyński P, Murias M, et al. Antifungal, anticancer, and docking studies of colchicine complexes with monovalent metal cation salts. *Chem Biol Drug Des.* 2019 Sep;94(5):1930–1943. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13583>
22. Florian S, Mitchison TJ. Anti-Microtubule Drugs. *Methods Mol Biol.* 2016;1413:403–421. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_25
23. Matsumura E, Morita Y, Date T, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, et al. Cytotoxicity of the hinokitiol-related compounds, gamma-thujaplicin and beta-dolabrin. *Biol Pharm Bull.* 2001 Mar;24(3):299–302. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.299>
24. Maksimov AY, Lukbanova EA, Sayapin YA, Gusakov EA, Goncharova AS, Lysenko IB, et al. Anticancer activity of tropolone alkaloids *in vitro* and *in vivo*. *Modern problems of science and education.* 2020;(2)169. (In Russian).
25. Lee Y-S, Choi K-M, Kim W, Jeon Y-S, Lee Y-M, Hong J-T, et al. Hinokitiol inhibits cell growth through induction of S-phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in a mouse xenograft experiment. *J Nat Prod.* 2013 Dec 27;76(12):2195–2202. <https://doi.org/10.1021/np4005135>
26. Seo JS, Choi YH, Moon JW, Kim HS, Park S-H. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2017 Feb 27;18(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12860-017-0130-3>
27. Chen S-M, Wang B-Y, Lee C-H, Lee H-T, Li J-J, Hong G-C, et al. Hinokitiol up-regulates miR-494-3p to suppress BM11 expression and inhibits self-renewal of breast cancer stem/progenitor cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76057–76068. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18648>
28. Zhang G, He J, Ye X, Zhu J, Hu X, Shen M, et al. β -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling

- in human hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2019 Mar 15;10(4):255. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1492-6>
29. Morita Y, Matsumura E, Tsujibo H, Yasuda M, Okabe T, Sakagami Y, et al. Biological activity of 4-acetyltropolone, the minor component of *Thujopsis dolabrata* Sieb. et Zucc. *hondai Mak. Biol Pharm Bull.* 2002 Aug;25(8):981–985. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.981>
30. Ido Y, Muto N, Inada A, Kohroki J, Mano M, Odani T, et al. Induction of apoptosis by hinokitiol, a potent iron chelator, in teratocarcinoma F9 cells is mediated through the activation of caspase-3. *Cell Prolif.* 1999 Feb;32(1):63–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.1999.3210063.x>
31. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104203>
32. Zhang L, Peng Y, Uray IP, Shen J, Wang L, Peng X, et al. Natural product β -thujaplicin inhibits homologous recombination repair and sensitizes cancer cells to radiation therapy. *DNA Repair (Amst).* 2017 Dec;60:89–101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.009>
33. Liu S, Yamauchi H. Hinokitiol, a metal chelator derived from natural plants, suppresses cell growth and disrupts androgen receptor signaling in prostate carcinoma cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 8;351(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.166>
34. Tu D-G, Yu Y, Lee C-H, Kuo Y-L, Lu Y-C, Tu C-W, et al. Hinokitiol inhibits vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells through proteasome-mediated degradation of epidermal growth factor receptor. *Oncol Lett.* 2016 Apr;11(4):2934–2940. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4300>
35. Huang C-H, Jayakumar T, Chang C-C, Fong T-H, Lu S-H, Thomas PA, et al. Hinokitiol Exerts Anticancer Activity through Downregulation of MMPs 9/2 and Enhancement of Catalase and SOD Enzymes: *In Vivo* Augmentation of Lung Histoarchitecture. *Molecules.* 2015 Sep 25;20(10):17720–17734. <https://doi.org/10.3390/molecules201017720>
36. Tsao Y-T, Huang Y-F, Kuo C-Y, Lin Y-C, Chiang W-C, Wang W-K, et al. Hinokitiol Inhibits Melanogenesis via AKT/mTOR Signaling in B16F10 Mouse Melanoma Cells. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 18;17(2):248. <https://doi.org/10.3390/ijms17020248>
37. Ahn J-H, Woo J-H, Rho J-R, Choi J-H. Anticancer Activity of Gukulenin A Isolated from the Marine Sponge *Phorbas gukulentensis* *In Vitro* and *In Vivo*. *Mar Drugs.* 2019 Feb 21;17(2):126. <https://doi.org/10.3390/md17020126>
38. Yamato M, Ando J, Sakaki K, Hashigaki K, Wataya Y, Tsukagoshi S, et al. Synthesis and antitumor activity of tropolone derivatives. 7. Bistropolones containing connecting methylene chains. *J Med Chem.* 1992 Jan 24;35(2):267–273. <https://doi.org/10.1021/jm00080a010>
39. Ishihara M, Wakabayashi H, Motohashi N, Sakagami H. Quantitative structure-cytotoxicity relationship of newly synthesized tropolones determined by a semiempirical molecular-orbital method (PM5). *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):129–133.
40. Ononye SN, Vanheyst MD, Giardina C, Wright DL, Anderson AC. Studies on the antiproliferative effects of tropolone derivatives in Jurkat T-lymphocyte cells. *Bioorg Med Chem.* 2014 Apr 1;22(7):2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.018>
41. Li J, Falcone ER, Holstein SA, Anderson AC, Wright DL, Wiemer AJ. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis. *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.020>
42. Haney SL, Allen C, Varney ML, Dykstra KM, Falcone ER, Colligan SH, et al. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells. *Oncotarget.* 2017 Sep 29;8(44):76085–76098. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18543>
43. Iwatsuki M, Takada S, Mori M, Ishiyama A, Namatame M, Nishihara-Tsukashima A, et al. *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of puberulic acid and its new analogs, viticolins A-C, produced by *Penicillium* sp. FKI-4410. *J Antibiot (Tokyo).* 2011 Feb;64(2):183–188. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.124>
44. Bang DN, Sayapin YA, Lam H, Duc ND, Komissarov VN. Synthesis and cytotoxic activity of [benzo[b][1,4]oxazepino[7,6,5-de]quinolin-2-yl]-1,3-tropolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2015;51(3):291–294. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1697-2>
45. 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>
46. Thieffry D. Dynamical roles of biological regulatory circuits. *Brief Bioinform.* 2007 Jul;8(4):220–225. <https://doi.org/10.1093/bib/bbm028>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна* – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3581, AuthorID: 760427, Scopus Author ID: 57201681385

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Киблицкая Александра Андреевна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>

Information about authors:

Galina V. Zhukova* – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Researcher ID: Y-4243-2016, Scopus Author ID: 7005456284

Ekaterina A. Lukbanova – researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>, SPIN: 4078-4200, AuthorID: 837861, Scopus Author ID: 57215860146

Tatyana P. Protasova – Cand. Sci. (Biol.), researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3581, AuthorID: 760427, Scopus Author ID: 57201681385

Ekaterina V. Zaikina – junior researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258

Aleksandra A. Kiblitiskaya – researcher at the testing laboratory center National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>