

тивность разработанного способа лечения. В связи с этим данный способ имеет перспективы применения в клинической пародонтологии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Авдудев И.С. Терапевтические аспекты заболевания органов желудочно-кишечного тракта и анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения // Вестник «Биомедицина и Социология». 2022. Т.73. С.80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.

Avduev I.S. Therapeutic aspects of diseases of the gastrointestinal tract and analysis of the range of medicines used for the treatment and prevention of diseases of the digestive system // Bulletin of Biomedicine and Sociology. 2022.73. P.80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.

2. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) / Ж.В. Вечеркина, Н.В. Чиркова, Н.А. Шалимова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т.27. №.3. С.11-19.

Analysis of the etiopathogenesis of dysbiosis in dentistry (literature review) / Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Shalimova N.A. [et al.] // Bulletin

of new medical technologies. 2020. Vol. 27. No.3. P.11-19.

3. Булгакова А.И., Солдатова Е.С., Кувардина Ю.О. / Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита // Пародонтология. 2023. Т.28. №.4. С.431-436. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-840>.

Bulgakova A.I., Soldatova E.S., Kuvardina Yu.O. / Optimization of chronic periodontitis comprehensive treatment // Parodontologiya. 2023.28. No.4. P.431-436. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-840>.

4. Зыкова А.С., Оправин А.С., Соловьев А.Г. Пародонтит как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор // Пародонтология. 2024. Т.29. №1. С.25-33. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-806>.

Zykova A.S., Opravin A.S., Soloviev A.G. / Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease development: systematic review // Parodontologiya. 2024. No.29. P.25-33. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-806>.

5. Иорданишвили А.К., Гук В.А., Головки А.А. / Комплексное лечение пародонтита: реакция пациента на проводимую терапию // Пародонтология. 2020. Т.25. №2. С.97-100. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.

Iordanishvili A.K., Guk V.A., Golovko A.A. / Complex treatment of periodontitis: patient's reaction to the therapy // Parodontologiya. 2020. Vol.25. No.2. P.97-100. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.

6. Микробиологический пейзаж пародонтального кармана при воспалительных заболеваниях в тканях пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2021. № 4. С. 332-338.

Microbiological landscape of the periodontal pocket in inflammatory diseases in periodontal tissues / Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. [et al.] // Bulletin of RUDN University. Series: Medicine. 2021. No. 4. P. 332-338.

7. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением комбинации бактериофага и пробиотического препарата / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин [и др.]. // Пародонтология. 2024.29. №.1. С.92-101. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-821>

The efficacy of bacteriophage/probiotic combination therapy in periodontal treatment / Galieva A.S., Davidovich N.V., Opravin A.S. [et al.] // Parodontologiya. 2024.29. No.1. P.92-101. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-821>.

8. Cross-sectional study on the association of periodontitis with arterial hypertension in the Hamburg City Health Study / Könnecke H, Schabel RB, Walther C, [et al.] European Journal of Medical Research. 2022.27(1). P.181.

9. The Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Patients with Combined Refractory Arterial Hypertension and Stage III, Grade B Periodontitis: A Preliminary Prospective Clinical study / Rodrigues JVS, Cláudio M.M, Franciscon JPS [et al.] Journal of Clinical Medicine. 2023.12(13).P.4277.

Н.С. Кузнецова, И.В. Головинов, А.С. Гончарова,  
А.В. Галина, С.В. Гурова, Д.В. Ходакова, А.А. Шульга,  
Э.Е. Росторгуев, Е.А. Гусаков

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2-(1,1-ДИМЕТИЛ-1Н-БЕНЗО[Е]ИНДОЛИН-2-ИЛ)-5,6,7-ТРИХЛОР-1,3-ТРОПОЛОНА В КОМБИНАЦИИ С ТЕМОЗОЛОМИДОМ НА МОДЕЛИ ГЛИБЛАСТОМЫ U87 IN VIVO

Была проведена оценка противоопухолевой активности 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в комбинации с темозоломидом (TMZ) на подкожных ксенографтах клеток глиобластомы U87 у мышей линии Balb/c Nude. Результаты показали, что комбинированная терапия снижает объем и относительную массу опухоли более эффективно, чем монотерапия TMZ, с показателем торможения роста опухоли (ТРО) 70,27% против 66,72% соответственно. Гистологический анализ подтвердил выраженные дистрофические изменения клеток при комбинированной терапии. Эти данные свидетельствуют о возможном синергическом взаимодействии трополона и темозоломида, что может улучшить прогноз лечения глиобластомы.

**Ключевые слова:** глиобластома, клеточная линия U87, трополон, темозоломид, иммунодефицитные мыши, противоопухолевая активность, химиотерапия

This study is aimed to evaluate the antitumor efficacy of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in combination with temozolomide (TMZ) in subcutaneous xenografts of U87 glioblastoma cells in Balb/c Nude mouse line. The findings revealed that combination therapy resulted in a greater reduction in tumor volume and relative tumor mass compared to TMZ monotherapy, with TGI rates of 70.27% versus 66.72%, respectively. Histological analysis confirmed marked cellular dystrophic changes in tumors subjected to combination therapy.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.13

УДК 616-006.484.04-092.9

НМИЦ онкологии Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63: **КУЗНЕЦОВА Наталья Сергеевна** – врач-онколог, [kuznet.nat@gmail.com](mailto:kuznet.nat@gmail.com), **ГОЛОВИНОВ Игорь Викторович** – м.н.с., [ivgolovinov@yandex.ru](mailto:ivgolovinov@yandex.ru), ответственный за переписку, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательн. лаб. центром, [fateyeva\\_a\\_s@list.ru](mailto:fateyeva_a_s@list.ru), **ГАЛИНА Анастасия Владимировна** – м.н.с., [volkovaav58@mail.ru](mailto:volkovaav58@mail.ru), **ГУРОВА Софья Валерьевна** – м.н.с., [gurova.sophie@gmail.com](mailto:gurova.sophie@gmail.com), **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с., [khodakovadv@yandex.ru](mailto:khodakovadv@yandex.ru), **ШУЛЬГА Анна Александровна** – м.н.с., [slip.anka96@mail.ru](mailto:slip.anka96@mail.ru), **РОСТОРГУЕВ Эдуард Евгеньевич** – д.м.н., зав. отд., [ed.rost@mail.ru](mailto:ed.rost@mail.ru); **ГУСАКОВ Евгений Александрович** – к.х.н., н.с., НИИ ФОХ, Южный федеральн. ун-т, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б.Садовая, 105/42, [gusakovevgeniy@mail.ru](mailto:gusakovevgeniy@mail.ru)

These results suggest a potential synergistic interaction between tropolone and temozolomide, which may enhance the efficacy of glioblastoma treatment.

**Keywords:** glioblastoma, U87 cell line, tropolone, temozolomide, immunodeficient mice, antitumor activity, chemotherapy.

**Для цитирования:** Кузнецова Н.С., Головинов И.В., Гончарова А.С., Галина А.В., Гурова С.В., Ходакова Д.В., Шульга А.А., Росторгуев Э.Е., Гусаков Е.А. Исследование комбинированного противоопухолевого действия 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона и темозоломида на модели глиобластомы U87 in vivo. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 55-59. <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2025.89.13>

**Введение.** Глиобластома является самой агрессивной и летальной формой первичной опухоли головного мозга. Она характеризуется быстрым ростом, диффузной инфильтрацией и устойчивостью к традиционным методам лечения. Несмотря на прогресс в хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, прогноз для пациентов остается неблагоприятным, а медиана выживаемости составляет всего 14,6 мес. [15]. Темозоломид (TMZ) – это стандартный алкилирующий препарат для лечения глиобластомы, однако его эффективность снижена из-за резистентности и побочных эффектов, что требует разработки новых терапевтических подходов [15].

В ряде исследований изучаются комбинированные стратегии с различными соединениями для усиления действия TMZ, включая ингибиторы гистондеацетилаз (HDACs) и сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, а также природные соединения, такие как куркумин и ресвератрол. Эти подходы показывают синергизм с TMZ, усиливая его проапоптотическое действие и повышая чувствительность опухолевых клеток [9].

Особое внимание привлекают трополоны — низкомолекулярные соединения с уникальной структурой, обладающие выраженными противоопухолевыми свойствами. Они ингибируют ключевые ферменты, такие как MMP и HDAC, и способны индуцировать апоптоз, ингибировать ангиогенез и регулировать уровни активных форм кислорода в опухолевых клетках. Некоторые производные трополонов демонстрируют антипролиферативное и проапоптотическое действие, что делает их перспективными для терапии глиобластомы в комбинации с TMZ [2, 4–6].

**Цель исследования** – оценить противоопухолевую активность 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в комбинации с темозоломидом в отношении подкожных ксенографтов культуры клеток глиобластомы U87 на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude.

**Материалы и методы исследования.** Для эксперимента использовали 18 самок мышей линии Balb/c Nude, содержащихся в среде, свободной от патогенов, с неограниченным доступом к пище и воде. Мышей во всех исследуемых группах взвешивали в начале и в конце эксперимента. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г), и были одобрены биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Клеточная линия глиобластомы человека U87 культивировалась в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина-стрептомицина при 37°C в увлажненной атмосфере с содержанием 5% CO<sub>2</sub>. Клетки U87 (5 × 10<sup>6</sup>) вводили подкожно в правый бок каждой мыши в смеси бессывороточной среды DMEM и Matrigel Matrix.

Исследуемое производное трополонового ряда, 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO-122(2)), синтезированное в НИИФОР ЮФУ, вводилось перорально 3 раза в неделю в течение 3 нед. [5]. Темозоломид растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили интраперитонеально ежедневно в течение 3 нед. Препараты вводились независимо от приема пищи и воды.

После достижения опухолями среднего объема ~100 мм<sup>3</sup> мышей распределяли на три группы (n = 6), при этом средний объем подкожных ксенографтов между группами не отличался более чем на 10%: группа 1 – TMZ (20 мг/кг), группа 2 – комбинация TMZ и трополона (по 20 мг/кг каждого), группа 3 – контроль.

Рост опухолей измеряли каждые три дня, начиная с первого введения препаратов. Объем опухолей рассчитывали по формуле:

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

где V – объем опухоли (мм<sup>3</sup>), L и W – длина и ширина опухоли (мм).

Для оценки противоопухолевой активности использовали показатель торможения роста опухоли (ТРО%):

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

где V<sub>k</sub> и V<sub>o</sub> – средний объем опухоли (мм<sup>3</sup>) в контрольной и опытных группах соответственно.

Эксперимент длился 25 дней. Процедуру эвтаназии проводили путем декапитации, после чего производили извлечение опухолевого материала. Опухоли взвешивали для расчета относительной массы по формуле:

$$m_{\text{отн}} (\%) = (m_o / m_t) \times 100,$$

где m<sub>o</sub> – масса опухоли (г), m<sub>t</sub> – масса тела животного (г).

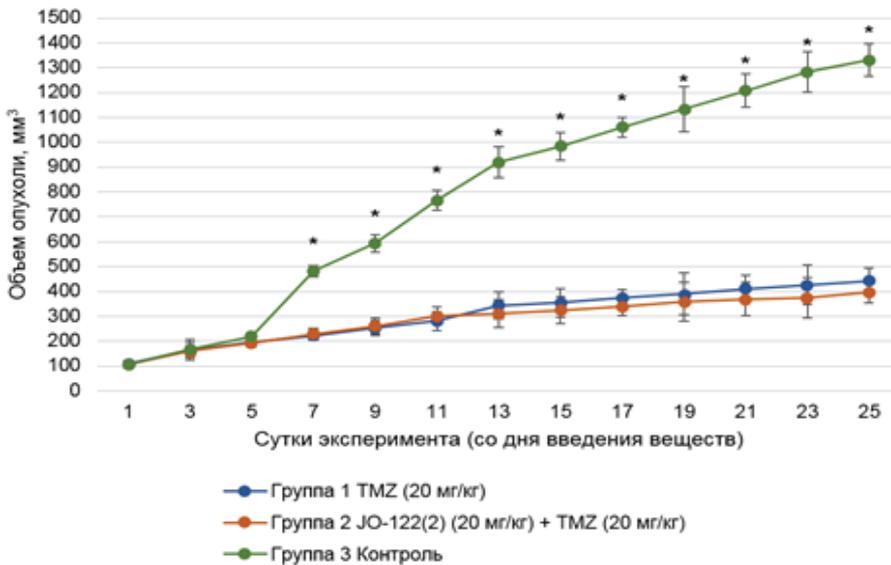
Для гистологического анализа полученный опухолевый материал окрашивали гематоксилином и эозином.

Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (SEM). Статистический анализ данных проводился в программе Statistica 10. Сравнения между группами выполняли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значение p < 0,05 считалось статистически значимым.

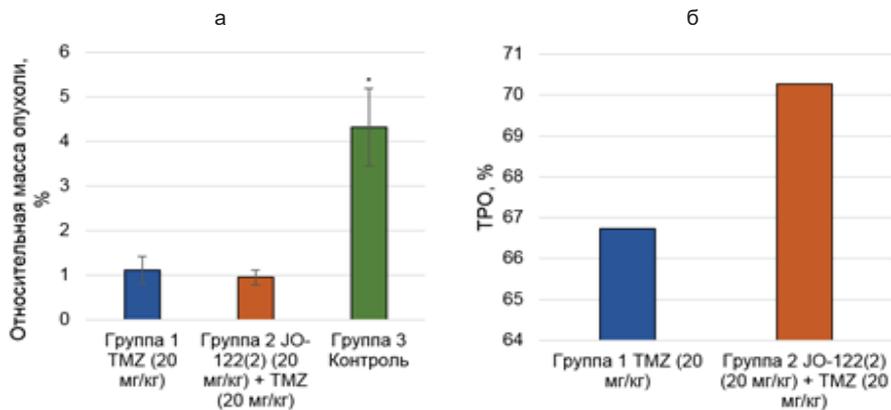
**Результаты и обсуждение.** В ходе эксперимента было оценено влияние введения темозоломида и его комбинации с исследуемым трополоном на рост опухолей глиобластомы. Результаты показали значительное влияние на опухолевый рост по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

На 7-й день эксперимента было отмечено статистически значимое снижение объема опухоли в опытных группах по сравнению с контрольной. К концу 25-дневного периода введения препаратов средний объем опухоли во 2-й группе, получавшей комбинацию трополона и TMZ, составил 395,80±41,98 мм<sup>3</sup>. Это значение оказалось ниже, чем в 1-й группе, монотерапии TMZ (443,02±52,16 мм<sup>3</sup>), и контрольной 3-й группе (1331,43±65,65 мм<sup>3</sup>).

В группе монотерапии TMZ наблюдалось замедление роста опухоли по сравнению с контролем, что подтверж-



**Рис. 1.** Средние объемы опухолевых узлов у мышей Balb/c Nude в динамике. В рис.1-2 \* статистически значимые отличия от 1-й и 2-й групп ( $p < 0,05$ )



**Рис. 2.** Показатели относительной массы опухоли (а) и торможения роста опухоли (ТРО) (б) в экспериментальных и контрольной группах

дает противоопухолевую активность препарата. При комбинированной терапии был отмечен более выраженный эффект, что предполагает синергический или аддитивный механизм. При этом статистически значимых различий между группами монотерапии и комбинации не выявлено, что указывает на схожую эффективность подходов.

Терапия TMZ в дозе 20 мг/кг существенно снизила относительную массу опухоли в сравнении с контрольной группой (рис. 2). В группе 1 относительная масса опухоли составила  $1,12 \pm 0,30\%$ , а показатель ТРО достиг  $66,72\%$ , что свидетельствует о выраженном противоопухолевом эффекте препарата. На рис. 3 представлены опухолевые узлы мышей из экспериментальных и контрольной групп, что позволяет визуально оценить размеры образцов.

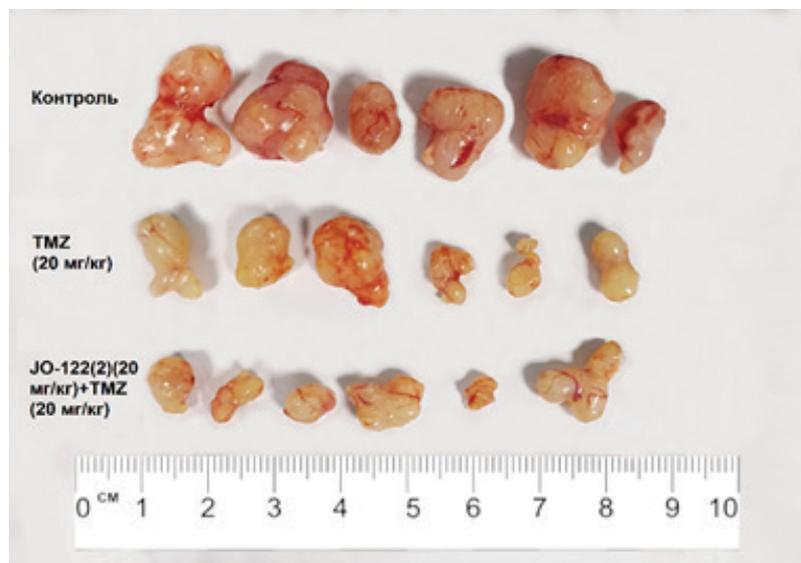
В группе комбинированной терапии относительная масса опухоли снизилась до  $0,95 \pm 0,17\%$ , а ТРО составил  $70,27\%$ . Это подтверждает более выраженный эффект комбинированной терапии, возможно, за счет синергического эффекта темозоломида взаимодействия трополона и TMZ.

После окончания терапии опухолевые узлы были подвергнуты гистологическому анализу (рис. 4).

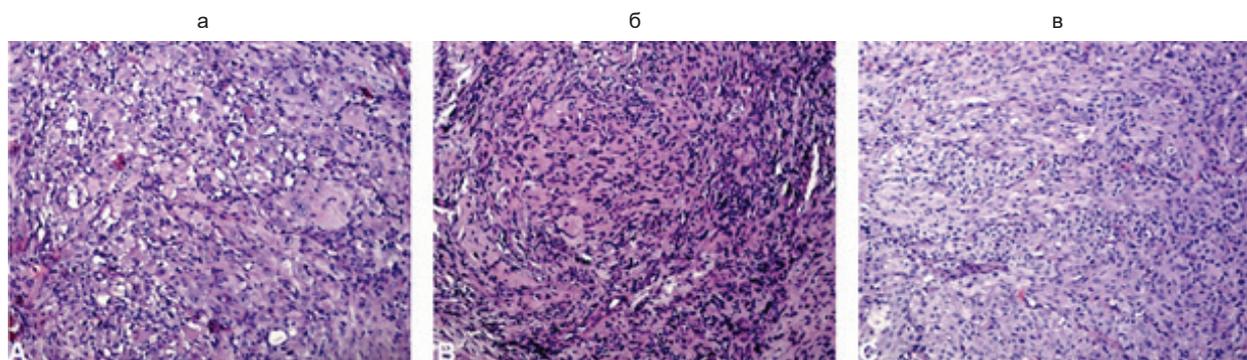
На гистологических срезах выявлена злокачественная опухоль, структура которой соответствует глиобластома. В полях зрения отмечаются немногочисленные мелкие очаги некроза. В образцах опухоли, подвергшихся воздействию темозоломида, наблюдаются дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток. При комбинированном воздействии обнаруживаются более выраженные дистрофические изменения клеток, а также признаки кариопикноза в отдельных опухолевых ядрах, что может свидетельствовать об индукции клеточной гибели вследствие комбинированной терапии.

Анализ показал, что введение TMZ и комбинации с трополоном хорошо переносилось: масса тела и состояние животных оставались стабильными, признаки токсичности отсутствовали.

Результаты исследования демонстрируют потенциал нового производного трополона как терапевтического средства для лечения глиобластомы. В частности, его комбинация с темозоломидом привела к увеличению показателя ТРО, снижению веса опухоли и характерным гистологическим изменениям. Эти данные указы-



**Рис. 3.** Опухолевые узлы мышей из экспериментальных и контрольной групп



**Рис. 4.** Гистологические препараты подкожных ксенографтов клеточной линии глиобластомы U87. а – 1-я группа, б – 2-я группа, в – 3-я группа (контроль). Увеличение  $\times 200$

вают на возможное взаимодействие трополона и темозоломида, которое может улучшить терапевтические результаты и, возможно, позволит снизить дозу темозоломида для уменьшения его побочных эффектов.

Примечательно, что в данном исследовании использовалась доза темозоломида 20 мг/кг (60 мг/м<sup>2</sup>) [12], что ниже стандартной клинической дозы 75–100 мг/м<sup>2</sup> [15]. Такое снижение может существенно уменьшить выраженность побочных эффектов препарата.

Известно, что производные трополонов обладают высокой цитотоксической активностью. Например, один из трополонов проявил выраженный цитотоксический эффект на клетках аденокарциномы желудка (AGS), превосходя фторурацил (5-FU) даже при более низких концентрациях [4]. Кроме того, он продемонстрировал значительную эффективность против первичных клеточных культур глиом [3] и почти в десять раз превзошел 5-FU на клеточной линии SW620 [1]. Также было выявлено его антипролиферативное действие на клетках эпидермальной карциномы A431 [7].

Механизмы, лежащие в основе предполагаемой синергии трополона и темозоломида, требуют дальнейшего изучения. Предполагается, что трополоны индуцируют каспазозависимый апоптоз и подавляют антиапоптотические белки (например, Bcl-2), тогда как темозоломид вызывает апоптоз через повреждение ДНК. Также совместное применение препаратов может усиливать p53-зависимый апоптоз [2, 11, 14].

Трополоны также подавляют путь Wnt/ $\beta$ -catenin, ограничивая пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, и повышают уровень активных форм кислорода, вызывая повреждение ДНК. Темозоломид дополняет эти эффекты, усиливая оксидативный стресс [8, 10–11]. Кроме того, трополоны усиливают стресс эндоплазматического ретику-

лума, способствуя гибели клеток [13].

Несмотря на обнадеживающие результаты, остаются ограничения исследования, такие как использование только одной линии клеток глиобластомы и модели подкожных ксенотрансплантатов, которые не полностью воспроизводят микросреду опухоли головного мозга. Для уточнения механизмов взаимодействия трополона и темозоломида необходимы транскриптомный и протеомный анализы.

Эти данные создают основу для дальнейшей оценки трополонов в комбинированной терапии глиобластомы, открывая возможности для повышения эффективности лечения и снижения побочных эффектов.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют потенциал использования производных трополонов в комбинации с темозоломидом для терапии глиобластомы. Эффективность комбинации возможно обусловлена синергическим действием, включающим активацию каспазозависимого апоптоза, подавление антиапоптотических белков и усиление оксидативного стресса. Кроме того, возможность снижения дозы темозоломида позволяет минимизировать его токсичность. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования, включая изучение молекулярных механизмов взаимодействия трополона и TMZ, а также оценка эффективности на других моделях глиобластомы. Эти данные создают основу для разработки новых подходов к лечению глиобластомы и повышения эффективности существующих методов терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Изучение цитостатических свойств нового органического соединения 2-(1,1-диметил-

1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO122) на культуре колоректального рака / Межевова И.В. [и др.] // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70. №. S3. С. 51–52.

Study of cytostatic properties of a new organic compound 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO122) on colorectal cancer culture / Mezhevovala I.V. [et al.] // Problems in oncology. 2024. Vol. 70. No. S3. P. 51–52.

2. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорохинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого / Комарова Е.Ф. [и др.] // Южно-российский онкологич. журнал. 2023. Т. 4. №. 1. С. 6–13. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-1

Immunohistochemical assessment of possible anticancer effect mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX models of lung cancer / Komarova E.F. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2023. Vol. 4. No. 1. P. 6–13.

3. Исследование цитостатического действия производного трополонового ряда на первичных клеточных культурах глиом / Гненная Н.В. [и др.] // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70. №. S3. С. 240–241.

Study of the cytostatic effect of a tropolone derivative on primary glioma cell cultures / Gnen-naya N.V. [et al.] // Voprosy oncologii. 2024. Vol. 70. No. S3. P. 240–241.

4. Исследование цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на опухолевой культуре человеческой аденокарциномы желудка / Ходакова Д.В. [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. 2024. № 3. DOI: 10.17513/spno.33440

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 / Khodakova D.V., [et al.] // Modern problems of science and education. 2024. No. 3.

5. Оценка противоопухолевого эффекта 2-(1,1-диметил-1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры клеток глиобластомы U87 / Кузнецова Н.С. [и др.] // Там же. 2024. № 5. DOI: 10.17513/spno.33668

Evaluation of antitumor effect of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on subcutaneous xenografts culture of human U87 glioblastoma cells / Kuznetsova N.S. [et al.] // Ibid. 2024. No. 5.

6. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с по-

тенциальным противоопухолевым действием / Кит О.И., [и др.] // Бюл. сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 2. С. 60-66. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66

Evaluation of the cytotoxic activity and toxicity of a tropolone derivative with a potential antitumor effect / Kit O.I., [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. 2022. Vol. 21. No. 2. P. 60-66.

7. Цитостатическое действие новых производных трополона на клетки эпидермальной карциномы / Чембарова Т.В., [и др.] // XII съезд онкологов России: сб. мат-лов. Прил. к науч.-практич. ж-лу «Поволжский онкологич. вестник» (Самара, 18-20 мая 2023 г.). Казань: Медицин. изд. дом «Практика». 2023. С. 229–229.

Cytostatic effect of new tropolone derivatives on epidermal carcinoma cells / Chembarova T.V., [et al.] // XII Congress of Oncologists of Russia. Collection of materials. Supplement to the scientific and practical journal Povolzhsky Oncological Bulletin (Samara, May 18-20, 2023). Kazan:

Medical Publishing House "Praktika". 2023. P. 229–229.

8. Antioxidant responses related to temozolomide resistance in glioblastoma / Campos-Sandoval J.A., [et al.] // Neurochemistry International. 2021. Vol. 149. P. 105136. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105136

9. Gaiaschi L., Bottone M.G., De Luca F. Towards Effective Treatment of Glioblastoma: The Role of Combination Therapies and the Potential of Phytotherapy and Micotherapy // Current Issues in Molecular Biology. 2024. Vol. 46. No. 12. P. 14324-14350. DOI: 10.3390/cimb46120859

10. Hinokitiol reduces matrix metalloproteinase expression by inhibiting Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling in vitro and in vivo / Li J., [et al.] // International Immunopharmacology. 2014. Vol. 23. No. 1. P. 85-91. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.08.012

11. Kaina B. Temozolomide in glioblastoma therapy: role of apoptosis, senescence and autophagy. Comment on Strobel et al., Temozolomide and other alkylating agents in glioblastoma therapy. Biomedicines 2019, 7, 69 // Biomedicines.

2019. Vol. 7. No. 4. P. 90. DOI: 10.3390/biomedicines7040090

12. Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human // Journal of basic and clinical pharmacy. 2016. Vol. 7. № 2. P. 27. DOI: 10.4103/0976-0105.177703

13. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells / Haney S.L., [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8. No. 44. P. 76085. DOI: 10.18632/oncotarget.18543

14. Novel  $\alpha$ -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis / Li J., [et al.] // Pharmacological research. 2016. Vol. 113. P. 438-448. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.020

15. Temozolomide: an updated overview of resistance mechanisms, nanotechnology advances and clinical applications / Ortiz R., [et al.] // Current neuropharmacology. 2021. Vol. 19. No. 4. P. 513-537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.14

УДК 616-021.3:616-006.66-092.9

А.Р. Осокин, А.С. Гончарова, С.В. Гурова, А.В. Галина,  
И.В. Головинов, М.А. Енгибарян, В.Л. Волкова

## СОЗДАНИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ PDX-МОДЕЛИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Целью работы является создание подкожной PDX-модели увеальной меланомы, которая в дальнейшем будет использоваться для создания метастаза увеальной меланомы. В ходе работы создана коллекция из 3 гетеротопических PDX-моделей увеальной меланомы, которые при гистологическом исследовании показали, что PDX-модели увеальной меланомы соответствуют донорским опухолям. По результатам нашей работы показатели успешного приживления опухоли первого поколения составили 37,5% (3/8). Также была проведена оценка динамики роста полученных PDX-моделей. Согласно результатам, скорость роста ксенотрансплантатов первого поколения, полученных от пациентов, была достаточно низкой. Удвоение объема опухоли произошло за 42 дня.

Чтобы поддерживать рост PDX-модели, опухоли, полученные от мышей первого поколения, последовательно пересадили следующей группе мышей. Полученные нами данные показывают, что модели первого поколения успешно прижились у мышей второго поколения. Также было выявлено, что скорость роста опухолевого узла выше, чем в первом поколении.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, PDX, опухолевые модели

The aim of the work is to create a subcutaneous PDX model of uveal melanoma, which will be further used to create a uveal melanoma metastasis. In the course of the work, a collection of 3 heterotopic PDX models of uveal melanoma was created, which, upon histological examination, showed that the PDX models of uveal melanoma correspond to the donor tumors. According to the results of our work, the rates of successful engraftment of the first generation tumor were 37.5% (3/8). An assessment of the growth dynamics of the obtained PDX models was carried out as well. According to the results, the growth rate of the first generation xenografts obtained from patients was quite low. Doubling of the tumor volume occurred in 42 days.

To maintain the growth of the PDX model, tumors obtained from first generation mice were sequentially transplanted to the next group of mice. Our data show that the first generation models successfully engrafted in second generation mice. Moreover, the growth rate of the tumor node was considered to be higher than in the first generation.

**Keywords:** uveal melanoma, PDX, tumor models

**Для цитирования:** Осокин А.Р., Гончарова А.С., Гурова С.В., Галина А.В., Головинов И.В., Енгибарян М.А., Волкова В.Л. Создание гетеротопической PDX-модели увеальной меланомы. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 59-63. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.14>

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д.63: **ОСОКИН Антон Романович** – аспирант, anton-osokin@mail.ru, ORCID: 0009-0008-5472-8001, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательным лабораторным центром, fateyeva\_a\_s@list.ru, ORCID: 0000-0003-0676-0871, **ГУРОВА Софья Валерьевна** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, gurova.sophie@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9747-8515, **ГАЛИНА Анастасия Владимировна** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, volkovaav58@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7823-3865, **ГОЛОВИНОВ Игорь Викторович** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, ivgolovinov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3011-6904, **ЕНГИБАРЯН Марина Александровна** – д.м.н., доцент, зав. отделением, ORCID: 0000-0001-7293-2358, **ВОЛКОВА Виктория Львовна** – к.м.н., врач-онколог, ORCID: 0000-0002-5793-968X.

**Введение.** Увеальная меланома является вторым по распространенности видом меланомы после кожной. Данное заболевание встречается реже, чем кожная меланома, но является наиболее частым первичным внутриглазным новообразованием

[4]. Опухоль развивается из клеток меланоцитов, которые находятся во внутриглазных структурах: сосудистой оболочке, цилиарном теле и/или радужной оболочке глаза. Чаще всего данное заболевание возникает в сосудистой оболочке глаза (90%), реже