

Активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с ломустином на модели интракраниально трансплантированных опухолей у мышей

Змитриченко Ю. Г., Стуков А. Н., Александров В. А., Точильников Г. В., Муразов Я. Г., Латипова Д. Х., Филатова Л. В., Семиглазова Т. Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Алкилирующие препараты многие десятилетия используются в химиотерапии опухолей, и поиск эффективных соединений продолжается. *Цель* исследования изучить активность разрабатываемого нового соединения – 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с ломустином (CCNU) из близкой по химическому строению группы нитрозоалкилмочевины на модели интракраниально трансплантированных опухолей Эрлиха и саркомы 180 у мышей. *Методы.* 64 мышам самкам линии BALB/c, согласно разработанной методики, под наркозом делали прокол в черепе и инокулировали опухолевые клетки карциномы Эрлиха или саркомы 180 в 0,9 % растворе натрия хлорида. Через 24 ч вводили тестируемые вещества в максимально переносимых дозах – хлонизол (20 мг/кг, в/б) и ломустин (50 мг/кг, перорально), однократно. Эффект сравнивали с контролем (введение растворителя). *Результаты.* Хлонизол достоверно увеличивал медиану продолжительности жизни (МПД) животных-опухоленосителей после интракраниальной трансплантации как опухоли Эрлиха (на 39 %), так и саркомы 180 (на 84 %) по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). Хлонизол снижал риск гибели мышей на 73 % по отношению к контролю при трансплантации опухоли Эрлиха и на 83 % – при саркоме 180 ($p < 0,0001$). В противоположность этому, ломустин не проявил достоверного терапевтического эффекта при интракраниальной трансплантации обоих опухолевых штаммов. *Заключение.* Высокая активность хлонизола в сравнении с ломустином даёт основание рассматривать его как потенциальный цитостатик при лечении опухолей нервной системы.

Ключевые слова: хлонизол; ломустин; интракраниальная трансплантация опухоли; карцинома Эрлиха; саркома 180

Для цитирования:

Змитриченко Ю. Г., Стуков А. Н., Александров В. А., Точильников Г. В., Муразов Я. Г., Латипова Д. Х., Филатова Л. В., Семиглазова Т. Ю. Активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с ломустином на модели интракраниально трансплантированных опухолей у мышей. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(3):26–32. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>

Поступила: 02 июля 2022 г. **Принята:** 16 июля 2022 г. **Опубликована:** 24 августа 2022 г.

Activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) versus lomustine in intracranial transplanted tumor model in mice

Zmitrichenko IuG, Stukov AN, Alexandrov VA, Tochilnikov GV, Murazov IaG, Latipova DH, Filatova LV, Semiglazova Tyu
NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract. *Background.* Alkylating drugs have been used in tumor chemo therapy for many decades, and the search for effective compounds continues. *The aim* of the study was to study the activity of the developed new compound – 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) in comparison with lomustine (CCNU) from the nitrosoalkylurea group, which is similar in chemical structure, in the model of intracranially transplanted Ehrlich's tumor and sarcoma 180 in mice. *Methods.* According to the developed technique, 64 female mice of the BALB/c line were punctured in the skull under anesthesia and inoculated with tumor cells of Ehrlich's carcinoma or sarcoma 180 in 0.9 % sodium chloride solution. After 24 hours, the test substances were administered at the maximum tolerated doses – chlonisol (20 mg/kg, i.p.) and lomustine (50 mg/kg, orally), once. The effect was compared with the control (solvent injection). *Results.* Chlonisol significantly increased the median overall survival (MOS) of animals after intracranial transplantation of both Ehrlich's tumor (by 39 %) and sarcoma 180 (by 84 %) compared with control ($p < 0.0001$). Chlonisol reduced the risk of death in mice by 73 % compared to control in Ehrlich tumor transplantation and by 83 % in sarcoma 180 ($p < 0.0001$). In contrast, lomustine did not show a significant therapeutic effect in intracranial transplantation of both tumors. *Conclusion.* The high activity of chlonisol in comparison with lomustine gives reason to consider it as a potential cytostatic agent in the treatment of nervous system tumors.

Keywords: chlonisol; lomustine; intracranial tumor transplantation; Ehrlich's carcinoma; sarcoma 180

For citations:

Zmitrichenko IuG, Stukov AN, Alexandrov VA, Tochilnikov GV, Murazov IaG, Latipova DH, Filatova LV, Semiglazova Tyu. Activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) versus lomustine in intracranial transplanted tumor model in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(3):26–32. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>

Received: July 02, 2022. **Accepted:** July 16, 2022. **Published:** August 24, 2022

Введение / Introduction

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в течение ряда лет изучается 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) как новый потенциально активный противоопухолевый препарат [1–3]. Это соединение относится к группе алкилнитрозоуреидопропандиолов, которые по химическому строению близки к нитрозоалкилмочевинам и являются препаратами алкилирующего механизма действия. В клинике пре-

параты из группы нитрозоалкилмочевин, в частности ломустин – (CCNU; N-(2-хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина), являются достаточно эффективными при первичных и метастатических опухолях мозга [4–6]. В этой связи было бы целесообразно в доклинических исследованиях оценить активность хлонизола при интракраниальных опухолях. Следует учесть, что фармакокинетические исследования хлонизола на лабораторных животных показали хорошую проникаемость этого соединения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1]. В настоящее

время интракраниальная трансплантация опухолей в ткань мозга является одной из моделей мозговых метастазов у лабораторных животных [7]. В недавно опубликованной работе мы детально описали методику интракраниальной трансплантации опухолей у мышей и представили результаты высокой ингибирующей активности хлонинола на меланому В16, используемой на такой модели [8]. Мы решили продолжить изучение хлонинола на модели с интракраниальной трансплантацией, используя другие опухолевые штаммы (карциному Эрлиха и саркому 180) с параллельным тестированием референтного препарата — ломустина.

Цель исследования — изучить активность разрабатываемого нового соединения — 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонинола) в сравнении с ломустином из близкой по химическому строению группы нитрозоалкилмочевин на модели интракраниально трансплантированных опухолей Эрлиха и саркомы 180 у мышей.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. В опытах были использованы взрослые мыши самки линии BALB/c с массой тела 20–25 г, которые содержались в стандартных условиях вивария: искусственном световом режиме 12/12 (свет/темнота), проточно-вытяжной вентиляции и температуре 20–24 °С. Животные получали стандартный комбинированный корм (ООО «Лабораторкорм») и питьевую воду *ad libitum*.

Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), под контролем этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Тестируемые вещества (препараты). В экспериментах использовался ломустин (МЕДАК ГМБХ, Германия) и хлонинол, синтезированный фирмой КемКонсалт (Санкт-Петербург) по нашей оригинальной методике [2].

Дизайн эксперимента. Использовали стандартные перевиваемые опухолевые штаммы карциномы Эрлиха и саркомы 180. Интракраниальную трансплантацию этих опухолей производили по методике, являющейся модификацией метода внутримозгового заражения мышей вирусом бешенства [9]. Через прокол в черепе мышам инокулировали в мозговую ткань 5×10^5 клеток опухоли Эрлиха (асцитическая жидкость) или 10 % взвесь опухолевых клеток саркомы 180 (солидный узел) в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида в объеме 0,025 мл. Технические детали этой методики и морфологические признаки внутримозгового роста трансплантата описаны в предыдущей работе с меланомой В16 [8]. После интракраниальной трансплантации каждой опухоли животные были рандомизированы и

сформированы три группы: для контроля (введение растворителя) и лечения ломустином и хлонинолом. Через 24 часа после трансплантации опухолей вводили хлонинол и ломустин однократно в максимально переносимых дозах (соответственно, 20 мг/кг и 50 мг/кг). Хлонинол вводили внутривентрикулярно (в/в) в 0,9 % растворе хлорида натрия. Нерастворимый в воде ломустин вводили, соответственно его клиническому применению, перорально зондом в виде взвеси в 2,5 % растворе крахмала.

Критериями оценки терапевтического эффекта используемых препаратов было увеличение продолжительности жизни животных со дня трансплантации опухоли до дня гибели мышей-опухоленосителей или их эвтаназии в терминальном состоянии. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) оценивали по формуле:

$$\text{УПЖ} = (\text{МПЖ}_3 - \text{МПЖ}_к) / \text{МПЖ}_к \times 100,$$

где: МПЖ_к — медиана продолжительности жизни в контрольной группе;

МПЖ₃ — медиана продолжительности жизни в экспериментальной группе с тестируемыми препаратами.

Как известно, медиана общей выживаемости соответствует периоду времени, который переживает половина подопытных мышей. Кроме того, по мере роста опухолевого трансплантата регистрировали изменения в состоянии животных (снижение потребления корма и массы тела, вялость и поздние проявления в виде клонико-тонических судорог).

Статистический анализ результатов. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета GraphPad Prism версии 8.0. Критерий Манна—Уитни использовали для сравнения количественных данных. Для сравнения категориальных переменных применяли точный критерий Фишера. Данные по общей выживаемости животных графически были представлены в виде кривых Каплана—Мейера. Для сравнения этих кривых применяли логранговый критерий. Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков (Hazard Ratio, HR) и границы его 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Сравнительная активность хлонинола и ломустина в опытах с интракраниально трансплантированной опухолью Эрлиха у мышей / Comparative activity of chlonisol and lomustine in experiments with intracranially transplanted Ehrlich's tumor in mice

Исследование проведено на 34 мышях. Как можно видеть из рис. 1, введение хлонинола значительно увеличило общую продолжительность жизни мышей с интракраниально трансплантированной опухолью

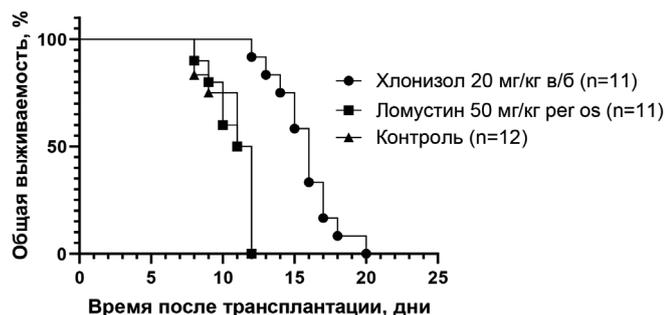


Рис. 1. Динамика выживаемости мышей с трансплантированной интракраниально карциномой Эрлиха при применении хлонинола и ломустина. (Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости мышей в трёх группах)
Fig. 1. Survival dynamics of mice with intracranially transplanted Ehrlich's carcinoma treated with chlonisol and lomustine. (Kaplan-Meier curves of overall survival of mice in three groups)

Эрлиха. В противоположность этому при использовании ломустина отмечалась низкая выживаемость у мышей, близкая к контролю. Такое же различие эффектов сравниваемых препаратов отразилось при расчёте риска смерти мышей: хлонинол снижал риск на 73 % к контролю ($HR = 0,2681$; 95 % ДИ = 0,1006–0,7142; $p < 0,0001$), тогда как ломустин не оказал статистически значимого влияния ($HR = 1,028$; 95 % ДИ = 0,4434–2,3818; $p = 0,9234$).

К 13-му дню после трансплантации в контрольной группе погибли все мыши. К этому сроку при лечении ломустином отмечалась почти тотальная смертность мышей-опухоленосителей (близкая контролю), тогда как после применения хлонинола подавляющее их большинство оставались живы (табл. 1). Медиана продолжительности жизни мышей, получивших хлонинол, достоверно увеличилась по сравнению

с контролем ($p < 0,0001$), тогда как при применении ломустина была близкой к контролю (табл. 1).

Сравнительная активность хлонинола и ломустина в опытах с интракраниально трансплантированной саркомой 180 у мышей / Comparative activity of chlonisol and lomustine in experiments with intracranially transplanted sarcoma 180 in mice

Исследование проведено на 30 мышах. Кривые выживаемости в течение наблюдения демонстрируют очевидный терапевтический эффект хлонинола на интракраниально трансплантированную саркому 180 и его отсутствие при применении ломустина (рис. 2).

Введение ломустина не снизило риска смерти мышей по сравнению с контролем ($HR = 0,8564$; 95 % ДИ = 0,3535–2,063; $p = 0,6841$). В противоположность этому хлонинол снизил риск смерти мышей на 83 % по сравнению с группой контроля ($HR = 0,1688$; 95 % ДИ = 0,05167–0,5513; $p < 0,0001$).

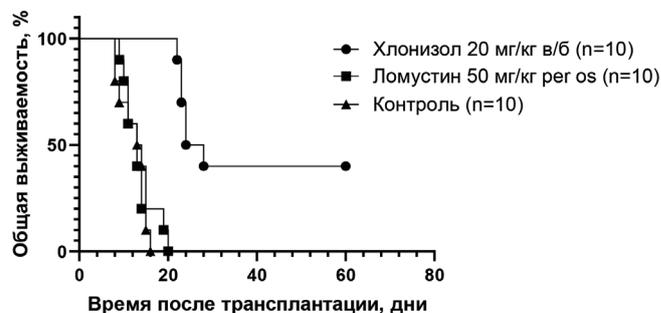


Рис. 2. Динамика выживаемости мышей с трансплантированной интракраниально саркомой 180 при применении хлонинола и ломустина. (Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости мышей в трёх группах)
Fig. 2. Survival dynamics of mice with intracranially transplanted sarcoma 180 treated with chlonisol and lomustine. (Kaplan-Meier curves of overall survival of mice in three groups)

Таблица 1

Влияние хлонинола и ломустина на общую выживаемость и медиану продолжительности жизни мышей после интракраниальной трансплантации опухоли Эрлиха

Table 1

Effect of chlonisol and lomustine on overall survival and median lifespan in mice after intracranial Ehrlich's tumor transplantation

| Группа / Group | Все мыши / прожившие 13 дней / All mice / surviving 13 days | МПЖ (дни) / MLS (days) | 95 % ДИ / 95 % CI | УПЖ / ILE (%) | p (достоверность к контролю и группе с ломустином) / p (significance to control and lomustine group) |
|-----------------------------------|---|------------------------|-------------------|-----------------------|--|
| I. Контроль | 12/0 | 11,5 | 9,0–12,0 | | |
| II. Ломустин 50 мг/кг, перорально | 11/1 $p = 0,2856$ (I) | 12,0 | 9,0–12,0 | 4 % (I) | 0,7735 (I) |
| III. Хлонинол 20 мг/кг, в/б | 11/10 $p < 0,0001$ (I) $p = 0,0001$ (II) | 16,0 | 14,0–18,0 | 39 % (I) 33 % (II) | $<0,0001$ (I) $<0,0001$ (II) |

Примечания: МПЖ – медиана продолжительности жизни; УПЖ – увеличение продолжительности жизни по сравнению с контролем; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; (I) – УПЖ и p по отношению к группе I; (II) – УПЖ и p по отношению к группе II.
 Notes: МПЖ (MLS) – median life expectancy; УПЖ (ILE) – increase in lifespan compared with control, 95 % CI – 95 % confidence interval; (I) – ILE and p in relation to group I; (II) – ILE and p in relation to group II.

Влияние хлонизола и ломустина на общую выживаемость и медиану продолжительности жизни мышей после интракраниальной трансплантации саркомы 180

Table 2

Effect of chlonisol and lomustine on overall survival and median lifespan in mice after intracranial transplantation of sarcoma 180

| Группа / Group | Все мыши / прожившие 60 дней / All mice / surviving 60 days | МПЖ (дни) / MLS (days) | 95 % ДИ / 95 % CI | УПЖ / ILE (%) | <i>p</i> (достоверность к контролю и группе с ломустином) / <i>p</i> (significance to control and lomustine group) |
|-----------------------------------|---|------------------------|-------------------|---------------|--|
| I. Контроль | 10/0 | 13,5 | 8,0–15,0 | | |
| II. Ломустин 50 мг/кг, перорально | 10/0 | 13,00 | 10,0–19,0 | 0 % | 0,1666 (I) |
| III. Хлонизол 20 мг/кг, в/б | 10/4 | 26,00 | 23,0–60,0 | 84 % | <0,0001(I) <0,0001(II) |

Примечания: МПЖ – медиана продолжительности жизни; УПЖ – увеличение продолжительности жизни по сравнению с контролем; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; (I) – *p* по отношению к группе I; (II) – *p* по отношению к группе II.
Notes: МПЖ (MLS) – median life expectancy; ILE (УПЖ) – increase in lifespan compared with control; 95 % CI – 95 % confidence interval; (I) – ILE and *p* in relation to group I; (II) – ILE and *p* in relation to group II.

Применение ломустина не увеличило медиану продолжительности жизни (МПЖ) мышей, тогда как под влиянием хлонизола МПЖ возросла на 84 % (табл. 2). В группе мышей, получивших хлонизол, 40 % животных прожили свыше 60 дней, а в группах контроля и ломустина все мыши погибли к 20-му дню после трансплантации саркомы 180 (рис. 2, табл. 2).

Представленные результаты опытов с интракраниальной трансплантацией двух опухолевых штаммов – карциномы Эрлиха и саркомы 180 у мышей убедительно показывают, что хлонизол в отличие от ломустина проявляет высокую активность. Ранее нами было установлено, что при таком же способе интракраниальной трансплантации хлонизол способен оказывать выраженный терапевтический эффект на меланому В16 (у мышей) и глиому 35 (у крыс) [1, 8]. Отсутствие эффекта у ломустина не является случайным. Например, торможение роста опухоли Эрлиха, перевитой внутримышечно, при применении ломустина не превышало 39 % [10], что расценивается, по принятым критериям (меньше 50 %), как низкая активность. В сравнительном тестировании ломустин уступал по активности хлонизолу при стандартном способе трансплантации карциномы Льюиса и саркомы 37 [1]. В то же время ломустин проявил высокую противоопухолевую активность на модели трансплантированного экста- и интракраниально HER-положительного рака молочной железы у мышей линии FVB/N [10]. Эти данные свидетельствуют о том, что при тестировании на экспериментальных опухолях могут быть различия в активности у соединений близких по химической структуре и схожему механизму действия (оба препарата алкилирующего механизма действия). Хлонизол растворим в воде, тогда как ломустин – нерастворим, но оба являются жирорастворимыми и хорошо проникают через ГЭБ [1, 11].

К настоящему времени установлена высокая активность хлонизола на нескольких опухолевых штаммах, в том числе при интракраниальной трансплантации, что свидетельствует о его широком спектре противоопухолевого действия. Более высокая активность хлонизола, чем у ломустина, даёт основание рассматривать его как потенциальный цитостатик при лечении опухолей НС.

Заключение / Conclusions

Хлонизол обладает широким спектром противоопухолевого эффекта, проявляя активность не только при стандартных способах перевивки опухолей, но и после интракраниальной трансплантации, который рассматривается в качестве способа моделирования первичных и метастатических опухолей головного мозга. Выявленные эффекты важны для планирования дальнейшего его изучения как перспективного противоопухолевого средства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Участие авторов. Змитриченко Ю.Г. – проведение экспериментов и систематизация материала, написание статьи; Стуков А.Н. – сбор и систематизация материала, критические замечания; Александров В.А. – концепция, анализ полученных результатов, написание статьи; Муразов Я.Г. – статистическая обработка результатов; Точильников Г.В., Латипо-

ва Д.Х., Филатова Л.В. – редактирование текста статьи; Семиглазова Т.Ю. – критические замечания, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Zmitrichenko IuG – conducting experiments and systematization of the material, writing an article; Stukov AN – collection and

systematization of the material, critical remarks; Alexandrov VA – concept, analysis of the results, writing an article; Murazov IaG – statistical processing of the results; Tochilnikov GV, Latipova DH, Filatova LV – editing the text of the article; Semiglazova TYu – critical remarks, final approval of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Змитриченко Юлия Геннадьевна

e-mail: zmitrichenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>

м. н. с. научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Zmitrichenko Yuliya G.

e-mail: zmitrichenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>

Junior Research Scientist, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Стуков Александр Николаевич

e-mail: stukov2008@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>

SPIN-код: 4652-8674

д. м. н., с. н. с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Stukov Alexander N.

e-mail: stukov2008@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>

SPIN code: 4652-8674

Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Innovative methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Александров Валерий Анатольевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0019-2685>

д. м. н., профессор, в. н. с. научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Aleksandrov Valerij A.

Corresponding author

e-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0019-2685>

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Точильников Григорий Викторович

e-mail: gr75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>

SPIN-код: 4366-6930

к. м. н., заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Tochilnikov Grigory V.

e-mail: gr75@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>

SPIN code: 4366-6930

PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Муразов Ярослав Геннадьевич

e-mail: yaroslav84@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>
SPIN-код: 2770-5375

к. б. н., н. с. научной лаборатории
химиопрофилактики рака и
онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-
Петербург, Россия

Murazov Iaroslav G.

e-mail: yaroslav84@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>
SPIN code: 2770-5375

PhD, Cand. Sci. (Biology), Research Scientist, Scientific
Laboratory of Cancer Chemoprevention and
Oncopharmacology, NMRC of Oncology named
after N.N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg,
Russia

Латипова Дилором Хамидовна

e-mail: dilat77@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>
SPIN-код: 5124-5881

к. м. н., врач-онколог, химиотерапевт ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Latipova Dilorom H.

e-mail: dilat77@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>
SPIN code: 5124-5881

PhD, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, chemothera-
pist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov
of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Филатова Лариса Валентиновна

e-mail: larisa_filatova@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
SPIN-код: 2564-9233

д. м. н., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-
Петербург, Россия

Filatova Larisa V.

e-mail: larisa_filatova@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>
SPIN code: 2564-9233

Dr. Sci. (Med.), Oncologist, NMRC of Oncology
named after N.N. Petrov of MoH of Russia,
St. Petersburg, Russia

Семиглазова Татьяна Юрьевна

e-mail: tsemiglazova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
SPIN-код: 9773-3759

д. м. н., профессор, в. н. с. научного отдела
инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации, заведующая
научным отделом инновационных методов
терапевтической онкологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Semiglazova Tatiana Yu.

e-mail: tsemiglazova@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
SPIN code: 9773-3759

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Sci-
entific Department of Innovative methods
of Therapeutic oncology and Rehabilitation, Head
of the Scientific Department of Innovative methods of
Therapeutic oncology and Rehabilitation, NMRC
of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of
Russia, St. Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Островская Л.А., Филлов В.А., Ивин Б.А. и др. Хлонизол – новый эффективный противоопухолевый препарат из класса нитрозоалкилмочевин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004;3(1):37–48. [Ostrovskaya LA, Filov VA, Ivin BA, et al. Chlonizol – the new alkylnitrosourea drug with antitumor activity. *Russian biotherapeutic journal*. 1998;3(1):37–48. (In Russ).].
2. Stukov AN, Esikov KA, Usmanova LM, et al. Synthesis and antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(6):579–581. DOI: 10.1007/s11094-020-02242-7
3. Стуков А.Н., Вершинина С.Ф., Харитонов Н.Н. и др. Отечественное противоопухолевое соединение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозуридо]-1,3-пропандиол (хлонизол). *Острая токсичность. Токсикологический вестник*. 2020;6(165):49–53. [Stukov AN, Vershinina SF, Kharitonova NN, et al. Domestic antitumor compound 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol). Acute toxicity. *Toxicological Review*. 2020;6(165):49–53. (In Russ).]. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-6-49-53
4. Nikolova T, Roos WP, Krämer OH, et al. Chloroethylating nitrosoureas in cancer therapy: DNA damage, repair and cell death signaling. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1868(1):29–39. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.01.004
5. Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. В кн. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2*, 2020 (том 10).08. [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AKh, et al. Practical guidelines for drug treatment of metastatic brain tumors. In book: *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines* No. 3s2, 2020 (vol. 10).08. (In Russ).].
6. Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev*. 2020;87:102029. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102029.
7. Cruz-Muñoz W, Kerbel RS. Preclinical approaches to study the biology and treatment of brain metastases. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):123–130. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.001.
8. Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Нюганен А.О., Точильников Г.В., Латипова Д.Х., Филатова Л.В., Семиглазова Т.Ю. Оценка противоопухолевой активности 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозуридо]-1,3-пропандиола (хлонизола) у мышей C57BL/6 с трансплантированной интракраниально меланомой B16. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(1):23–29. [Murazov YaG, Stukov AN, Zmitrichenko YuG, Niuganen AO, Tochilnikov GV, Latipova DH, Filatova LV, Semiglazova TYu. Evaluation of the antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) in C57BL/6 mice with intracranially transplanted B16 melanoma. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2021;(1):23–29. (In Russ).].
9. Стуков А.Н., Филатова Л.В., Латипова Д.Х. и др. Терапевтическая активность гемцитабина при интракраниальных опухолях. *Вопросы онкологии*. 2015;61(2):274–279. [Stukov AN, Filatova LV, Latipova DKh et al. Therapeutic activity of gemcitabine in intracranial tumors. *Voprosy onkologii*. 2015;61(2):274–279. (In Russ).].
10. Стуков А.Н., Вершинина С.Ф., Козьявин Н.А., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Иванцов А.О., Беспалов В.Г., Семёнов А.Л., Беляева О.А., Киреева Г.С., Александров В.А., Точильников Г.В., Васильева И.Н., Майдин М.А., Тындык М.Л., Круглов С.С., Янус Г.А., Юрова М.Н. Изучение активности ломустина при перевиваемом HER2-положительном раке молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенных по HER2. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(5):54–60. [Stukov AN, Vershinina SF, Koziavin NA, Semiglazova TYu, Filatova LV, Latipova DKh., Ivantsov AO, Bepalov VG., Semenov AL., Belyaeva OA, Kireeva GS, Alexandrov VA, Tochilnikov GV, Vasilyeva IN, Maydin MA, Tyndyk ML, Kruglov SS, Yanus GA, Yurova MN. Study of the effect of lomustin on HER2-positive breast cancer in FVB/N HER-2 transgenic mice. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(5):54–60. (In Russ).]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-54-60
11. Lee FY, Workman P, Roberts JT, Bleehen NM. Clinical pharmacokinetics of oral CCNU (lomustine). *Cancer Chemother Pharmacol*. 1985;14(2):125–131. DOI: 10.1007/bf00434350