



© В.А. Александров<sup>1</sup>, Ю.Г. Змитриченко<sup>1</sup>, А.Н. Стуков<sup>1</sup>, Н.Н. Харитонова<sup>2</sup>,  
О.А. Беляева<sup>1</sup>, Д.Н. Сулов<sup>1</sup>, А.О. Нюганен<sup>1</sup>, Г.В. Точильников<sup>1</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семглазова<sup>1</sup>

## Сравнительная активность хлонизола и ломустина у мышей с трансплантированной внутриглазничной карциномой Эрлиха

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Valery A. Alexandrov<sup>1</sup>, Yuliya G. Zmitrichenko<sup>1</sup>, Alexander N. Stukov<sup>1</sup>, Natalia N. Kharitonova<sup>2</sup>,  
Olesya A. Belyaeva<sup>1</sup>, Dmitry N. Suslov<sup>1</sup>, Anna O. Nyuganen<sup>1</sup>, Grigory V. Tochilnikov<sup>1</sup>,  
Dilorom Kh. Latipova<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semglazova<sup>1</sup>

## Comparative Activity of Chlonisol and Lomustine in Mice with Intraorbital Transplant of Ehrlich Carcinoma

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

**Цель.** Моделировать опухолевое поражение глазницы путем внутриглазничной трансплантации карциномы Эрлиха (КЭ) у мышей и оценить на этой модели активность отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с его структурным аналогом ломустином.

**Материал и методы.** Для моделирования внутриглазничных опухолей у 40 мышей BALB/c использовали клетки стандартного штамма КЭ ( $1 \times 10^6$  клеток в 0,05 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида), которые вводили с помощью тонкой иглы трансконъюнктивально в полость правой глазницы над ее нижней стенкой. При отработке метода (на 10 мышках) показано, что опухоль быстро растет, разрушая структуры, и распространяется за пределы глазницы. Другие мыши были разделены на три группы (по 10 животных) с однократным введением: ломустина (50 мг/кг, per os), хлонизола (20 мг/кг, в/б) или растворителя (контроль). Противоопухолевая активность препаратов оценивалась по торможению роста трансплантированной опухоли и выживаемости животных.

**Результаты.** Оба препарата ингибировали рост опухоли: ломустин — на 59–72 %, а хлонизол — на 95–100 % в сравнении с контролем ( $p < 0,01$ – $0,0001$ ). Ингибирующая активность хлонизола была статистически значимо выше, чем у ломустина. Медиана продолжительности жизни при лечении ломустином увеличилась в сравнении с контролем на 28 % ( $p = 0,006$ ), а при лечении хлонизолом — на 212 % ( $p < 0,0001$ ). При сравнении эффективности препаратов этот показатель был выше после применения хлонизола, чем ломустина на 144 % ( $p = 0,0005$ ). Половина мышей в группе с хлонизолом прожили без рецидивов свыше 90 дней, что можно рассматривать как излечение.

**Заключение.** У мышей с трансплантированной в глазницу КЭ противоопухолевая активность соединения

**Aim.** To model the orbital tumor by intraorbital transplantation of Ehrlich carcinoma (EC) in mice and to evaluate the activity of the domestic compound 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) in this model in comparison with its structural analogous drug lomustine.

**Materials and Methods.** To model intraorbital tumors in 40 BALB/c mice, tumor cells of the standard EC strain ( $1 \times 10^6$  cells in 0.05 ml of sterile 0.9 % sodium chloride solution) were used, which were injected using a thin needle transconjunctivally into the cavity of the right orbit above its lower wall. When testing the method (on 10 mice), it was shown that the tumor grows rapidly, destroys the structures, and spreads beyond the orbit. Other mice were divided into three groups (10 animals each) with a single dose of lomustine (50 mg/kg, per os), chlonisol (20 mg/kg, i.p.) or vehicle (control). The antitumor activity of the drugs was assessed by the inhibition of the transplanted tumor growth and the survival rate of the animals.

**Results.** Both the drugs inhibited tumor growth: lomustine — by 59–72 %, and chlonisol — by 95–100 % compared with the control ( $p < 0,01$ – $0,0001$ ). The inhibitory activity of chlorinisol was statistically significantly higher than that of lomustine. Median lifespan was increased by 28 % ( $p = 0.006$ ) with lomustine treatment compared to control, and 212 % ( $p < 0.0001$ ) with chlorinisol treatment. Median lifespan was increased by 28 % ( $p = 0.006$ ) with lomustine treatment, and 212 % ( $p < 0.0001$ ) with chlorinisol treatment compared to control. When the efficacy of the drugs was compared, chlorinisol showed a 144 % higher rate of efficacy than lomustine ( $p = 0.0005$ ). Half of the mice in the chlorinisol group lived more than 90 days without recurrence, which can be considered as cure.

**Conclusion.** In mice with EC transplanted into the orbit, the antitumor activity of the compound 2-[3-(2-chloroeth-

2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) статистически значимо выше, чем у его структурного аналога — препарата ломустина.

**Ключевые слова:** хлонизол; ломустин; внутриглазная трансплантация опухоли; карцинома Эрлиха; противоопухолевая активность

**Для цитирования:** Александров В.А., Змитриченко Ю.Г., Стуков А.Н., Харитонов Н.Н., Беляева О.А., Суслов Д.Н., Нюганен А.О., Точильников Г.В., Латипова Д.Х., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная активность хлонизола и ломустина у мышей с трансплантированной внутриглазнично карциномой Эрлиха. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 286-291.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-286-291

✉ Контакты: Александров Валерий Анатольевич, alexandrov.valeri@yandex.ru

## Введение

Опухоли органа зрения относятся к редким локализациям. Ежегодная заболеваемость составляет 100–120 на 1 млн населения [1]. Наиболее распространенными являются опухоли придаточного аппарата глаза (веки, конъюнктивы) — 70–80 %, тогда как опухоли глазницы составляют 18–25 % [1, 2]. В глазнице могут возникать как доброкачественные, так и злокачественные новообразования. Спектр злокачественных опухолей включает первичные (из структур глазницы) и вторичные (прорастающие из прилежащих тканей), а также метастатические [1]. По гистогенезу наиболее часто встречаются рак слезной железы, злокачественная меланома, плоскоклеточный рак конъюнктивы, глиома зрительного нерва и неходжкинские лимфомы орбиты [3]. В область орбиты нередко метастазируют рак молочной железы и предстательной железы, а также рак легкого и меланома кожи [4].

Основными методами лечения глазничных опухолей являются хирургическое удаление и лучевая терапия. Химиотерапия показана в определенных случаях как дополнительный метод с учетом гистогенеза опухоли [5].

До недавнего времени отсутствовала информация о моделировании опухолевого поражения различных отделов глаза в опытах на животных. Между тем результаты таких исследований могут быть важными для оценки активности тех или иных препаратов и разработки рациональных схем химиотерапии в онкоофтальмологии. В предыдущей работе мы описали модели опухолей века у мышей путем локальной трансплантации опухолевых клеток ряда штаммов и показали использование таких моделей для оценки противоопухолевой активности нового отечественного соединения (2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) [6].

Следующим шагом было, во-первых, моделирование опухолей различных отделов органа зрения путем введения опухолевых клеток в полость глазницы, используя трансплантацию карциномы Эрлиха, и, во-вторых, на этой мо-

дели продолжить изучение противоопухолевой активности нового потенциального соединения хлонизола (7,8) в сравнении с его ближайшим структурным аналогом — препаратом ломустинном (CCNU), который применяется при опухолях головного мозга [9, 10]. Цель исследования — моделировать опухолевое поражение глазницы путем внутриглазничной трансплантации карциномы Эрлиха (КЭ) у мышей и оценить на этой модели активность отечественного соединения 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола) в сравнении с его структурным аналогом ломустинном.

**Keywords:** chlonisol; lomustine; intraorbital transplantation of tumors; Ehrlich Carcinoma; antitumor activity

**For Citation:** Valery A. Alexandrov, Yuliya G. Zmitrichenko, Alexander N. Stukov, Natalia N. Kharitonova, Olesya A. Belyaeva, Dmitry N. Suslov, Anna O. Nyuganen, Grigory V. Tochilnikov, Dilorom Kh. Latipova, Tatiana Yu. Semiglazova. Comparative activity of chlonisol and lomustine in mice with intraorbital transplant of ehrlich carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 286-291. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-286-291

## Материал и методы

Эксперименты проводили на половозрелых мышках самках линии BALB/c, которые содержались в стандартных условиях вивария при световом режиме 12/12 ч. (свет/темнота), проточно-вытяжной вентиляции и температуре 20–24 °С. Животные получали стандартный комбинированный корм (ООО «Лабораторкорм», Москва) и питьевую воду *ad libitum*.

Все эксперименты выполнялись с соблюдением правил, изложенных в директивах 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010), а также под контролем Этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург (протокол № 25 от 28.01.2021).

Для моделирования внутриглазничных опухолей использовали клетки стандартного штамма КЭ (10<sup>6</sup> клеток в 0,05 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида), которые вводили мышам трансконъюнктивально с помощью шприца с иглой 29G в полость правой глазницы над ее нижней стенкой.

Всего трансплантация этим способом была произведена у 40 мышей, из которых на 10 мышках был отработан метод трансконъюнктивальной трансплантации с динамическим морфологическим контролем развития опухоли-трансплантата в тканях глазницы.

Во второй части (30 мышей) на модели трансплантированной внутриглазнично КЭ была изучена противоопухолевая активность хлонизола (20 мг/кг, в/б; n = 10) и ломустина (50 мг/кг, перорально; n = 10) в максимально переносимых дозах в сравнении с контролем (растворитель). Препараты вводили однократно через 24 ч. после трансплантации КЭ. Терапевтический эффект оценивался по общепринятым критериям [11]: а) торможению роста опухоли (Т%) с учетом динамики размеров опухоли (внеглазничной части), и б) по увеличению продолжительности жизни животных с опухолями, принимая в расчет общую выживаемость (ОВ).

**Статистика.** Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием программы GraphPad Prism, версия 8,0. Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна – Уитни. Данные по ОВ животных были представлены графически в виде кривых Каплана – Майера. Для сравнения 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

При отработке модели в контроле (моделирование) на 5–6-й день после трансплантации КЭ у 3 из 10 мышей уже имелась макроскопически определяемая опухоль глазницы в виде небольшого возвышения и покраснения вокруг глаза. К 10-у дню у всех мышей развились опухоли: визуально в виде деформации периорбитальной области и распространения опухоли за пределы глазницы по ипсилатеральной стороне лицевого черепа (рис. 1).

На гистологических срезах в глазнице определялся инфильтративный рост опухоли, выраженная её инвазия в окружающие ткани с обширной деструкцией предшествующих костей орбиты к концу второй недели после трансплантации (рис. 2).

Во второй части исследования установлено, что оба испытываемых препарата тормозят рост трансплантированной КЭ, что можно было четко видеть после 13-го дня в результате её разрастания за пределы глазницы. При расчете ингибирующей активности (Т%) эффект хлонизола был достоверно выше, чем у ломустина (табл. 1).

Показатели выживаемости животных также демонстрируют значительное превосходство эффекта у хлонизола (рис. 3).

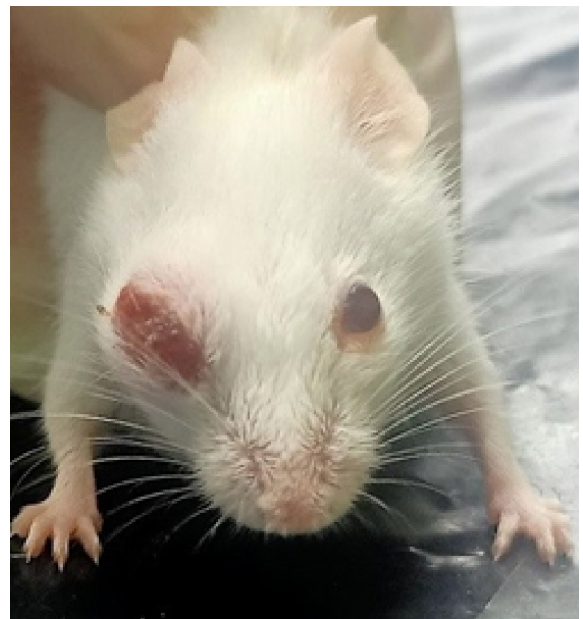


Рис. 1. Мышь с внеглазничным разрастанием опухоли после трансплантации КЭ в правую глазницу

Fig. 1. Mouse with extraorbital tumor growth after EC transplantation into the right orbit

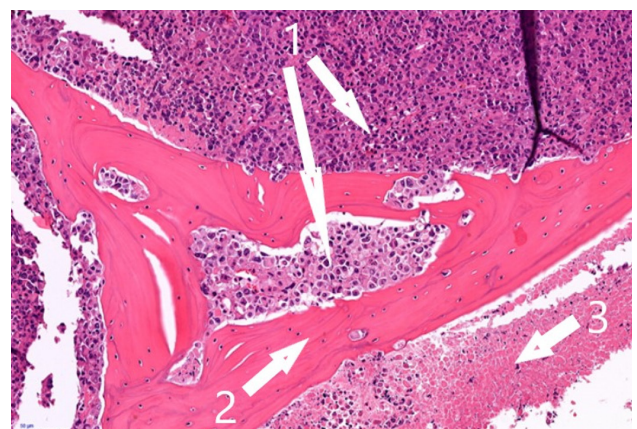


Рис. 2. Инвазия КЭ в кости глазницы на 15-й день после трансплантации (гистологический срез): 1 — опухолевые инфильтраты, 2 — костные структуры орбиты, 3 — зона некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 186

Fig. 2. EC invasion into the bones of the orbit on the 15th day after transplantation (histological section): 1 — tumor infiltrates, 2 — bone structures of the orbit, 3 — a zone of necrosis. H&E staining. Magnification ( $\times 186$ )

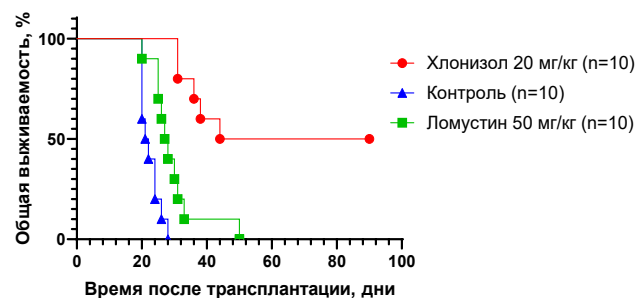


Рис. 3. Кривые Каплана – Майера общей выживаемости (по медианам) мышей с трансплантированной в глазницу КЭ в сравниваемых группах

Fig. 3. Kaplan – Meier curves of overall survival (by medians) of mice with EC transplanted into the orbit in the compared groups

**Таблица 1. Влияние ломустина и хлонизола на рост трансплантированной внутриглазнично КЭ**  
**Table 1. Effect of lomustine and chlonisol on the growth of intraorbital EC transplant**

День после перевивки	Группа	Число живых мышей	Объём опухоли, мм <sup>3</sup>	T%	p
13	I.Контроль	10	215 ± 36	71,6	0,0015 (I)
	II.Ломустин	10	61 ± 18	100,0 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	0 ± 0	100,0 (II)	0,01 (II)
15	I.Контроль	10	216 ± 30	58,8	0,0100 (I)
	II.Ломустин	10	89 ± 22	100,0 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	0 ± 0	100,0 (II)	0,0007 (II)
17	I.Контроль	10	349 ± 40	67,3	0,0002 (I)
	II.Ломустин	10	114 ± 24	93,4 (I)	< 0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	23 ± 15	79,8 (II)	0,0013 (II)
20	I.Контроль	6	360 ± 57	60,6	0,0042 (I)
	II.Ломустин	9	142 ± 29	95,8 (I)	0,0001 (I)
	III.Хлонизол	10	15 ± 10	89,4 (II)	0,0007 (II)

Примечания: измерялась внеглазничная часть опухоли; T% — процент торможения роста опухоли; (I) и (II) — T% и p соответственно к I и II группе

**Таблица 2. Влияние ломустина и хлонизола на выживаемость и на медиану продолжительности жизни мышей с трансплантированной внутриглазнично КЭ**

**Table 2. Effect of lomustine and chlonisol on survival and on the median life expectancy of mice with intraorbital EC transplant**

Группа	Число мышей исходно/ живы к 90 дню	МПЖ	95 % ДИ	УПЖ	p
I.Контроль	10/0	21,5	20,0–26,0		
II.Ломустин	10/0	27,5	25,0–33,0	28 %	0,0060 (II)
III.Хлонизол	10/5 p = 0,03 (I, II)	67,0	31,0–90,0	212 % (I) 144 % (II)	< 0,0001 (I) 0,0006 (II)

Обозначения: МПЖ — медиана продолжительности жизни; 95 % ДИ — доверительный интервал; УПЖ — увеличение продолжительности жизни; (I) и (II) — УПЖ и p соответственно к I и II группе

Лечение хлонизолом снизило риск смерти мышей от трансплантированной внутриглазнично опухоли на 85 %, по сравнению с контролем (HR = 0,1543; 95 % CI = 0,04684–0,5083; p < 0,0001), и на 80 %, по сравнению с ломустином (HR = 0,2004; 95 % CI = 0,06538–0,6139; p = 0,0005), тогда как ломустин снизил риск смерти, по сравнению с контролем, только на 65 % (HR = 0,3474; 95 % CI = 0,1276–0,9462; p = 0,0036).

Медиана продолжительности жизни мышей возросла под влиянием хлонизола на 212 %, в сравнении с группой контроля (p < 0,0001), и на 144 %, в сравнении с группой ломустина (p = 0,0006). При наблюдении свыше 90 дней в контрольной группе и в группе ломустина погибли все 10 мышей, тогда как в группе хлонизола — только 5 из 10 мышей, что может рассматриваться как их излечение (табл. 2).

### Обсуждение

Представленные результаты опытов на мышах по разработке модели опухолей глазницы, как и ранее опубликованные данные по моделированию опухолей века [6], демонстрируют возможность путем трансплантации воспроизвести опухолевое поражение различных отделов органа зрения, что может быть использо-

вано в онкоофтальмологии. В частности, в этих экспериментах установлена высокая активность 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиола (хлонизола), созданного в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), который проходит доклинические испытания [7, 8]. Хлонизол принадлежит к классу нитрозоалкилмочевин (НАМ) и является производным алкилнитрозоуреидопропандиолов — особой группы соединений этого класса.

Известно, что для НАМ как противоопухолевых препаратов характерно: 1) широта спектра терапевтического действия в отношении многих экспериментальных моделей опухолей; 2) способность проникать через гематоэнцефалический барьер, и связанная с этим активность при опухолях ЦНС; 3) циклонеспецифичность действия, выражающейся в индуцировании необратимых летальных повреждений как в пролиферирующих, так и в покоящихся клетках; 4) отсутствие перекрестной устойчивости и возможностью совместного применения (одновременного или последовательного) с препаратами других групп [12].

Вполне возможно 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол как соединение, благодаря присутствию в молекуле пропандиоловой группы, приобретает новые химические и физико-химические свойства и, прежде всего,

оптимальный гидрофильно-гидрофобный баланс для взаимодействия с опухолевыми клетками. Скорее всего это обеспечивает высокую биодоступность хлонизола и, соответственно, его эффективность при таких локализациях как опухоли глаз и придатков глаза, где возможности химиотерапии остаются ограниченными. Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности хлонизола на модели внутриглазной опухоли у мышей и его преимуществе, в сравнении с ближайшим структурным аналогом — ломустином. Эти данные еще более расширяют спектр противоопухолевой активности хлонизола, который ранее тестировался со многими штаммами опухолей при их трансплантации стандартным способом [7, 8] или интракраниально в ткань головного мозга [13–15].

### Заключение

Отечественное противоопухолевое соединение 2-[3-(2-хлорэтил)-3-нитрозоуреидо]-1,3-пропандиол (хлонизол) проявляет высокую терапевтическую активность на разработанной нами модели внутриглазной опухоли КЭ у мышей. Противоопухолевый эффект хлонизола на данной модели значительно выше, чем у референтного препарата ломустина, используемого в клинической практике. Дальнейшее доклиническое изучение хлонизола целесообразно как потенциального противоопухолевого препарата.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Этические принципы

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол № 25 от 28.01.2021).

#### Ethical Principles

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the document «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123». The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 25 of 28.01.2021).

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Financing

The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation.

#### Участие авторов

Александров В.А. — разработка плана исследования, анализ полученных результатов, написание статьи;

Змитриченко Ю.Г., Беляева О.А., Суслов Д.Н. Латипова Д.Х. — проведение экспериментов, систематизация полученных результатов;

Стуков А.Н., Харитонов Н.Н. — разработка концепции исследования, проведение экспериментов;

Нюганен А.О. — гистологическая обработка материала, микроскопия препаратов;

Точильников Г.В. — анализ и интерпретация результатов;

Семиглазова Т.Ю. — обсуждение и утверждение финального варианта статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

Alexandrov V.A. — developed the research plan, analysed the results, wrote the article;

Zmitrichenko Yu.G., Belyaeva O.A., Suslov D.N. Latipova D. Kh. — conducted experiments, systematized the results obtained;

Stukov A.N., Kharitonova N.N. — developed the concept of the research, conducted experiments;

Nyuganen A.O. — performed histological processing of the material and microscopy and sample preparation;

Tochilnikov G.V. — analysed and interpreted the results;

Semiglazova T.Yu. — discussed and approved the final version of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф. Внутриглазные опухоли. Гл. 11: 725-795. Опухоли и опухолеподобные заболевания орбиты. Гл. 12: 796-886. В кн. под ред. А.Ф. Бровкиной и Ю.С. Астахова. Руководство по клинической офтальмологии. Изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014: 960. [Brovkina A.F. Intraocular tumors. Ch. 11: 725-795. Tumors and tumor-like diseases of the orbit. Ch. 12: 796-886. In Ed. by A.F. Brovkina and Yu.S. Astakhov. Guide to clinical ophthalmology. Moscow: Medical Information Agency. 2014: 960. (In Rus)].
- Williams B.K. Jr, Di Nicola M. Ocular Oncology - Primary and metastatic malignancies. *Med Clin North Am.* 2021; 105(3): 531-50.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.02.005>.
- Taylor T.D., Gupta D., Dalley R.W., et al. Orbital neoplasms in adults: clinical, radiologic, and pathologic review. *Radiographics.* 2013; 33(6): 1739-58.-DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.336135502>.
- Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. *Клиническая офтальмология.* 2001; 2(1): 15-7. [Grishina E.E. Metastatic damage to the organ of vision. *Clinical ophthalmology.* 2001; 2(1): 15-7. (In Rus)].
- Wilson M.W., Czechonska G., Finger P.T., et al. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(5): 416-44.-DOI: [10.1016/s0039-6257\(00\)00210-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00210-1).
- Стуков А.Н., Харитонов Н.Н., Куликов А.Н., и др. Активность отечественного противоопухолевого соединения хлонизол на моделях опухолей век (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии.* 2022; 138(4): 6-14. [Stukov A.N., Kharitonova N.N., Kulikov A.N., et al. Activity of domestic antitumor compound chlonizol on

- models of eyelid tumors (experimental study). *Bulletin of Ophthalmology*. 2022; 138(4): 6-14. (In Rus)].
7. Островская Л.А., Филов В.А., Ивин Б.А., и др. Хлонизол – новый эффективный противоопухолевый препарат из класса нитрозоалкилмочевин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 37–48. [Ostrovskaya L.A., Filov V.A., Ivin B.A., et al. Chlonisol – the new alkylnitrosourea drug with antitumor activity. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 37-48. (in Rus)].
  8. Stukov A.N., Esikov K.A., Usmanova L.M., et al. Synthesis and antitumor activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54(6): 579-81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02242-7>.
  9. 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; 10.08. [Nashkletashvili D.R., Banov S.M., Bekyashev A.Kh., et al. Practical guidelines for drug treatment of metastatic brain tumors. In book: Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines No. 3s2. 2020; 10.08. (In Rus)].
  10. Weller M., Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev*. 2020; 87: 102029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
  11. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., и др. Глава 39. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. 640–654 сс. В кн. под ред. А.Н. Миронов и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая: в двух томах. Изд. Москва: Гриф и К. 2012; 1: 944. [Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Chapter 39. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. 640-654 p. In Ed. by A.N. Mironov, et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one: in two volumes. Moscow: Grif and K. 2012; 1: 944. (In Rus)].
  12. Островская Л.А, Корман Д.Б., Дементьева Н.П., и др. Препараты класса алкилнитрозомочевин в отечественной противоопухолевой химиотерапии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2004; 3(1): 24-36. [Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Dementieva N.P., et al. Drugs of the alkylnitrosourea class in domestic antitumor chemotherapy. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(1): 24-36. (In Rus)].
  13. Змитриченко Ю.Г., Стуков А.Н., Александров В.А., и др. 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): 3-9.-DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>. [Zmitrichenko Yu.G., Stukov A.N., Aleksandrov V.A., et al. Activity of 2-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-1,3-propanediol (chlonisol) versus lomustine in intracranial transplanted tumor model in mice. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2022; (3): 26-32. -DOI: <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-26-32>. (In Rus)].
  14. Alexandrov V.A., Stukov A.N., Zmitrichenko Y.G., Tochilnikov G.V. Comparative activity of chlonisol and temozolomide in mice after intracranial transplantation of Ehrlich carcinoma and HER2-positive breast cancer. *Pharmaceutical Chemistry J*. 2022; 56 (9): 1179-182.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02773-1>.
  15. Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г., Точильников Г.В. Влияние отечественного противоопухолевого соединения из класса нитрозоалкилмочевин хлонизола на общую выживаемость лабораторных грызунов с интракраниальными опухолями: метаанализ результатов доклинических исследований. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022; (2).-DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>. [Murazov Ya.G., Stukov A.N., Zmitrichenko Yu.G., Tochilnikov G.V. The effect of the domestic antitumor compound chlonisol from the class of nitrosoalkylureas on the overall survival of laboratory rodents with intracranial tumors: a metaanalysis of preclinical studies. *Laboratornye Zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2022; (2).-DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-05>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 21.11.2023  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2023  
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

**Сведения об авторах / Author’s information / ORCID**

Валерий Анатольевич Александров / Valery A. Alexandrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0019-2685>.  
 Юлия Геннадьевна Змитриченко / Yuliya G. Zmitrichenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9532>; SPIN-code: 6122-3450.  
 Александр Николаевич Стуков / Alexander N. Stukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-6630>; SPIN-code: 4652-8674.  
 Наталья Николаевна Харитоновна / Natalia N. Kharitonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-7171>; SPIN-code: 3214-2016.  
 Олеся Александровна Беляева / Olesya A. Belyaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2201-5796>; SPIN-code: 674727.  
 Дмитрий Николаевич Суслов / Dmitry N. Suslov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3431-2630>; SPIN-code: 28785.  
 Анна Олеговна Нюганен / Anna O. Nyuganen / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>; SPIN-code: 2357-6059.  
 Григорий Викторович Точильников / Grigory V. Tochilnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-8170>; SPIN-code: 2357-6059.  
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>; SPIN-code: 5124-5881.  
 Татьяна Юрьевна Семглазова / Tatiana Yu. Semglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; SPIN-code: 9773-3759.

