

УДК 615.3



ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА

А.П. Колпаксиди^{1,2}, М.В. Дмитриева², И.В. Ярош¹, И.И. Краснюк¹¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24

E-mail: aleksandrkolpaksidi@gmail.com

Получено 07.03.2021

Принята к печати 21.08.2021

Цель. Обобщение литературных данных о производных индокарбазола, обладающих противоопухолевой активностью.

Материалы и методы. Объектом изучения являлись препараты на основе производных индокарбазола с противоопухолевой активностью. Для поиска материалов по исследуемой проблеме использовали следующие поисково-информационные и библиотечные базы данных: Elibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, а также Государственный реестр лекарственных средств, реестры клинических исследований clinline.ru и clinicaltrials.gov. Поиск проводился по следующим словам/словосочетаниям: индокарбазолы (indolocarbazoles), производные индокарбазолов (indolocarbazole derivatives), стаурополин (staurosporine), ребеккамицин (rebeccamycin), производные стаурополина (staurosporine derivatives), производные ребеккамицина (rebeccamycin derivatives). Поиск проводился с 11 января по 1 марта 2021 года; учитывались соединения с биологической активностью, проходящие или прошедшие доклинические и клинические испытания. Учитывались все материалы с 1977 года по 1 января 2021.

Результаты. Полученные материалы свидетельствуют о том, что производные индокарбазола являются перспективными соединениями для создания противоопухолевых лекарственных препаратов благодаря их свойствам и особенностям механизма действия. Данные препараты обладают избирательностью действия, что обусловлено направлением взаимодействия с конкретными молекулярными мишенями: киназы (особенно протеинкиназа C и её изоферменты), ДНК и ДНК-топоизомеразы. К настоящему времени синтезировано и исследовано множество соединений из класса индокарбазолов, показавших высокую противоопухолевую активность при терапии системных и солидных опухолей. Однако несмотря на это, только один лекарственный препарат на основе производного стаурополина, зарегистрированный под ТН Rydapt® (в США и странах Евросоюза) и Митикайд® (в Российской Федерации), разрешен для применения в клинике.

Заключение. Таким образом проведено обобщение основных данных из научных публикаций, посвященных перспективным противоопухолевым препаратам на основе соединений из класса индокарбазолов. В частности, приведены сведения об их молекулярном строении, происхождении, классификации, основных представителях класса, находящихся на различных стадиях исследований и разрешенных к применению в клинической практике.

Ключевые слова: индокарбазолы; производные индокарбазолов; противоопухолевые агенты; производные стаурополина; производные ребеккамицина

Список сокращений: ЛС – лекарственное средство; ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; РКС – протеинкиназа C; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ТН – торговое наименование

ANTITUMOR DRUGS BASED ON INDOLOCARBAZOL DERIVATIVES

А.П. Kolpaksidi^{1,2}, М.В. Dmitrieva², I.V. Yarosh¹, I.I. Krasnyuk¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

24, Kashirskoe sh., Moscow, Russia, 115478

E-mail: aleksandrkolpaksidi@gmail.com

Received 7 March 2021

Accepted 21 Aug 2021

Для цитирования: А.П. Колпаксиди, М.В. Дмитриева, И.В. Ярош, И.И. Краснюк. Противоопухолевые препараты на основе производных индокарбазола. *Фармация и фармакология*. 2021;9(4):252-265. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-252-265

© А.П. Колпаксиди, М.В. Дмитриева, И.В. Ярош, И.И. Краснюк, 2021

For citation: A.P. Kolpaksidi, M.V. Dmitrieva, I.V. Yarosh, I.I. Krasnyuk. Antitumor drugs based on indolocarbazol derivatives. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(4):252-265. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-252-265

The aim of the work is to generalize the literature data on indolocarbazole derivatives with an antitumor activity.

Materials and methods. The objects of the study were the preparations based on indolocarbazole derivatives with the antitumor activity. To search for materials on the problem under study, the following search and information as well as library databases were used: Elibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, the State Register of Medicines, clinical trials registries clinicaltrials.gov and clinicaltrials.ru. The search for the following words / phrases was performed: indolocarbazoles, indolocarbazole derivatives, staurosporine, rebeccamycin, staurosporine derivatives. The search was conducted from January 11 until March 1, 2021. The compounds with a biological activity which were undergoing or had undergone preclinical and clinical trials, were taken into account. All the materials from 1977 to January 1, 2021, were taken into account.

Results. The materials obtained indicate that indolocarbazole derivatives are promising compounds for the creation of anticancer medicinal preparations due to their properties and peculiarities of the action mechanism. These drugs have a selective action due to the targeted interaction with specific molecular targets: kinases (especially protein kinase C and its isozymes), DNA and DNA topoisomerase. To date, many compounds from the class of indolocarbazoles have been synthesized and investigated. They have shown a high antitumor activity in the treatment of systemic and solid tumors. However, despite this, only one MP based on a staurosporine derivative, registered by the TN of Rydapt® (in the USA and EU countries) and Miticaid® (in the Russian Federation), is approved for use in the clinical practice.

Conclusion. Thus, the basic data from scientific publications on promising anticancer medicinal preparations based on compounds from the class of indolocarbazoles, have been summarized. The information is provided, in particular, on their molecular structure, the origin, classification, the main representatives of the class, which are at various stages of the research and are approved for use in the clinic.

Keywords: indolocarbazoles; indolocarbazole derivatives; antitumor agents; staurosporin derivatives; rebeccamycin derivatives

Abbreviations: P – pharmaceutical; MP – medicinal preparation; DF – dosage form; PKC – protein kinase C; DNA – deoxyribonucleic acid; TN – trade name

ВВЕДЕНИЕ

Рак часто называют «патологией века», рассматривая его в контексте эндемического заболевания, распространяющегося по всему миру. Рак также был определен как «истинная болезнь современности» (Рой Портер) или даже «важный продукт современности» (Сиддхартха Мукерджи). Эти два определения общепризнаны и оправдываются резким увеличением заболеваемости и смертности, которое наблюдается с конца XVIII века до сегодняшнего дня [1]. В 2020 году рак продолжал занимать одно из ведущих мест среди причин смертности и является важным препятствием на пути увеличения ожидаемой продолжительности жизни во всех странах мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2019 году рак является первой или второй ведущей причиной смерти в возрасте до 70 лет в 112 из 183 стран и занимает третье или четвертое место еще в 23 странах [2].

За последние два десятилетия лечение рака с использованием фармакологических подходов сильно изменилось. Долгие годы фундаментальных и клинических исследований привели к переходу от классической противоопухолевой терапии, характеризующейся низкой селективностью действия лекарственных средств (ЛС) и сопровождающейся сильной интоксикацией организма, к более целенаправленным противоопухолевым «снайперам», которые эффективно уничтожают популяции опухолевых клеток с меньшими побочными эффектами [3].

Среди широкого спектра противоопухолевых препаратов особый интерес представляют соединения из группы производных индолокарбазола. Индолокарбазолы – это уникальный класс индольных

алкалоидов природного или синтетического происхождения, которые обладают целым рядом терапевтических свойств – противоопухолевой, антибактериальной, противопаразитарной, противовирусной, иммуномодулирующей активностью [4–7].

Наиболее значимым биологическим профилем соединений из группы производных индолокарбазола является их потенциальное противоопухолевое действие [8]. Отличительной особенностью механизма действия этих препаратов является способность взаимодействовать с несколькими мишенями и индуцировать различные пути гибели опухолевых клеток [9]. Для них такими мишенями являются ДНК, ферменты топоизомеразы и протеинкиназы C (PKC), которые отвечают за регулирование основных аспектов клеточного метаболизма, включая прогрессирующее клеточного цикла [10, 11].

Протеинкиназы C – семейство протеинкиназ, ферментов, осуществляющих фосфорилирование белков и участвующих тем самым в сигнальных каскадах клеток. Термин «протеинкиназа C» относится ко всем описанным изоферментам [12]. Ингибиторы PKC могут снижать экспрессию Р-гликопротеина в опухолевых клетках и тем самым повышать их чувствительность к химиотерапии [13]. Также активация PKC необходима для ангиогенеза опухоли [14].

Топоизомеразы влияют на топологию ДНК и способны релаксировать их сверхспирализованные молекулы путем внесения одно- или двухцепочечных разрывов с последующим восстановлением, а также отрицательных супервитков или катенанов. Ингибиторы этих ферментов широко используются для подавления активности опухолевых топоизомераз I и/или II типа с блокированием клеток в фазе G₂ и

задержкой их вступления в митоз [15]. Ингибиторы топоизомераз – одни из наиболее эффективных индукторов апоптоза, т. е. программируемой гибели опухолевых клеток [10]. Кроме того, синтезирован ряд производных индолокарбазола с антиангиогенным действием, которые способны блокировать васкулогенную мимикрию в опухоли и восстанавливать чувствительность резистентных клеток к химиотерапевтическим препаратам [16, 17]. Эти особенности механизма действия определяют широкий спектр цитотоксической и противоопухолевой активности производных индолокарбазолов.

ЦЕЛЬ. Обобщение литературных данных о производных индолокарбазола, обладающих противоопухолевой активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись препараты на основе производных индолокарбазола, обладающие противоопухолевой активностью. Для поиска материалов использовали следующие поисково-информационные и библиотечные базы данных: Epubrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate, а также Государственный реестр лекарственных средств, реестры клинических исследований clinline.ru и clinicaltrials.gov. Поиск проводился по следующим словам/словосочетаниям: индолокарбазолы (indolocarbazoles), производные индолокарбазолов (indolocarbazole derivatives), стауроспорин (staurosporine), ребеккамицин (rebeccamycin), производные стауроспорина (staurosporine derivatives), производные ребеккамицина (rebeccamycin derivatives). Поиск проводился с 11 января по 1 марта 2021 года; учитывались соединения с биологической активностью, проходящие или прошедшие доклинические и клинические испытания. Учитывались все материалы с 1977 года по 1 января 2021.

Статья представляет собой обзор публикаций, посвящённых производным индолокарбазола, а именно, приведены сведения об их строении, происхождении, классификации, основных представителях класса, находящихся на различных стадиях исследований и разрешенных к применению в клинике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика соединений группы индолокарбазола

Первые индолокарбазолы были обнаружены в стрептомицетах и впоследствии выделены из многочисленных представителей флоры и фауны. На сегодняшний день этот класс соединений также пополнился широким разнообразием синтетических соединений [18]¹.

Индолокарбазолы – это класс гетероциклических

соединений, включающих в свой состав плоский цикл, состоящий из индольного и карбазольного элементов (рис. 1, 2) [18]. Индол, карбазол и их производные – бесцветные твёрдые кристаллические вещества, не растворяющиеся в воде. В стандартных условиях температура плавления индола – 52°C, карбазола – при 247–248°C, температура кипения – 253°C и 354–355°C, соответственно^{2,3}. Карбазольный фрагмент служит лигандом для многих рецепторов и обладает свойством обратимо связываться с ферментами, в частности с ДНК-топоизомеразой I [19], а индольный элемент отвечает за взаимодействие с ДНК [20, 21].

К классу индолокарбазолов относятся 5 подклассов соединений, различающихся структурой плоского ароматического цикла. Речь идет о 5-ти изомерах полициклической системы: индоло[2,3-а]карбазоле (1), индоло[2,3-б]карбазоле (2), индоло[2,3-с]карбазоле (3), индоло[3,2-а]карбазоле (4) и индоло[3,2-б]карбазоле (5) (рис. 3) [18].

Наиболее обширным, биологически значимым и детально изученным является подкласс производных 11,12-дигидроиндоло[2,3-а]карбазола, который включает преимущественно соединения, имеющие в качестве структурной основы индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазольный цикл, в котором 2 индольных фрагмента соединены через бензольный цикл с амидной или имидной группой. Индольные фрагменты соединены через 1 или 2 связи с углеводным фрагментом. При этом в данном подклассе также выделяют небольшую группу соединений, не включающих в свой состав дополнительный пиррольный цикл [18].

Основываясь на количестве гликозидных связей, связывающих углеводный фрагмент с изоиндольным каркасом, производные индолокарбазола можно разделить на 2 подкласса – соединения группы стауроспорина (а) и ребеккамицина (в). У стауроспорина и его производных, например, K252a (б), гликозид связан с 2 индольными группами через атомы азота в отличие от представителей группы ребеккамицина, например, холирин А (г), у которых углеводный остаток присоединяется только к одному индолу. Гетероцикл стауроспорина соединен с лактонным кольцом, гетероцикл ребеккамицина – с имидным кольцом (рис. 4) [22]. В качестве углеводных остатков в структуру индолокарбазолов могут быть включены как моносахара [23, 24], так и дисахара [25–38].

Впрочем, в литературе описаны и производные индолокарбазолов, имеющих иное строение, напри-

¹ ClassyFire. A few examples of indolocarbazoles found in the ClassyFire database. The Metabolomics Innovation Centre (TMIC) [Электронный ресурс]. URL: http://classyfire.wishartlab.com/tax_nodes/C0001866.

² PubChem Compound Summary for CID 798, Indole. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6854>

³ PubChem Compound Summary for CID 6854, Carbazole. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6854>

мер, Go 6976 (рис. 5) и AEB071 (сотрастури́н) (рис. 6) – селективные ингибиторы изоферментов протеинкиназы C α , β 1, δ , ι и ζ . В отличие от стауроспорина, Go 6976 представляет собой метил- и цианоалкилзамещенный негликозидный индолокарбазол [29], сотрастури́н содержит пиперазиновое кольцо, в котором атом азота в кольце несет арильную группу [30].

Различные модификации природных и синтетических производных индолокарбазолов приводят к изменениям их физико-химических свойств и биологической активности, что важно для разработки потенциальных противоопухолевых агентов. Очевидно, что на противоопухолевый эффект целевого соединения могут оказывать влияние как заместители в агликоне, так и природа гликозидного остатка, изменяя фармакодинамические и фармакокинетические свойства [31].

Представители класса индолокарбазолов

Стауроспорин – первое из открытых соединений производных индолокарбазола, был изолирован в 1977 г. в Институте Китасато (Япония) из культур *Streptomyces staurosporeus* и *Streptomyces actuosus*. Стауроспорин оказывает противогрибковое и гипотензивное действие, подавляет агрегацию тромбоцитов, является мощным ингибитором различных протеинкиназ, что обуславливает его применение в качестве противоопухолевого препарата [32, 33].

В 1983 г. из штамма актинобактерий C-38383 был выделен родоначальник второй группы производных индолокарбазола ребеккамицин (NSC 655649) (Bristol-Myers Co., США) [34], который структурно схож с стауроспорином, но обладает меньшей ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ [35]. Механизм противоопухолевого действия ребеккамицина связан с ингибированием топоизомеразы I, что обусловлено его способностью взаимодействовать с ДНК [36].

С целью повышения растворимости и увеличения биологической активности гидрофобные индолокарбазолы стауроспорин и ребеккамицин подвергались различным модификациям: а) присоединение заместителей к верхнему гетероциклу, замену атомов в верхнем гетероцикле или удаление гетероцикла; б) модификации плоского хромофора; в) модификации замены или удаления углеводной части [37–39].

Производные стауроспорина

Мидостаури́н (CGP 41251, PKC 412, NVP-PKC412) (рис. 7) представляет собой N-бензоильное⁴ производное стауроспорина и является синтетическим ингибитором множества киназ, включая FLT3 и KIT, с

антиангиогенной и противоопухолевой активностью [40]. Одобрен FDA⁵ и EMA⁶ под ТН Rydapt® (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария)⁷, в России данный ЛП зарегистрирован под ТН Митикайд® (ЛП-005927)⁸. ЛП представляет собой капсулы с жидким содержимым для перорального применения, каждая из которых содержит 25 мг мидостаурина⁹.

Энзастаури́н (LY-317615, LY317615) (Eli Lilly and Company, США) (рис. 8) представляет собой полученный из стауроспорина ациклический бисиндололилмалеимид, селективно ингибирующий протеинкиназу- β . Механизм противоопухолевого действия энзастаурина обусловлен несколькими эффектами. Во-первых, препарат обладает антиангиогенными свойствами, связанными со снижением уровня фактора роста эндотелия сосудов. Во-вторых, энзастаури́н напрямую индуцирует гибель опухолевых клеток за счет снижения фосфорилирования протеинкиназы [41]. Проводились многочисленные исследования в моно- и комбинированной терапии онкологических заболеваний различных нозологий, например, опухолей нервной системы [42–44], толстой кишки [45], лимфомы [46–49], миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема [50], немелкоклеточного рака лёгкого [51], предстательной железы [52], яичников [53] и др.

Сотрастури́н (AEB071) (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) (рис. 56) является селективным ингибитором PKC β [54], предотвращающим активацию Т-клеток, имеет пиперазиновое кольцо, поэтому данное соединение можно отнести к классу органических соединений, известных как н-арилпиперазины (рис. 6) [55]. Исследовалось применение сотрастурина в терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака желудка [56], ульвеальной меланомы [57], псориаза [58], а также при трансплантации почек [59, 60].

Лестауртиниб (A-154475, A-154475.0, CEP-701, KT-555, KT-5555, KT5555, SP-924, SP924, SPM-924) (Cephalon, Inc., США) (рис. 9)¹⁰. Изучался в лечении инфекций центральной нервной системы, вызванных свободноживущими амёбами [61], миелоидного лейкоза [62–64], полицитемии и эссенциальной тромбоцитозии [65], миелофиброза [66], рака предстательной железы [67, 68], нейробластом [69, 70] псориаза [71].

⁵ Highlights of prescribing information. Rydapt. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997s000lbl.pdf

⁶ Rydapt. European Medicines Agency [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rydapt>

⁷ RYDAPT® (midostaurin) Capsules. AML & ASM Treatment Novartis AG [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rydapt.com/>

⁸ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Митикайд®. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁹ Highlights of prescribing information. Rydapt. U.S. Food and Drug Administration.

¹⁰ Lestaurtinib. DrugBank [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06469>

⁴ PubChem. Compound Summary for CID 9829523, Midostaurin. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midostaurin>

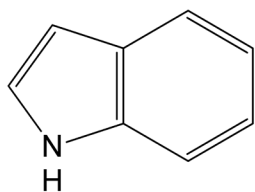


Рисунок 1 – Структурная формула индола

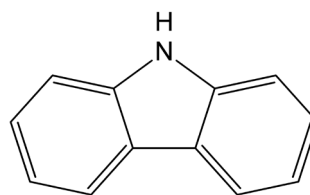


Рисунок 2 – Структурная формула карбазола

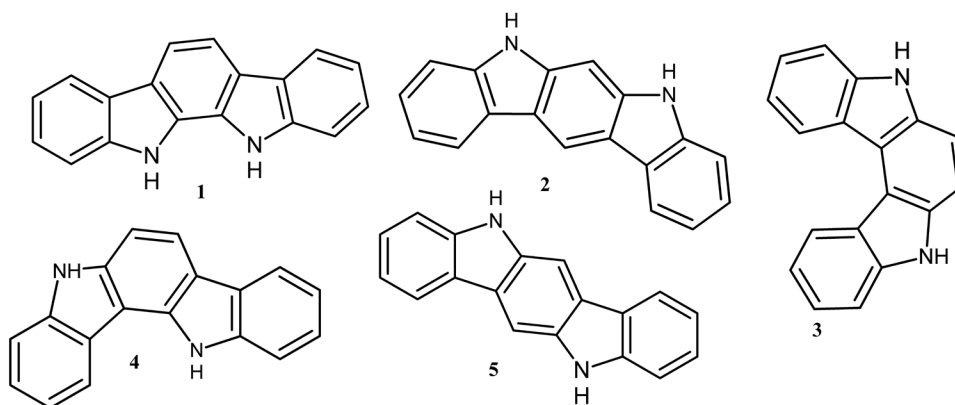
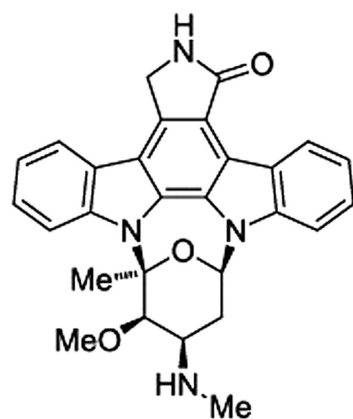
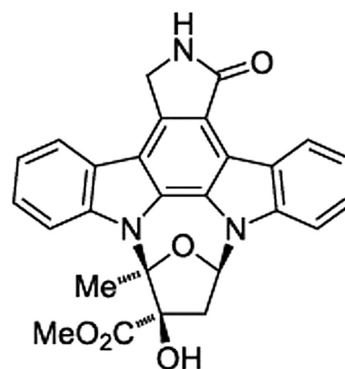


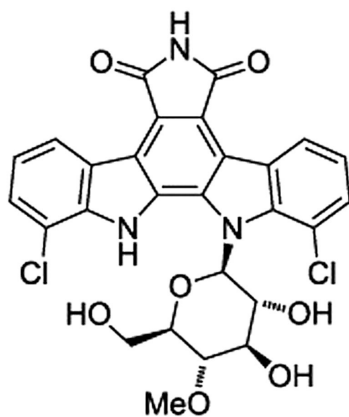
Рисунок 3 – Структурные формулы изомеров индолокразолов



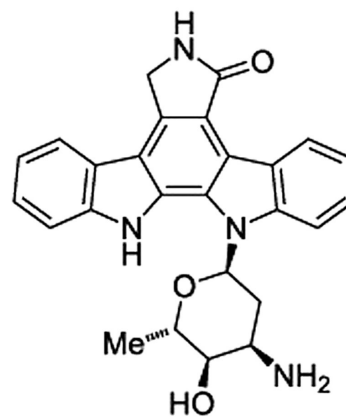
а



б



в



г

Рисунок 4 – Структурные формулы производных индолокразола

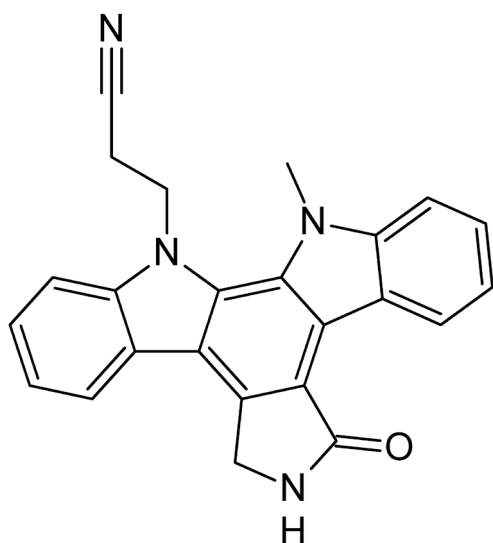


Рисунок 5 – Структурная формула Go 6976

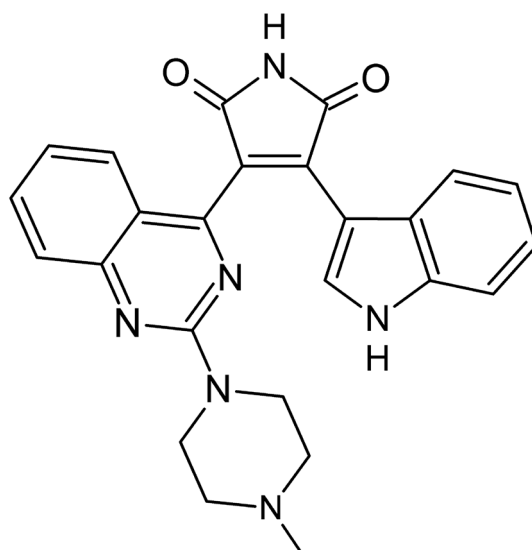


Рисунок 6 – Структурная формула сотрастаурина

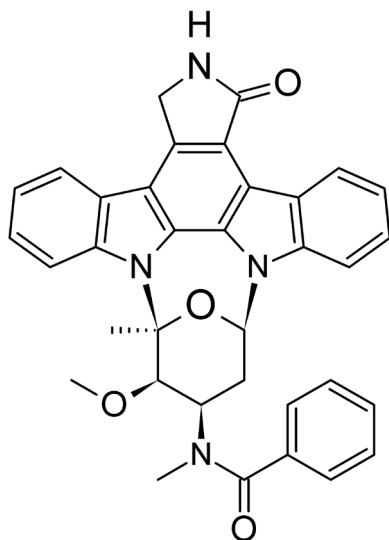


Рисунок 7 – Структурная формула мидостаурина

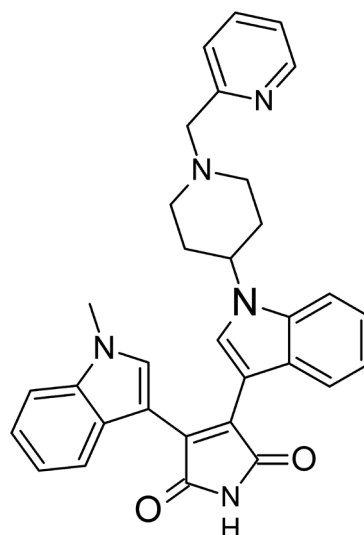


Рисунок 8 – Структурная формула энзастаурина

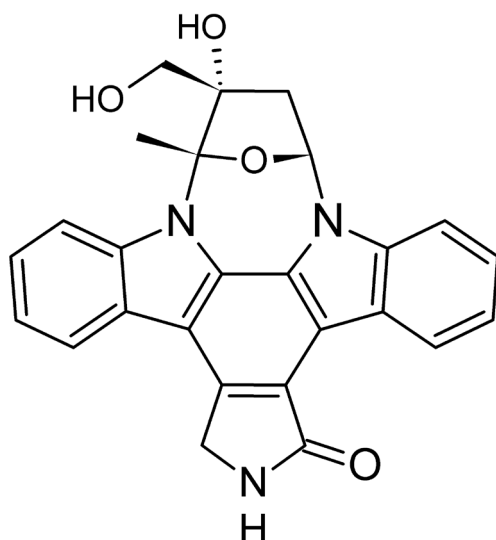


Рисунок 9 – Структурная формула лестауртиниба

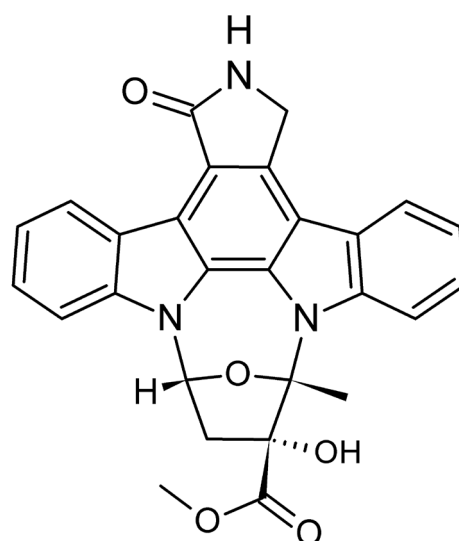


Рисунок 10 – Структурная формула K-252a

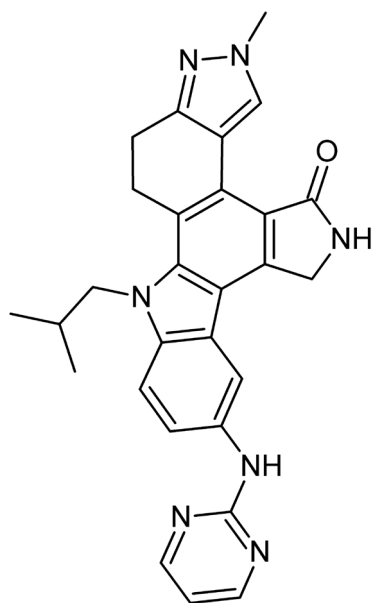


Рисунок 11 – Структурная формула CEP-11981

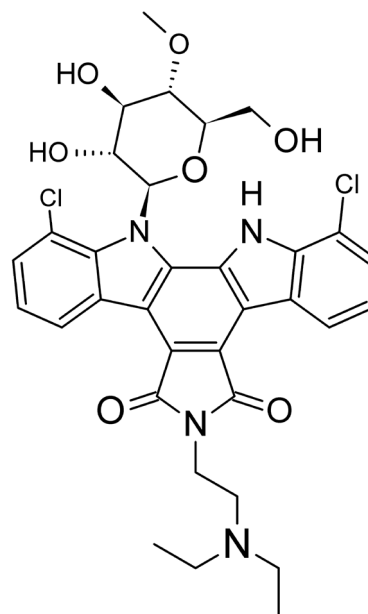


Рисунок 12 – Структурная формула бекатекарина

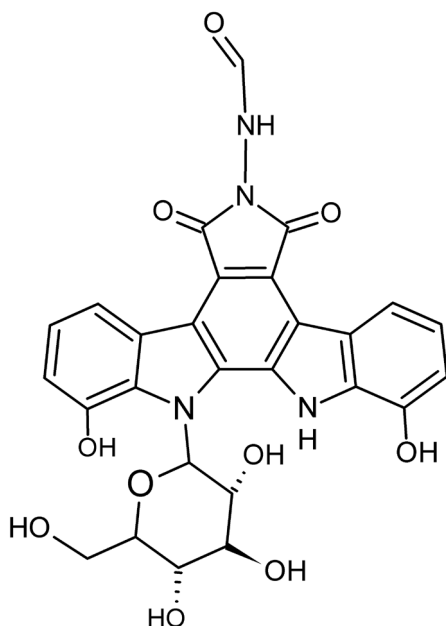


Рисунок 13 – Структурная формула NB-506

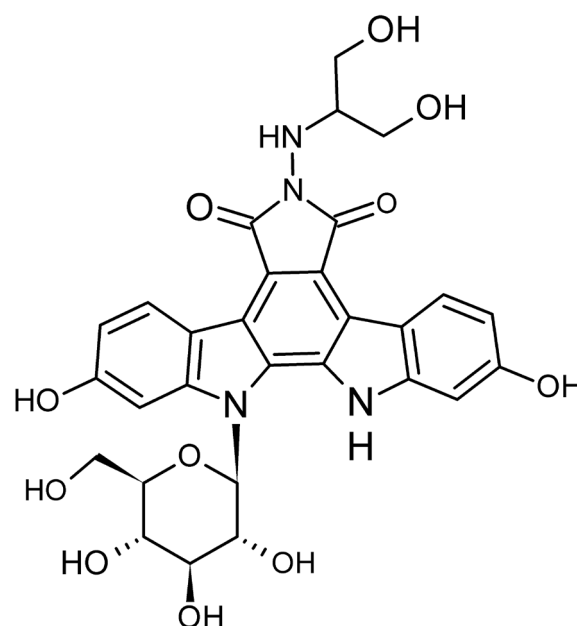


Рисунок 14 – Структурная формула эдотекарина

Среди производных стауроспорина антибиотик K-252a (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Япония) (рис. 10)¹¹, выделенное из культуры *Nocardopsis* sp. K-252a, представляет собой уникальный по своей структуре индолокарбазольный гликозид и проявляет мощную нейропротекторную противоопухолевую активность. K-252a состоит из K-252c и необычного дигидрострептозного фрагмента, связанных вместе двумя связями C-N [72]. Его полусинтетическое производное KT5720 ингибирует цАМФ-зависимую про-

теинкиназу. Активность KT5720 подтверждена на гранулёзных клетках яичника животных [73, 74].

Перспективным полусинтетическим производным стауроспорина является **стаупримид** (The Scripps Research Institute, США), который подавляет транскрипцию онкогена MYC NME2, а также увеличивает эффективность направленной дифференцировки эмбриональных стволовых клеток [75, 76].

CEP-11981 (Cephalon, Inc., США) (рис. 11) – это таргетный препарат для перорального введения, проявляющий высокую ингибирующую активность в отношении нескольких мишеней – рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1 и 2, тирозинкиназы 2

¹¹ PubChem. Compound Summary for CID 3035817, Antibiotic K 252a. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Antibiotic-K-252a>

и фактора роста фибробластов-1, протоонкоген c-SRC и Aurora A. Исследования фармакологической активности на моделях опухолей животных и человека показали устойчивое дозозависимое антиангиогенное и противоопухолевое действие. Кроме того, CEP-11981 показал превосходную биодоступность, метаболическую стабильность и другие фармакокинетические свойства. Завершены клинические исследования I фазы по оценке фармакокинетики и фармакодинамики CEP-11981 у пациентов с запущенными, рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями [77, 78].

Go 6976 (Godecke AG, Германия) (рис. 5) – производное индокарбазола, содержащее вместо гликозидного остатка пропаннитриловый радикал¹². Go 6976 является селективным ингибитором PKC α и β , умеренно ингибирует активацию протеинкиназы, регулируемой внеклеточными сигналами [79]. Кроме того, данный индокарбазол является потенциальным противоопухолевым препаратом благодаря его способности стимулировать образование клеточных соединений (образование повышенного количества десмосом и сращений), подавлять миграцию и инвазию опухолевых клеток [80].

Также в литературе имеются данные о множестве других соединений производных стауроспорина: ZHD-0501 [81]; BMY-41950 (RK 1409) [82]; UCN-01 и UCN-02 [83]; CEP-7055 и CEP-5214 [84]; CEP-701; CEP-2563 и CEP-751 (KT-6587) [85]; KT5926 [86]; Ro 318220 и GF 109203X [87]; CEP-1347¹³ и др.

Среди отечественных соединений производных стауроспорина наиболее известны N-гликозиды индолокарбазолов: ЛХС-976, ЛХС-983, ЛХС-985, ЛХС-999, ЛХС-1006, ЛХС-1007, ЛХС-1040, ЛХС-1054, ЛХС-1098, ЛХС-1208, ЛХС-1269 и др. [88-93]. Среди них на сегодняшний день как противоопухолевые средства наиболее изученными являются соединения ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

Производное индокарбазола **ЛХС-1208** проявляет сильную ингибирующую активность в отношении киназ¹⁴ – циклинзависимой киназы, протеинкиназы C и тирозинкиназы; второй мишенью является ДНК и комплекс ДНК с топоизомеразой. К настоящему времени завершены доклинические испытания инъекционной лекарственной формы ЛХС-1208, содержащей в качестве сорастворителя гидрофобной активной субстанции диметилсульфоксид и солюбилизатор коллидон 17PF [94]. Также для данного соединения разработана ЛФ на основе липосом в виде лиофилизата для приготовления эмульсии для инъекций [95].

ЛХС-1269 – производное индокарбазола с

углеводным остатком ксилозой, обладающее цитотоксическим и антиангиогенным действием и показавшее высокую противоопухолевую активность в отношении ряда перевиваемых асцитных и солидных моделей опухолей [96, 97]. К настоящему времени для ЛХС-1269 разработан состав и технология получения инъекционной липосомальной лекарственной формы [98].

Производные ребеккамицина

На основе ребеккамицина был получен гликозил-дихлориндокарбазольный аналог с улучшенной растворимостью в воде – бекатекарин (BMS-181176, BMY-27557, NSC-655649, XL 119, XL-119, XL119) (National Cancer Institute, США) (рис. 12)¹⁵ [99]. Бекатекарин представляет собой противоопухолевый антибиотик с ингибирующей активностью как в отношении топоизомеразы I, так и в отношении топоизомеразы II, а также способностью интеркалировать ДНК [100, 104]. Исследовался в лечении рака лёгкого [101, 104], рака крови [102], опухолей нервной системы [99] и солидных опухолей [103].

NB-506 (Banyu Co., Япония) (рис. 13) представляет собой гликозидное производное ребеккамицина, противоопухолевая активность которого обусловлена его способностью взаимодействовать с ДНК и ингибировать топоизомеразу I. Остаток глюкозы, присоединенный к планарному хромофору индокарбазола, играет значительную роль во взаимодействии ЛС с нуклеиновыми кислотами и способствует стабилизации ковалентных комплексов топоизомеразы I–ДНК [105]. Сообщается, что NB-506 находится на стадии клинических исследований [106].

Эдотекарин (J-107088, J-107088, PF-804950, PNA-782615) (Banyu Co., Япония) (рис. 14) является производным NB-506 с широким спектром противоопухолевой активности и представляет собой ингибитор топоизомеразы I, который индуцирует расщепление одноцепочечной ДНК более эффективно, чем исходный индокарбазол или камптотецин. В отличие от других ингибиторов топоизомеразы I противоопухолевая активность меньше зависит от клеточного цикла. Несмотря на то, J-107088 имеет сходную со стауроспорином структуру, данный препарат не обладает свойствами ингибитора протеинкиназ [107]. Активно исследовался в моно- и комбинированной терапии онкологических заболеваний [108–115].

Также было обнаружено, что при выращивании в определённой среде, содержащей 0,05% раствора бромид, *Saccharothrix aerocolonigenes* ATCC 39243 производит аналог ребеккамицина, который был обозначен как бромбеккамицин. Он имеет ту же структуру, что и ребеккамицин, за исключением замены двух атомов хлора атомами брома в молекуле.

¹² PubChem Compound Summary for CID 3501, Go-6976. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Go-6976>

¹³ CEP-1347. DrugBank [Электронный ресурс]. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05403>

¹⁴ Изоферменты не указаны.

¹⁵ PubChem Compound Summary for CID 101524, Becatecarin. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Becatecarin>

Авторы исследования предполагают наличие у соединения активности против лейкоза P-388 мышей [116].

На основе ребеккамицина также были получены такие соединения, как BMS-250749, BMS-210287, BMS-251873, SA315F, AT2433-A1, AT2433-A2, AT2433-B1, AT2433-B2 и др. [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным вопросом медицинской науки является создание новых ЛП для терапии онкологических заболеваний. Перспективным классом противоопухолевых препаратов являются производные индолакарбазолов, характеризующихся направленным механизмом действия на такие мишени, как киназы (особенно PKC и её изоферменты), ДНК и ДНК-топоизомеразы I и II. Эти соединения, наряду с противоопухолевым действием, обладают широким спектром

биологической активности, что также позволяет применять их в терапии иных нозологий, в том числе в трансплантологии.

К настоящему времени синтезировано довольно большое количество соединений, находящихся на различных стадиях доклинических и клинических исследований, относящихся к двум подклассам – производные стауроспорина и ребеккамицина. Однако для применения в клинической практике пока разрешен лишь один ЛП на основе производного стауроспорина – мидостаурин, зарегистрированный за рубежом под ТН Rydapt®, в РФ – Митикайд. Поэтому для расширения арсенала таргетных противоопухолевых препаратов необходимо дальнейшее изучение известных синтезированных производных индолакарбазола, а также поиск новых соединений с улучшенными характеристиками.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.П. Колпаксиди – написание, планирование и редактирование обзора, поиск материалов;
М.В. Дмитриева – планирование и редактирование обзора, планирование, поиск материалов;
И.В. Ярош – поиск материалов; И.И. Краснюк – поиск материалов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Falzone L., Salomone S., Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium // *Frontiers in pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1300. DOI: 10.3389/fphar.2018.01300.
2. Sung H., Siegel R.L., Jemal A., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71, No. 3. – P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Kroschinsky F., Stölzel F., von Bonin S., Beutel G., Kochanek M., Kiehl M., Schellongowski P. Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management // *Crit Care*. – 2017. – Vol. 21, No. 1. – P. 89. DOI: 10.1186/s13054-017-1678-1.
4. Olano C., Méndez C., Salas J. A. Antitumor compounds from marine actinomycetes // *Marine drugs*. – 2009. – Vol. 7, No. 2. – P. 210–248. DOI: 10.3390/md7020210.
5. Bashir M., Bano A., Ijaz A.S., Chaudhary B.A. Recent developments and biological activities of N-substituted carbazole derivatives: a review // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, No. 8. – P. 13496–13517 DOI: 10.3390/molecules200813496.
6. Cartuche L., Sifaoui I., López-Arencibia A., Bethencourt-Estrella C.J., Nicolás-Hernández S.D., Lorenzo-Morales J., Piñero J.E., Díaz-Marrero A.R., Fernández J.J. Antikinetoplastid activity of indolocarbazoles from *Streptomyces sanyensis* // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, No. 4. – P. 657. DOI: 10.3390/biom10040657.
7. Knübel G., Larsen L.K., Moore R.E., Levine I.A., Patterson G.M. Cytotoxic, antiviral indolocarbazoles from a blue-green alga belonging to the Nostocaceae // *The Journal of antibiotics*. – 1990. – Vol. 43, No. 10. – P. 1236–1239. DOI: 10.7164/antibiotics.43.1236.
8. Wang W., Lv M., Zhao X., Zhang J. Developing a novel indolocarbazole as histone deacetylases inhibitor against leukemia cell lines // *Journal of analytical methods in chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. DOI: 10.1155/2015/675053.
9. Киселева М.П., Покровский В.С., Татарский В.В., Борисова Л.М., Голубева И.С., Эктова Л.В. Производные индолакарбазолов – перспективный класс противоопухолевых препаратов // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 4. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-20-26.
10. Деженкова Л.Г., Цветков В.Б., Штиль А.А. Ингибиторы топоизомераз I и II: химическая структура, механизмы действия и роль в химиотерапии опухолей // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83, № 1. – С. 82–94.
11. Cartuche L., Reyes-Batlle M., Sifaoui I., Arberas-Jimenez I., Pinero J.E., Fernandez J.J., Lorenzo-Morales J., Diaz-Marrero R. Antiamoebic activities of indolocarbazole metabolites isolated from *Streptomyces sanyensis* cultures // *Marine drugs*. – 2019. – Vol. 17, No. 10. – P. 588. DOI: 10.3390/md17100588.
12. Mellor H., Parker P.J. The extended protein kinase C superfamily // *Biochemical Journal*. – 1998. – Vol. 332, No. 2. – P. 281–292. DOI: 10.1042/bj3320281.
13. List A.F. Non-P-glycoprotein drug export mechanisms of multidrug resistance // *Seminars in hematology*. – 1997. – Vol. 34, No. 4 Suppl 5. – P. 20–24.
14. Блохин Д.Ю., Чмутин Е.Ф., Иванов П.К. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенеза и апоптоза // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2011. – Т. 10, № 3.
15. Трещалин М.И., Неборак Е.В. Топоизомеразы: особен-

- ности действия, классификация, клеточные функции, ингибиторы, антрафурандион // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 2. DOI: 0.18821/1028-9984-2018-23-2-60-7.
16. Вартанян А.А., Барышникова М.А., Еремина В.А., Минер Т.Д., Тихонова Н.И., Кузьмина Н.Е., Эктова Л.В. Производные индолокарбазолов, блокирующие васкулогенную мимикрию в опухоли. Патент РФ 2557554 от 09.09.2014 г.
 17. Acero N., Braña M.F., Añorbe L., Domínguez G., Muñoz-Mingarro D., Mitjans F., Piulats J. Synthesis and biological evaluation of novel indolocarbazoles with anti-angiogenic activity // *European journal of medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 48. – P. 108–113. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.11.040. Epub 2011 Dec 7.
 18. Зенков Р.Г., Эктова Л.В., Власова О.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Кирсанов К.И. Индоло[2,3-а]карбазолы: разнообразие, биологические свойства, применение в противоопухолевой терапии // *Химия гетероциклических соединений*. – 2020. – Т. 56, № 6. – С. 644–658. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-32-39.
 19. Parisi O.I., Morelli C., Puoci F., Saturnino C., Caruso A., Sisci D., Trombino G.E., Picci N., Sinicropi M.S. Magnetic molecularly imprinted polymers (MMIPs) for carbazole derivative release in targeted cancer therapy // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2014. – Vol. 2, No. 38. – P. 6619–6625. DOI: 10.1039/c4tb00607k.
 20. Caruso A., Ceramella J., Iacopetta D., Saturnino C., Mauro M.V., Bruno R., Aquaro S., Sinicropi M.S. Carbazole derivatives as antiviral agents: an overview // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, No. 10. – P. 1912. DOI: 10.3390/molecules24101912.
 21. Lafayette E.A., de Almeida S.M.V., Cavalcanti Santos R.V., de Oliveira J.F., Amorim C.A.D.C., da Silva R.M.F., Pitta M.G.D.R., Pitta I.D.R., de Moura R.O., de Carvalho Júnior L.B., de Melo Rêgo M.J.B., de Lima M.D.C.A. Synthesis of novel indole derivatives as promising DNA-binding agents and evaluation of antitumor and antitopoisomerase I activities // *European journal of medicinal chemistry*. – 2017. – Vol. 136. – P. 511–522. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.05.012.
 22. Speck K., Magauer T. The chemistry of isoindole natural products // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2013. – Vol. 9, No. 1. – P. 2048–2078. DOI: 10.3762/bjoc.9.243.
 23. Борисова Л.М., Голубева И.С., Горюнова О.В., Ерёмина В.А., Жукова О.С., Киселёва М.П., Маркова Н.П., Медведева Л.А., Мельник С.Я., Минер Т.Д., Смирнова З.С., Тихонова Н.И., Фетисова Л.В., Эктова Л.В., Ярцева И.В. N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов, обладающие противоопухолевой активностью. Патент РФ 2548045 от 27.02.2014 г.
 24. Ohkubo M., Nishimura T., Kawamoto H., Nakano M., Honma T., Yoshinari T., Arakawa H., Suda H., Morishima H., Nishimura S. Synthesis and biological activities of NB-506 analogues modified at the glucose group // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2000. – Vol. 10, No. 5. – P. 419–422. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00004-4.
 25. Carrasco C., Facompré M., Chisholm J.D., Van Vranken D.L., Wilson W.D., Bailly C. DNA sequence recognition by the indolocarbazole antitumor antibiotic AT2433-B1 and its diastereoisomer // *Nucleic acids research*. – 2002. – Vol. 30, No. 8. – P. 1774–1781. DOI: 10.1093/nar/30.8.1774.
 26. Animati F., Berettoni M., Bigioni M., Binaschi M., Felicetti P., Gontrani L., Incani O., Madami A., Monteagudo E., Olivieri L., Resta S., Rossi C., Cipollone A. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of rebeccamycin analogues modified in the carbohydrate moiety // *ChemMedChem*. – 2008. – Vol. 3, No. 2. – P. 266. DOI: 10.1002/cmdc.200700232.
 27. Singh S., Kim Y., Wang F., Bigelow L., Endres M., Kharel M.K., Babnigg G., Bingman C.A., Joachimiak A., Thorson J.S., Phillips G.N. Jr. Structural characterization of AtmS13, a putative sugar aminotransferase involved in indolocarbazole AT 2433 aminopentose biosynthesis // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 83, No. 8. – P. 1547–1554. DOI: 10.1002/prot.24844.
 28. Shaaban K.A., Elshahawi S.I., Wang X., Horn J., Kharel M.K., Leggas M., Thorson J.S. Cytotoxic indolocarbazoles from *Actinomadura melliaura* ATCC 39691 // *Journal of natural products*. – 2015. – Vol. 78, No. 7. – P. 1723–1729. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00429.
 29. Martiny-Baron G., Kazanietz M.G., Mischak H., Blumberg P.M., Kochs G., Hug H., Marmé D., Schächtele C. Selective inhibition of protein kinase C isozymes by the indolocarbazole Gö 6976 // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Vol. 268, No. 13. – P. 9194–9197.
 30. Wagner J., von Matt P., Sedrani R., Albert R., Cooke N., Ehrhardt C., Geiser M., Rummel G., Stark W., Strauss A., Cowan-Jacob S.W., Beerli C., Weckbecker G., Evenou J.P., Zenke G., Cottens S. Discovery of 3-(1 H-indol-3-yl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl) quinazolin-4-yl] pyrrole-2, 5-dione (AEB071), a potent and selective inhibitor of protein kinase C isotypes // *Journal of medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 52, No. 20. – P. 6193–6196. DOI: 10.1021/jm901108b.
 31. Киселева М.П., Покровский В.С., Борисова Л.М., Голубева И.С., Эктова Л.В. Влияние химической структуры производных N-гликозидов индоло [2, 3-а] пирроло [3, 4-с] карбазолов на противоопухолевую активность // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2019. – Т. 18, № 2. DOI: 10.17650 / 1726-9784-2019-18-2-32-39.
 32. Omura S., Sasaki Y., Iwai Y., Takeshima H. Staurosporine, a potentially important gift from a microorganism // *The Journal of antibiotics*. – 1995. – Vol. 48, No. 7. – P. 535–548. DOI: 10.7164/antibiotics.48.535.
 33. Salas A.P., Zhu L., Sánchez C., Braña A.F., Rohr J., Méndez C., Salas J.A. Deciphering the late steps in the biosynthesis of the anti-tumour indolocarbazole staurosporine: sugar donor substrate flexibility of the StaG glycosyltransferase // *Molecular microbiology*. – 2005. – Vol. 58, No. 1. – P. 17–27. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04777.x.
 34. Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T., Tomita K. Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent // *The Journal of antibiotics*. – 1987. – Vol. 40, No. 5. – P. 668–678. DOI: 10.7164/antibiotics.40.668.
 35. Nettleton D.E., Doyle T.W., Krishnan B., Matsumoto G.K., Clardy J. Isolation and structure of rebeccamycin-a new antitumor antibiotic from *Nocardia aerocoligenes* // *Tetrahedron letters*. – 1985. – Vol. 26, No. 34. – P. 4011–4014. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)89280-1.
 36. Bailly C., Riou J.F., Colson P., Houssier C., Rodrigues-Pereira E., Prudhomme M. DNA cleavage by topoisomerase I in the presence of indolocarbazole derivatives of rebeccamycin // *Biochemistry*. – 1997. – Vol. 36, No. 13. – P. 3917–3929. DOI: 10.1021/bi9624898.
 37. Wada Y., Nagasaki H., Tokuda M., Orito K. Synthesis of N-protected staurosporinones // *The Journal of organic chemistry*. – 2007. – Vol. 72, No. 6. – P. 2008–2014. DOI: 10.1021/jo062184r.
 38. Prudhomme M. Biological targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety // *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. – 2004. – Vol. 4, No. 6. – P. 509–521. DOI: 10.2174/1568011043352650.
 39. Gescher A. Analogs of staurosporine: potential anticancer

- drugs? // General Pharmacology: The Vascular System. – 1998. – Vol. 31, No. 5. – P. 721–728. DOI: 10.1016/s0306-3623(98)00069-x.
40. Kim E. S. Midostaurin: first global approval // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77, No. 11. – P. 1251–1259.
 41. Jane E.P., Pollack I.F. Enzastaurin induces H2AX phosphorylation to regulate apoptosis via MAPK signalling in malignant glioma cells // *European Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 46. – No. 2. – P. 412–419. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.10.014.
 42. Kilburn L.B., Kocak M., Decker R.L., Wetmore C., Chintagumpala M., Su J., Goldman S., Banerjee A., Gilbertson R., Fouladi M., Kun L., Boyett J.M., Blaney S.M. A phase 1 and pharmacokinetic study of enzastaurin in pediatric patients with refractory primary central nervous system tumors: a pediatric brain tumor consortium study // *Neuro-oncology*. – 2015. – Vol. 17, No. 2. – P. 303–311. DOI: 10.1093/neuonc/nou114.
 43. Butowski N., Chang S.M., Lamborn K.R., Polley M.Y., Pieper R., Costello J.F., Vandenberg S., Parvataneni R., Nicole A., Sneed P.K., Clarke J., Hsieh E., Costa B.M., Reis R.M., Hristova-Kazmierski M., Nicol S.J., Thornton D.E., Prados M.D. Phase II and pharmacogenomics study of enzastaurin plus temozolomide during and following radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme and gliosarcoma // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13, No. 12. – P. 1331–1338. DOI: 10.1093/neuonc/nor130.
 44. Wick W, Puduvalli V.K., Chamberlain M.C., van den Bent M.J., Carpentier A.F., Cher L.M., Mason W., Weller M., Hong S., Musib L., Liepa A.M., Thornton D.E., Fine H.A. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma // *Journal of clinical oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 7. – P. 1168. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2595.
 45. Glimelius B., Lahn M., Gawande S., Cleverly A., Darstein C., Musib L., Liu Y., Spindler K.L., Frödin J.E., Berglund A., Byström P., Qvortrup C., Jakobsen A., Pfeiffer P. A window of opportunity phase II study of enzastaurin in chemo-naïve patients with asymptomatic metastatic colorectal cancer // *Annals of oncology*. – 2010. – Vol. 21, No. 5. – P. 1020–1026. DOI: 10.1093/annonc/mdp521.
 46. He Y., Li J., Ding N., Wang X., Deng L., Xie Y., Ying Z., Liu W., Ping L., Zhang C., Song Y., Zhu J. Combination of Enzastaurin and Ibrutinib synergistically induces anti-tumor effects in diffuse large B cell lymphoma // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 38, No. 1. – P. 86. DOI: 10.1186/s13046-019-1076-4.
 47. Li X., Fang X., Li S., Zhang W., Yang N., Cui Y., Huang H., Cai R., Lin X., Fu X., Hong H., Lin T. A pharmacokinetic and safety study of a fixed oral dose of enzastaurin HCl in native Chinese patients with refractory solid tumors and lymphoma // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, No. 14. – P. 18585–18593. DOI: 10.18632/oncotarget.7875.
 48. Morschhauser F., Seymour J.F., Kluin-Nelemans H.C., Grigg A., Wolf M., Pfreundschuh M., Tilly H., Raemaekers J., van't Veer M.B., Milpied N., Cartron G., Pezzutto A., Spencer A., Reyes F., Dreyling M. A phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. // *Annals of oncology*. – 2008. – Vol. 19, No. 2. – P. 247–253. DOI:10.1093/annonc/mdm463.
 49. Querfeld C., Kuzel T.M., Kim Y.H., Porcu P., Duvic M., Musiek A., Rook A.H., Mark L.A., Pinter-Brown L., Hamid O., Lin B., Bian Y., Boye M., Day J.M., Rosen S.T. Multicenter phase II trial of enzastaurin in patients with relapsed or refractory advanced cutaneous T-cell lymphoma // *Leukemia & lymphoma*. – 2011. – Vol. 52, No. 8. – P. 1474–1480. DOI: 10.3109/10428194.2011.572265.
 50. Ghobrial I.M., Vij R., Siegel D., Badros A., Kaufman J., Raju N., Jakubowiak A., Savona M.R., Obreja M., Berdeja J.G. A Phase Ib/II Study of Oprozomib in Patients with Advanced Multiple Myeloma and Waldenström Macroglobulinemia. // *Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 25, No. 16. – P. 4907–4916. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3728.
 51. Chiappori A., Bepler G., Barlesi F., Soria J.C., Reck M., Bearz A., Barata F., Scagliotti G., Park K., Wagle A., Liepa A.M., Zhao Y.D., Chouaki N., Iscoe N., von Pawel J. Phase II, double-blinded, randomized study of enzastaurin plus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2010. – Vol. 5, No. 3. – P. 369–375. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181cee24f.
 52. Dreicer R., Garcia J., Hussain M., Rini B., Vogelzang N., Srinivas S., Somer B., Zhao Y.D., Kania M., Raghavan D. Oral enzastaurin in prostate cancer: a two-cohort phase II trial in patients with PSA progression in the non-metastatic castrate state and following docetaxel-based chemotherapy for castrate metastatic disease // *Investigational new drugs*. – 2011. – Vol. 29, No. 6. – P. 1441–1448. DOI: 10.1007/s10637-010-9428-0.
 53. Usha L., Sill M.W., Darcy K.M., Benbrook D.M., Hurteau J.A., Michelin D.P., Mannel R.S., Hanjani P., De Geest K., Godwin A.K. A Gynecologic Oncology Group phase II trial of the protein kinase C-beta inhibitor, enzastaurin and evaluation of markers with potential predictive and prognostic value in persistent or recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies // *Gynecol Oncol.* – 2011. – Vol. 121, No. 3. – P. 455–461. DOI: 10.1016/j.jgyno.2011.02.013.
 54. Naylor T.L., Tang H., Ratsch B.A., Enns A., Loo A., Chen L., Lenz P., Waters N.J., Schuler W., Dörken B., Yao Y.M., Warmuth M., Lenz G., Stegmeier F. Protein kinase C inhibitor sotrastaurin selectively inhibits the growth of CD79 mutant diffuse large B-cell lymphomas // *Cancer research*. – 2011. – Vol. 71, No. 7. – P. 2643–2653. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2525.
 55. Fang Y.H., Joo D.J., Lim B.J., Huh K.H., Kim M.S., Suh H., Kim Y.S. The effects of AEB071 (sotrastaurin) with tacrolimus on rat heterotopic cardiac allograft rejection and survival // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 171, No. 1. – P. e133–e137. DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.039.
 56. Yuan Y., Yangmei Z., Rongrong S., Xiaowu L., Youwei Z., Sun S. Sotrastaurin attenuates the stemness of gastric cancer cells by targeting PKCδ. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 117. – P. 109165. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109165.
 57. Piperno-Neumann S., Larkin J., Carvajal R.D., Luke J.J., Schwartz G.K., Hodi F.S., Sablin M.P., Shoushtari A.N., Szpakowski S., Chowdhury N.R., Brannon A.R., Ramkumar T., de Koning L., Derti A., Emery C., Yerramilli-Rao P., Kapiteijn E. Genomic profiling of metastatic uveal melanoma and clinical results of a phase I study of the protein kinase C inhibitor AEB071 // *Molecular cancer therapeutics*. – 2020. – Vol. 19, No. 4. – P. 1031–1039. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0098.
 58. Skvara H., Dawid M., Kleyn E., Wolff B., Meingassner J.G., Knight H., Dumortier T., Kopp T., Fallahi N., Stary G., Burkhart C., Grenet O., Wagner J., Hijazi Y., Morris R.E., McGeown C., Rordorf C., Griffiths C.E., Stingl G., Jung T. The PKC inhibitor AEB071 may be a therapeutic option for psoriasis // *The Journal of clinical investigation*. – 2008. – Vol. 118, No. 9. – P. 3151–3159. DOI: 10.1172/JCI35636.
 59. Kovarik J.M., Steiger J.U., Grinyo J.M., Rostaing L., Arns W., Dantal J., Proot P., Budde K; Sotrastaurin Renal Transplant Study Group. Pharmacokinetics of sotrastaurin combined with tacrolimus or mycophenolic acid in de novo kidney

- transplant recipients // Transplantation. – 2011. – Vol. 91, No. 3. – P. 317–322. DOI: 10.1097/TP.0b013e318203860d.
60. Matz M., Naik M., Mashreghi M.F., Glander P., Neumayer H.H., Budde K. Evaluation of the novel protein kinase C inhibitor sotrastaurin as immunosuppressive therapy after renal transplantation // Expert opinion on drug metabolism & toxicology. – 2011. – Vol. 7, No. 1. – P. 103–113. DOI: 10.1517/17425255.2011.540238.
 61. Kangussu-Marcolino M.M., Ehrenkauf G.M., Chen E., Debnath A., Singh U. Identification of plicamycin, TG02, panobinostat, lestaurtinib, and GDC-0084 as promising compounds for the treatment of central nervous system infections caused by the free-living amoebae Naegleria, Acanthamoeba and Balamuthia // International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. – 2019. – Vol. 11. – P. 80–94. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2019.10.003.
 62. Ramos N.R., Mo C.C., Karp J.E., Hourigan C.S. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia // Journal of clinical medicine. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – P. 665–695 DOI: 10.3390/jcm4040665.
 63. Knapper S., Burnett A.K., Littlewood T., Kell W.J., Agrawal S., Chopra R., Clark R., Levis M.J., Small D. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy // Blood. – 2006. – Vol. 108, No. 10. – P. 3262–3270. DOI: 10.1182/blood-2006-04-015560.
 64. Sutamtewagul G., Vigil C.E. Clinical use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia // OncoTargets and therapy. – 2018. – Vol. 11. – P. 7041. DOI: 10.2147/OTT.S171640.
 65. Hexner E., Roboz G., Hoffman R., Luger S., Mascarenhas J., Carroll M., Clementi R., Bensen-Kennedy D., Moliterno A. Open-label study of oral CEP-701 (lestaurtinib) in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia with JAK2-V617F mutation. // British journal of haematology. – 2014. – Vol. 164, No. 1. – P. 83–93. DOI: 10.1111/bjh.12607.
 66. Mascarenhas J., Baer M.R., Kessler C., Hexner E., Tremblay D., Price L., Sandy L., Weinberg R., Pahl H., Silverman L.R., Goldberg J.D., Kosiorek H., Dueck A.C., Hoffman R. Phase II trial of Lestaurtinib, a JAK2 inhibitor, in patients with myelofibrosis // Leukemia & lymphoma. – 2019. – Vol. 60, No. 5. – P. 1343–1345. DOI: 10.1080/10428194.2018.1532509.
 67. Festuccia C., Muzi P., Gravina G.L., Millimaggi D., Specia S., Dolo V., Ricivuto E., Vicentini C., Bologna M. Tyrosine kinase inhibitor CEP-701 blocks the NTRK1/NGF receptor and limits the invasive capability of prostate cancer cells in vitro. // International journal of oncology. – 2007. – Vol. 30, No. 1. – P. 193–200.
 68. Collins C., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Isaacs J.T., Partin A.W., Pili R., Sinibaldi V.J., Walczak J.S., Denmeade S.R. Preclinical and clinical studies with the multi-kinase inhibitor CEP-701 as treatment for prostate cancer demonstrate the inadequacy of PSA response as a primary endpoint // Cancer biology & therapy. – 2007. – Vol. 6, No. 9. – P. 1356–1363. DOI: 10.4161/cbt.6.9.4541.
 69. Iyer R., Evans A.E., Qi X., Ho R., Minturn J.E., Zhao H., Balamuth N., Maris J.M., Brodeur G.M. Lestaurtinib enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in murine xenograft models of neuroblastoma // Clinical Cancer Research. – 2010. – Vol. 16, No. 5. – P. 1478–1485. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1531.
 70. Minturn J.E., Evans A.E., Villablanca J.G., Yanik G.A., Park J.R., Shusterman S., Groshen S., Hellriegel E.T., Bensen-Kennedy D., Matthay K.K., Brodeur G.M., Maris J.M. Phase I trial of lestaurtinib for children with refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy consortium study // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2011. – Vol. 68, No. 4. – P. 1057–1065. DOI: 10.1007/s00280-011-1581-4.
 71. Volc S., Ghoreschi K. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2016. – Vol. 14, No. 6. – P. 557–572. DOI: 10.1111/ddg.13050.
 72. Chiu H.T., Chen Y.L., Chen C.Y., Jin C., Lee M.N., Lin Y.C. Molecular cloning, sequence analysis and functional characterization of the gene cluster for biosynthesis of K-252a and its analogs // Molecular BioSystems. – 2009. – Vol. 5, No. 10. – P. 1180–1191. DOI: 10.1039/b905293c.
 73. Gadbois D.M., Crissman H.A., Tobey R.A., Bradbury E.M. Multiple kinase arrest points in the G1 phase of nontransformed mammalian cells are absent in transformed cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1992. – Vol. 89, No. 18. – P. 8626–8630. DOI: 10.1073/pnas.89.18.8626.
 74. Makarevich A.V., Sirotkin A.V., Rafay J. Comparison of effects of protein kinase A, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase blockers on rabbit ovarian granulosa cell functions //Hormone and metabolic research. – 2010. – Vol. 42, No. 13. – P. 936–943. DOI: 10.1055/s-0030-1267226.
 75. Zhu S., Wurdak H., Wang J., Lyssiotis C.A., Peters E.C., Cho C.Y., Wu X., Schultz P.G. A small molecule primes embryonic stem cells for differentiation // Cell stem cell. – 2009. – Vol. 4, No. 5. – P. 416–426. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.001.
 76. Bouvard C., Lim S.M., Ludka J., Yazdani N., Woods A.K., Chatterjee A.K., Schultz P.G., Zhu S. Small molecule selectively suppresses MYC transcription in cancer cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2017. – Vol. 114, No. 13. – P. 3497–3502. DOI: 10.1073/pnas.1702663114.
 77. Hudkins R.L., Becknell N.C., Zulli A.L., Underiner T.L., Angeles T.S., Aimone L.D., Albom M.S., Chang H., Miknyoczki S.J., Hunter K., Jones-Bolin S., Zhao H., Bacon E.R., Mallamo J.P., Ator M.A., Ruggeri B.A. Synthesis and biological profile of the pan-vascular endothelial growth factor receptor/tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor-like homology domains 2 (VEGF-R/TIE-2) inhibitor 11-(2-Methylpropyl)-12, 13-dihydro-2-methyl-8-(pyrimidin-2-ylamino)-4 H-indazolo [5, 4-a] pyrrolo [3, 4-c] carbazol-4-one (CEP-11981): a novel oncology therapeutic agent // Journal of medicinal chemistry. – 2012. – Vol. 55, No. 2. – P. 903–913. DOI: 10.1021/jm201449n.
 78. Pili R., Carducci M., Brown P., Hurwitz H. An open-label study to determine the maximum tolerated dose of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor CEP-11981 in patients with advanced cancer // Investigational new drugs. – 2014. – Vol. 32, No. 6. – P. 1258–1268. DOI: 10.1007/s10637-014-0147-9.
 79. Higa-Nakamine S., Maeda N., Toku S., Yamamoto H. Involvement of protein kinase D1 in signal transduction from the protein kinase C pathway to the tyrosine kinase pathway in response to gonadotropin-releasing hormone // Journal of Biological Chemistry. – 2015. – Vol. 290, No. 43. – P. 25974–25985. DOI: 10.1074/jbc.M115.681700.
 80. Koivunen J., Aaltonen V., Koskela S., Lehenkari P., Laato M., Peltonen J. Protein kinase C α/β inhibitor Go6976 promotes formation of cell junctions and inhibits invasion of urinary bladder carcinoma cells // Cancer research. – 2004. – Vol. 64, No. 16. – P. 5693–5701. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3511.
 81. Xiao-Xian H., Cheng-Bin C., Qian-Qun G., Wei-Ming

- Z., Hong-Bing L., Jing-Yan G., Hiroyuki O. ZHD-0501, a novel naturally occurring staurosporine analog from *Actinomadura* sp. 007 // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Vol. 46, No. 36. – P. 6137–6140. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.06.154.
82. Schroeder D., Lam K.S., Mattei J., Hesler G.A. BMY-41950 antitumor antibiotic. U.S. Patent No. 5,073,633. 17 Dec. 1991.
83. Takahashi I., Saitoh Y., Yoshida M., Sano H., Nakano H., Morimoto M., Tamaoki T. UCN-01 and UCN-02, new selective inhibitors of protein kinase C. II. Purification, physico-chemical properties, structural determination and biological activities. // *The Journal of antibiotics*. – 1989. – Vol. 42, No. 4. – P. 571–576. DOI: 10.7164/antibiotics.42.571.
84. Ruggeri B., Singh J., Gingrich D., Angeles T., Albom M., Chang H., Robinson C., Hunter K., Dobrzanski P., Jones-Bolin S., Aimone L., Klein-Szanto A., Herbert J.M., Bono F., Schaeffer P., Casellas P., Bourie B., Pili R., Isaacs J., Ator M., Hudkins R., Vaught J., Mallamo J., Dionne C. CEP-7055: a novel, orally active pan inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases with potent antiangiogenic activity and antitumor efficacy in preclinical models // *Cancer research*. – 2003. – Vol. 63, No. 18. – P. 5978–5991.
85. Strock C.J., Park J.I., Rosen M., Dionne C., Ruggeri B., Jones-Bolin S., Denmeade S.R., Ball D.W., Nelkin B.D. CEP-701 and CEP-751 inhibit constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth // *Cancer Research*. – 2003. – Vol. 63, No. 17. – P. 5559–5563.
86. Nakanishi S., Yamada K., Iwahashi K., Kuroda K., Kase H. KT5926, a potent and selective inhibitor of myosin light chain kinase // *Molecular pharmacology*. – 1990. – Vol. 37, No. 4. – P. 482–488.
87. Alessi D. R. The protein kinase C inhibitors Ro 318220 and GF 109203X are equally potent inhibitors of MAPKAP kinase-1 β (Rsk-2) and p70 S6 kinase // *FEBS letters*. – 1997. – Vol. 402, No. 2–3. – P. 121–123. DOI: 10.1016/S0014-5793(96)01510-4.
88. Мельник С.Я., Власенкова Н.К., Гараева Л.Д., Голубева И.С., Горюнова О.В., Ерёмкина В.А., Маркова Н.П., Миникер Т.Д., Плихтяк И.Л., Тихонова Н.И., Эктова Л.В., Ярцева И.В. Способ получения N-гликозидов производных индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов, обладающих цитотоксической и противоопухолевой активностью. Патент № 2427585 от 10.12.2009 г.
89. Киселева М.П., Смирнова З.С., Борисова Л.М., Кубасова И.Ю., Эктова Л.В., Миникер Т.Д., Плихтяк И.Л., Медведева Л.А., Еремина В.А., Тихонова Н.И. Поиск новых противоопухолевых соединений среди производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов // *Российский онкологический журнал*. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 33–37.
90. Голубева И.С., Горюнова О.В., Яворская Н.П. Сравнительное изучение *in vivo* потенциальных противоопухолевых свойств в ряду аминокислотных производных гликозидов индолокарбазола (развернутое сообщение) // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 2. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-71-77.
91. Голубева И.С., Яворская Н.П., Еремина В.А., Тихонова Н.И., Миникер Т.Д., Эктова Л.В., Дмитриева М.В. Противоопухолевая активность гликозидов индолокарбазолов // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 23–24.
92. Эктова Л.В., Еремина В.А., Н.И. Тихонова, И.Л. Плихтяк, Л.А. Медведева, И.В. Ярцева, Н.И. Моисеева, И.С. Голубева, Яворская Н.П., Будько А.П., Тарасова О.И., Пугачева Р.Б. Синтез и цитотоксическая активность N-гликозидов индоло [2, 3-а] пирроло [3, 4-с] карбазол-5, 7-дионов, замещенных по малеимидному атому азота // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 26–29. DOI: 0023-1134-2020-54-5-26-29.
93. Киселева М.П., Борисова Л.М., Эктова Л.В., Еремина В.А., Тихонова Н.И., Дмитриева М.В., Миронова С.Е., Медведева Л.А. Исследование противоопухолевой активности новых соединений в ряду производных гликозидов индолокарбазолов // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 35.
94. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Дмитриева М.В., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Оборотова Н.А., Игнатьева Е.В., Дмитричева Н.А., Ярцева И.В., Шпрах З.С. Получение и анализ лиофилизированной лекарственной формы ЛХС-1208 методами тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 4 (17). – С. 62–67.
95. Гулякин И.Д., Хашем А., Николаева Л.Л., Дмитриева М.В., Афанасьева Д.А., Барышникова М.А., Оборотова Н.А., Ланцова А.В. Разработка новой технологии получения лекарственной формы для внутривенного введения производного индолокарбазола ЛХС-1208 // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 55–60. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-55-60.
96. Яворская Н.П., Голубева И.С., Эктова Л.В., Еремина В.А., Тихонова Н.И., Миникер Т.Д., Дмитриева М.В. Противоопухолевая активность индолокарбазола ЛХС-1269 // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 125–126.
97. Вартанян А.А., Барышникова М.А., Бурова О.С., Эктова Л.В., Смирнова Л.И., Шпрах З.С. Блокатор васкулогенной мимикрии восстанавливает чувствительность резистентных клеток меланомы к ДНК-повреждающим агентам. *Российский биотерапевтический журнал*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 19–20.
98. Лугэнь Б., Дмитриева М.В., Орлова О.Л., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Боков Д.О., Степанова О.И., Беляцкая А.В. Разработка состава липосомальной лекарственной формы гидрофобного производного индолокарбазола // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 21–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-21-26.
99. Sherer C., Snape T.J. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives // *European journal of medicinal chemistry*. – 2015. – Vol. 97. – P. 552–560.
100. Rewcastle G.W. Becatecarin (Helsinn Healthcare) // *IDrugs: the investigational drugs journal*. – 2005. – Vol. 8, No. 10. – P. 838–847.
101. Robey R.W., Obrzut T., Shukla S., Polgar O., Macalou S., Bahr J.C., Di Pietro A., Ambudkar S.V., Bates S.E. Becatecarin (rebeccamycin analog, NSC 655649) is a transport substrate and induces expression of the ATP-binding cassette transporter, ABCG2, in lung carcinoma cells // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2009. – Vol. 64, No. 3. – P. 575–583. DOI: 10.1007/s00280-008-0908-2.
102. Borthakur G., Alvarado Y., Ravandi-Kashani F., Cortes J., Estrov Z., Faderl S., Ivy P., Bueso-Ramos C., Nebiyu Bekele B., Giles F. Phase 1 study of XL119, a rebeccamycin analog, in patients with refractory hematologic malignancies // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113, No. 2. – P. 360–366. DOI: 10.1002/cncr.23559.
103. Pommerehne K., Walisko J., Ebersbach A., Krull R. Phase I trial of combination becatecarin and oxaliplatin in patients with advanced solid tumors // *Journal of Clinical*

- Oncology. – 2007. – Vol. 25, No. 18. – P. 2561–2561. DOI: 10.1007/s00253-019-09741-y.
104. Schwandt A., Mekhail T., Halmos B., O'Brien T., Ma P.C., Fu P., Ivy P., Dowlati A. Phase-II trial of rebeccamycin analog, a dual topoisomerase-I and-II inhibitor, in relapsed «sensitive» small cell lung cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2012. – Vol. 7, No. 4. – P. 751–754. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824abca2.
 105. Qu X., Chaires J.B., Ohkubo M., Yoshinari T., Nishimura S., Bailly C. A DNA binding indolocarbazole disaccharide derivative remains highly cytotoxic without inhibiting topoisomerase I // *Anti-cancer drug design*. – 1999. – Vol. 14, No. 5. – P. 433–442.
 106. Saijo N. Preclinical and clinical trials of topoisomerase inhibitors // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 922, No. 1. – P. 92–99. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb07028.x.
 107. Saif M.W., Diasio R.B. Edotecarin: a novel topoisomerase I inhibitor // *Clinical colorectal cancer*. – 2005. – Vol. 5, No. 1. – P. 27–36. DOI: 10.3816/cc.2005.n.014.
 108. Yamada Y., Tamura T., Yamamoto N., Shimoyama T., Ueda Y., Murakami H., Kusaba H., Kamiya Y., Saka H., Tanigawara Y., McGovren J.P., Natsumeda Y. Phase I and pharmacokinetic study of edotecarin, a novel topoisomerase I inhibitor, administered once every 3 weeks in patients with solid tumors // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2006. – Vol. 58, No. 2. – P. 173–182. DOI: 10.1007/s00280-005-0149-6.
 109. Saif M.W., Sellers S., Diasio R.B., Douillard J.Y. A phase I dose-escalation study of edotecarin (J-107088) combined with infusional 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced/metastatic solid tumors // *Anti-cancer drugs*. – 2010. – Vol. 21, No. 7. – P. 716. DOI: 10.1097/CAD.0b013e32833cb658.
 110. Ciomei M., Croci V., Ciavolella A., Ballinari D., Pesenti E. Antitumor efficacy of edotecarin as a single agent and in combination with chemotherapy agents in a xenograft model // *Clinical cancer research*. – 2006. – Vol. 12, No. 9. – P. 2856–2861. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1859.
 111. Hurwitz H.I., Cohen R.B., McGovren J.P., Hirawat S., Petros W.P., Natsumeda Y., Yoshinari T. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of edotecarin (J-107088), a novel topoisomerase I inhibitor, in patients with advanced solid tumors // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2007. – Vol. 59, No. 1. – P. 139–147. DOI: 10.1007/s00280-006-0267-9.
 112. Ciomei M., Croci V., Stellari F., Amboldi N., Giavarini R., Pesenti E. Antitumor activity of edotecarin in breast carcinoma models // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2007. – Vol. 60, No. 2. – P. 229–235. DOI: 10.1007/s00280-006-0365-8.
 113. Vrdoljak E., Boban M., Saratlija-Novaković Z., Jović J. Long-lasting partial regression of glioblastoma multiforme achieved by edotecarin: case report. // *Croatian medical journal*. – 2006. – Vol. 47, No. 2. – P. 305–309.
 114. Yin D., Toler S., Guo F., Duncan B., Sharma A. Pharmacokinetics (PK) of edotecarin (J-107088), a topoisomerase I inhibitor, in patients with metastatic breast cancer (mBC) or glioblastoma multiforme (GBM) // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, No. 16. – P. 2073–2073. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.2073.
 115. Carvajal R.D., Ilson D.H., Noy A. Possible role of edotecarin, a novel topoisomerase I inhibitor, in therapy-related myelodysplastic syndrome. // *Leukemia & lymphoma*. – 2007. – Vol. 48. – No. 1. – P. 192–194.
 116. Lam K.S., Schroeder D.R., Veitch J.M., Matson J.A., Forenza S. Isolation of a bromo analog of rebeccamycin from *Saccharothrix aerocolonigenes*. // *The Journal of antibiotics*. – 1991. – Vol. 44, No. 9. – P. 934–939. DOI: 10.7164/antibiotics.44.934.
 117. Matson J.A., Claridge C., Bush J.A., Titus J., Bradner W.T., Doyle T.W., Horan A.C., Patel M. AT2433-A1, AT2433-A2, AT2433-B1, and AT2433-B2 novel antitumor antibiotic compounds produced by *Actinomadura melliara*. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties // *The Journal of antibiotics*. – 1989. – Vol. 42, No. 11. – P. 1547–1555. DOI: 10.7164/antibiotics.42.1547.

АВТОРЫ

Колпаксиди Александр Павлович – аспирант кафедры фармацевтической технологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); лаборант-исследователь лаборатории разработки лекарственных форм НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9388-1019. E-mail: aleksandrkolpaksidi@gmail.com

Дмитриева Мария Вячеславовна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухо-

лей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6740-5692. E-mail: dmitrieva.m@ronc.ru

Ярош Илья Валерьевич – ординатор кафедры фармацевтической технологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-3347-9674. E-mail: ilya96yarosh@gmail.com

Краснюк Иван Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4382-7377. E-mail: krasnyuki@mail.ru