

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.277.3.012

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

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва

Работа посвящена изучению противоопухолевой активности 10 новых соединений в ряду N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов. Выявлена высокая противоопухолевая активность соединений ЛХС-1208, ЛХС-1054, ЛХС-999 и ЛХС-1006 в отношении лимфоцитарной лейкемии P-388 (УПЖ = 85–119%). Соединения ЛХС-1208, ЛХС-999 и ЛХС-1006 проявляют высокое противоопухолевое действие непосредственно после окончания лечения на эпидермоидной карциноме легких Льюис (ТРО = 90%). Следует подчеркнуть, что противоопухолевый эффект после применения ЛХС-999 и ЛХС-1006 сохраняется в течение 10 дней, а ЛХС-1208 – в течение 15 дней. На меланоме В-16 терапевтической эффективностью в течение 7 дней обладает только соединение ЛХС-1208 (ТРО = 91–58%).

Таким образом, проведенные исследования связи структура–активность в ряду производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов позволили отобрать высокоэффективное соединение ЛХС-1208 для доклинических исследований.

Ключевые слова: производные N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов; перевиваемые опухоли, противоопухолевая активность.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015, 20 (1): 33–37.

SEARCH FOR NEW ANTITUMOR COMPOUNDS AMONG N-GLYCOSIDE INDOLO[2,3-A]CARBAZOLE DERIVATIVES

Kiseleva M.P., Smirnova Z.S., Borisova L.M., Kubasova I.Yu., Ektova L.V., Miniker T.D., Plikhtyak I.L., Medvedeva L.A., Eremina V.A., Tikhonova N.I.

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

The study investigated antitumor activity of 10 new compounds in the series of N-glycosides of indolo[2,3-a]carbazoles. The results identified strong antitumor activity of compounds LCS-1208, LCS-1054, LCS-999 and LCS-1006 against lymphocytic leukemia P-388 (ILS=85 – 119%). Glycosides LCS-1208, LCS-999 and LCS-1006 exhibited high antitumor activity immediately after treatment for Lewis epidermoid lung carcinoma LLC (TGI=90%). In addition, the antitumor effect after LCS-999 and LCS-1006 treatment kept on for 10 days, and LCS-1208 – for 15 days. Glycoside LCS-1208 had a therapeutic efficiency on melanoma B-16 for 7 days (TGI=91 – 58%).

Thus, the study of relation «structure-activity» in a series of derivatives of N-glycosides of indolo[2,3-a]carbazoles allowed to select highly effective compound LCS-1208 for preclinical studies.

Key words: N-glycosides; indolo[2,3-a]carbazole derivatives; transplantable tumors; antitumor activity.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(1): 33–37. (In Russ.)

Correspondence to: Marina Kiselyova – MD; e-mail: marina-kiselyova@mail.ru.
Received 05.11.14

На современном этапе развития онкологии химиотерапия является одним из компонентов комплексного лечения злокачественных новообразований и применяется в сочетании с оперативным лечением, лучевой терапией, иммунотерапией и рядом новых методов лечения: фотодинамической терапией, ангиогенной терапией.

Основными недостатками большинства препаратов, используемых в химиотерапии опухолевых заболеваний, являются отсутствие избирательности действия и возникновение устойчивости опухолевых клеток к ним. В связи с этим актуально создание

новых противоопухолевых препаратов, направленно действующих на опухолевые клетки-мишени [1–3].

Среди химических соединений природного и синтетического происхождения можно выделить класс производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов, которые проявляют различные виды биологической активности, в том числе противоопухолевую. Известно, что производные индолокарбазола обладают сильным ингибирующим действием в отношении циклин-зависимых киназ, протеинкиназы C и тирозинкиназы, а также способны эффективно подавлять топоизомеразу I, которая принимает участие в процессах транскрипции, репликации и репарации ДНК [4–6].

Первыми соединениями из класса индолокарбазолов, которые обладали противоопухолевой активностью, были природные антибиотики – ребеккамицин и стауроспорин. В связи с плохой растворимостью

Для корреспонденции: Киселева Марина Петровна – науч. сотр. лаб. химиотерапии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, e-mail: marina-kiselyova@mail.ru.

ребеккамина синтезировано его водорастворимое производное бекатекарин. В настоящее время за рубежом бекатекарин проходит I–II фазу клинических испытаний в монотерапии и при комбинированном лечении немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, рака почки, нейробластомы, колоректального рака, рака яичника, рака тонкой кишки, лейкозов, лимфом. Синтетическим путем также получен препарат эдотекарин. Клинические исследования эдотекарин проводятся при лечении глиобластомы (в комбинации с темозоломидом или ломустинном), при распространенном раке желудка, рецидивирующем после ранее проведенной химиотерапии [7–9].

Другие производные индолокарбазолов – синтетические аналоги стауроспорина – энцестаурин, цефалон, UCN-01 и NB-506 также проходят клинические исследования за рубежом и внедряются в клиническую практику. Так, препарат Мидостаурин успешно применяется для лечения миелобластного лейкоза и желудочно-кишечных стромальных опухолей, устойчивых к иматинибу [10, 11].

В лаборатории химического синтеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» разработан оригинальный метод синтеза N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов, который позволяет получать аналоги с заданными заместителями в гетероциклической части молекулы (агликоне) и/или различными углеводными остатками. Проведение сравнительной оценки их цитотоксической активности *in vitro* и противоопухолевых свойств *in vivo* позволяет выявить наиболее активные соединения [12].

Цель настоящей работы – изучение противоопухолевой активности 10 новых синтезированных соединений в ряду N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов на перевиваемых опухолях мышей и отбор наиболее активного по противоопухолевому эффекту соединения.

Материал и методы

Работа проведена на мышах–гибридах первого поколения BDF₁ (C₅₇Bl/6j x DBA/2) обоего пола, массой 18–25 г. Животных получали из отдела лабораторных животных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» и питомника «Столбовая» РАМН и содержали на стандартном брикетном полнорационном кормлении.

Для оценки противоопухолевой активности использовали перевиваемые опухоли с генерализованным процессом роста – лимфоцитарную лейкемию P388 и солидную – эпидермоидную карциному легкого Льюис (LLC) и меланому B-16 [13].

Лимфоцитарную лейкемию P-388 перевивали мышам гибридам первого поколения BDF₁ внутрибрюшинно асцитной жидкостью по 0,3 мл, содержащей 1•10⁶ опухолевых клеток при разведении асцита в среде 199 [14].

Эпидермоидную карциному легкого Льюис и меланому B-16 перевивали мышам-гибридам первого поколения BDF₁ подкожно в область правой подмышечной впадины по 0,5 мл опухолевой взвеси в среде 199 в разведении 1:10, что составляет приблизительно 50 мг опухолевой массы [14].

Лечение начинали через 24 ч после перевивки P-388 и через 48 ч после перевивки солидных опухолей.

Изучена противоопухолевая активность 10 соединений — производных N-гликозидов индоло[2,3-а]

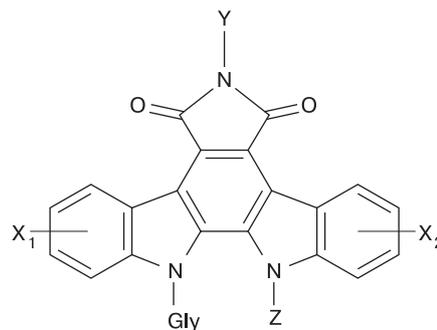


Рис. 1. Общая формула производных индолокарбазола.

карбазолов, имеющих общую химическую формулу (рис. 1).

1. **6-амино-12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – NH₂, x₁ = x₂-H, z-H; Gly – арабиноза ЛХС – 1208

2. **6-[2-морфолиноэтил]-12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – CH₂CH₂N(CH₂)₄O, x₁ = x₂-H, z-H; Gly – арабиноза ЛХС – 1054

3. **13-метил-12-(α -L-арабинопиранозил)9-броминдоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – H, x₁-Br, x₂-H, z-CH₃; Gly – арабиноза ЛХС – 1007

4. **6-(2-диэтиламиноэтил)-12-(β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, x₁ = x₂-H, z-H; Gly – галактоза ЛХС – 1098

5. **6-(2-диэтиламиноэтил)-12-(β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, x₁ = x₂-H, z-H; Gly – ксилоза ЛХС – 1040

6. **13-метил-12-(β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

y – H, x₁ = x₂-H, z-CH₃; Gly – ксилоза ЛХС – 976

7. **12-(β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

x₁ = x₂-H, y – H, z-H; Gly – галактоза ЛХС – 999

8. **12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

x₁ = x₂-H, y – H, z-H; Gly – арабиноза ЛХС – 1006

9. **12-(β -D-рибопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

x₁ = x₂-H, y – H, z-H; Gly – рибоза ЛХС – 985

10. **12-(β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион**

1 = x₂-H, y – H, z-H; Gly – ксилоза ЛХС – 983

Все соединения, использованные в работе, нерастворимы в воде. Их растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и разводили физиологическим раствором до 10% концентрации ДМСО.

Соединения изучали в широком диапазоне доз от 10 мг/кг до 150 мг/кг при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 5 дней. Соединения вводили в терапевтических дозах, установленных в предварительных исследованиях.

Группы формировали с учетом получения статистически достоверных результатов: контрольная группа состояла из 10–12 мышей, опытные группы из 6–8 животных.

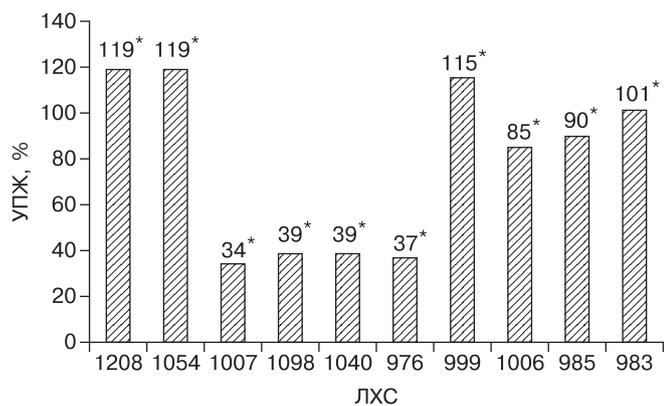


Рис. 2. Противоопухолевая активность производных N-гликозидов индоло [2,3-а] карбазолов на P-388

По оси абсцисс – соединения ЛХС; по оси ординат – УПЖ, % – увеличение продолжительности жизни опытных животных в сравнении с контрольными в %.

* – достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Критериями оценки противоопухолевого эффекта служили: торможение роста опухолей и увеличение продолжительности жизни опытных мышей по сравнению с контрольными животными.

Торможение роста опухоли (ТРО, %)

Сначала вычисляли объем (V) опухоли путем произведения трех максимальных взаимно перпендикулярных размеров опухолевого узла (длина L, ширина S, высота H) у каждого животного, а затем вычисляли средний объем опухоли в группе. Измерение объема опухолей начинали после окончания лечения, а затем проводили каждые 4–5 дней.

Торможение роста опухоли вычисляли по формуле:

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

V_k – средний объем опухолей в контрольной группе (в мм³),

V_o – средний объем опухолей в опытной группе (в мм³).

Увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %).

Увеличение продолжительности жизни вычисляли после гибели всех животных в опыте по формуле:

$$УПЖ (\%) = (СПЖ_o - СПЖ_k) / СПЖ_k \cdot 100, \text{ где}$$

СПЖ_к – средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (в днях)

СПЖ_о – средняя продолжительность жизни животных в опытной группе (в днях)

Минимальные критерии активности – торможение роста опухоли $\geq 50\%$, увеличение продолжительности жизни $\geq 25\%$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Фишера–Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что на P-388 выраженным противоопухолевым эффектом обладали соединения ЛХС-1208, ЛХС-1054 и ЛХС-999 (рис. 2). Так, ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 5 дней ЛХС-1208 и ЛХС-1054 в дозе 100 мг/кг, а также ЛХС-999 в дозе 150 мг/кг увеличивало продол-

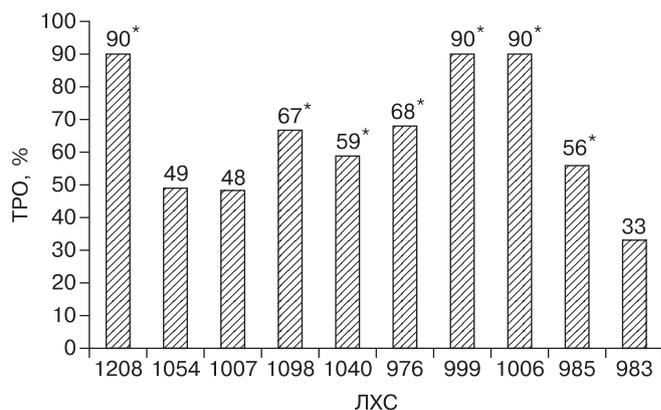


Рис. 3. Противоопухолевая активность производных N-гликозидов индоло[2,3-а] карбазолов на LLC непосредственно после лечения.

Здесь и на рис. 4: по оси абсцисс – соединения ЛХС; по оси ординат – ТРО, % – торможение роста опухолей у опытных животных по сравнению с контрольными в %.

* – достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

жительность жизни опытных мышей по сравнению с контрольными животными на 119, 119 и 115%, соответственно.

Соединения ЛХС-1006, ЛХС-983 в дозе 50 мг/кг и ЛХС-985 в дозе 25 мг/кг проявили противоопухолевую активность, которая соответствует рекомендуемому критерию эффективности для исследуемого соединения: УПЖ составляло 85, 101 и 90% соответственно.

Соединения ЛХС-1007, ЛХС-1098, ЛХС-1040 и ЛХС-976 в терапевтических дозах 30, 10, 25 и 50 мг/кг показали противоопухолевую активность, близкую к минимальному критерию эффективности: УПЖ = 34, 39, 39 и 37% соответственно.

Данные, представленные на рисунке 3, показали, что на эпидермоидной карциноме легких LLC соединения ЛХС-1208, ЛХС-999 и ЛХС-1006 в терапевтических дозах 100, 125 и 50 мг/кг соответственно, проявили высокий противоопухолевый эффект непосредственно после окончания лечения (ТРО = 90%). Высокая противоопухолевая активность исследуемых соединений наблюдалась еще в течение 7 дней: ТРО = 90–70%. В то же время длительность противоопухолевого эффекта ЛХС-1208 сохранялась статистически значимой до 15-го дня: торможение роста опухолей (ТРО) составляло 58% (табл. 1).

Соединения ЛХС-1098, ЛХС-1040, ЛХС-976 и ЛХС-985 в терапевтических дозах 25, 50, 10 и 25 мг/кг, соответственно, проявили кратковременное противоопухолевое действие только непосредственно

Таблица 1

Длительность противоопухолевого эффекта производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов при внутрибрюшинном введении на LLC

Соединение	Доза (мг/кг)/ч • число введений	ТРО, % (дни после окончания лечения)						УПЖ, %
		1	7	10	15	20	24	
ЛХС-1208	100/24 • 5	90*	88*	61*	58*	45	30	7
ЛХС-999	125/24 • 5	90*	77*	62*	48	45	40	4
ЛХС-1006	50/24 • 5	90*	70*	54*	37	33	44	11

Примечание. * – достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

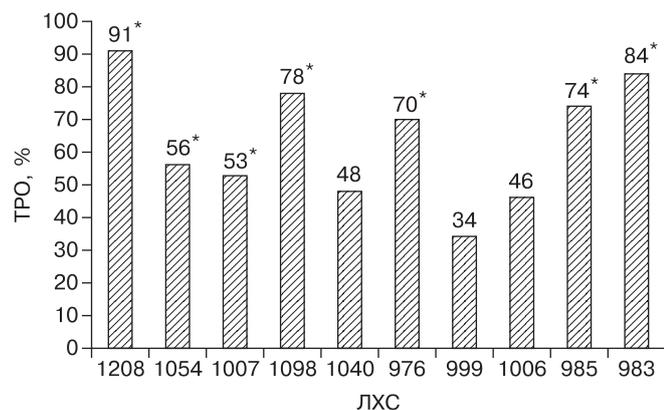


Рис. 4. Противопуховая активность производных N-гликозидов индоло[2,3-а] карбазолов на меланоме В-16 непосредственно после лечения.

после окончания лечения: ТРО составляло 67, 59, 68 и 56%.

Соединения ЛХС-1054, ЛХС-1007 и ЛХС-983 в терапевтических дозах 100, 40 и 25 мг/кг на карциноме легких LLC проявили противопуховую активность, но ниже минимального критерия эффективности: ТРО = 49, 48 и 33% соответственно (см. рис. 3).

Как видно на рис. 4, на меланоме В-16 соединения ЛХС-1054, ЛХС-1007, ЛХС-1098, ЛХС-976, ЛХС-985 и ЛХС-983 в терапевтических дозах 75, 40, 25, 10, 50 и 10 соответственно проявили высокий, но кратковременный противопуховый эффект: ТРО = 84–53%. Только соединение ЛХС-1208 в терапевтической дозе 100 мг/кг оказалось наиболее активным в противопуховом отношении и вызывало ТРО равное 91% непосредственно после окончания лечения. Однако высокий противопуховый эффект к 7-му дню наблюдения снижался до 58% (табл. 2).

В табл. 2 показано, что противопуховое действие соединений ЛХС-999 в дозе 125 мг/кг и ЛХС-1006 в дозе 50 мг/кг – высокоэффективных дозах на Р-388 и LLC, оказалось на меланоме В-16 ниже минимального критерия активности: ТРО = 34 и 46%, соответственно.

Заключение

В результате первичного отбора *in vivo* как наиболее активные в противопуховом отношении отобраны соединения ЛХС-1208, ЛХС-999 и ЛХС-1006.

Проведенные исследования показали, что соединение ЛХС-1208 обладает высоким противопуховым действием в отношении Р-388 (УПЖ = 119%). Высокая противопуховая активность соединения ЛХС-1208 выявлена также на солидных опухолях, особенно непосредственно после окончания лечения: ТРО составляет 90%. Терапевтический эффект соединения сохраняется на карциноме LLC в течение 15 дней, а на меланоме В-16 в течение 7 дней.

Соединение ЛХС-999 проявляет высокий противопуховый эффект на Р-388 (УПЖ = 115%) и на LLC непосредственно после окончания лечения (ТРО = 90%). Противопуховый эффект сохраняется статистически значимым до 10 дня наблюдения (ТРО = 62%).

Соединение ЛХС-1006 является эффективным

Таблица 2

Длительность противопухового эффекта производных N-гликозидов индоло[2,3-а] карбазолов при внутрибрюшинном введении на меланоме В-16

Соединение	Доза (мг/кг)/ч • число введений	ТРО, % (дни после окончания лечения)					УПЖ, %
		1	7	10	15	20	
ЛХС-1208	100/24 • 5	91*	58*	11	-	-	5
ЛХС-999	125/24 • 5	34	7	+22	+14	+1	17
ЛХС-1006	50/24 • 5	46	35	20	-	-	6

Примечание. * – достоверно по отношению к контролю, $p < 0,05$; знак + означает увеличение размеров опухолей у опытных мышей по сравнению с контрольными животными.

в отношении Р-388 (УПЖ=85%). На LLC высокая терапевтическая эффективность соединения наблюдается непосредственно после окончания лечения (ТРО = 90%) и сохраняется в течение 10 дней (ТРО = 54%).

На меланоме В-16 соединения ЛХС-999 и ЛХС-1006 не проявляют противопухового действия.

Таким образом, высокая противопуховая активность соединения ЛХС-1208 на лимфоцитарной лейкемии Р-388, эпидермоидной карциноме легких LLC и его терапевтическое преимущество перед соединениями ЛХС-999 и ЛХС-1006 в отношении меланомы В-16 дают основание отобрать ЛХС-1208 для доклинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review). *Curr. Drug Targets*. 2001; 2: 57–77.
- Bridges J.A. Chemical inhibitors of protein kinases. *Chem. Rev*. 2001; 101: 2541–71.
- Sordet O., Khan Q.A., Kohn K.W., Pommier Y. Apoptosis induced by topoisomerase inhibitors. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents*. 2003; 3 (4): 271–90.
- Pindur U., Kim Y.-S., Meharbani F. Advances in indolo 2,3-a. carbazole chemistry: design and synthesis of protein kinase C and topoisomerase I inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 1999; 6: 29–68.
- Kleinschrot J., Hartenstein J., Rudolf C., Schachtele C. Novel indolocarbazole protein kinase C inhibitors with improved biochemical and physicochemical properties. *Bio-org. Med. Chem. Lett*. 1995; 5: 55–60.
- Meng L.-H., Liao Z.-Y., Pommier Y. Non-camptothecin DNK topoisomerase I inhibitors in cancer therapy. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003; 3 (3): 305–20.
- Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T. Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent. *J. Antibiot.* 1987; 40: 668–78.
- Yoshinari T., Yamada A., Uemura D., Nomura K., Arakawa H., Kojiri K. et al. Induction of topoisomerase I mediated DNA cleavage by a new indolocarbazole ED-1101. *Cancer Res*. 1993; 53: 490–4.
- Schwandt A., Mekhail T., Halmos B. et al. Phase-II trial of rebeccamycin analog, a dual topoisomerase-I and -II inhibitor, in relapsed “sensitive» small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7(4): 751–4.
- Prudhomme M. Biological targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents*. 2004; 4: 509–21.

11. Колс Ян. Применение Мидостаурина для лечения желудочно-кишечных стромальных опухолей. Патент РФ № 2410098, 2011.
12. Мельник С.Я. Синтез и изучение гликозидов, производных бисиндола и родственных индоло[2,3-а]карбазолов. В кн.: Давыдов М.И., Барышников А.Ю., ред. В кн.: *Экспериментальная онкология на рубеже веков*. М.; 2003: 281–93.
13. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К.; 2012: 642–56.
14. Софьина З.П., Сыркин А.Б. (СССР), Голдин А., Кляйн А. (США), ред. *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США*. М.: Медицина; 1979.
6. Meng L.-H., Liao Z.-Y., Pommier Y. Non-camptothecin DNK topoisomerase I inhibitors in cancer therapy. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003; 3 (3): 305–20.
7. Bush J.A., Long B.H., Catino J.J., Bradner W.T. Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent. *J. Antibiot.* 1987; 40: 668–78.
8. Yoshinari T., Yamada A., Uemura D., Nomura K., Arakawa H., Kojiri K. et al. Induction of topoisomerase I mediated DNA cleavage by a new indolocarbazole ED-1101. *Cancer Res.* 1993; 53: 490–4.
9. Schwandt A., Mekhail T., Halmos B. et al. Phase-II trial of rebeccamycin analog, a dual topoisomerase-I and -II inhibitor, in relapsed “sensitive» small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7(4): 751–4.
10. Prudhomme M. Biological targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents.* 2004; 4: 509–21.
11. Kols Yan. *Application Midostaurin for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Patent RF No. 2410098*, 2011. (in Russian)
12. Mel'nik S.Ya. Synthesis and study of glycosides derivatives bolindale and related indolo[2,3-a]carbazoles. In: Davydov M.I., Baryshnikov A.Yu., eds. *Experimental Oncology at the Turn of the Century*. Moscow. 2003; 281–93. (in Russian)
13. Methodical recommendations on pre-clinical study of antitumor activity of drugs. In: *Guidelines for Conducting Pre-Clinical Testing of Medicines. Part one. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya]*. Moscow: Grif i K; 2012; 642–56. (in Russian)
14. Sof'ina Z.P., Syrkin A.B. (USSR), Goldin A., Klyayn A. (USA), eds. *Experimental Evaluation of Anti-cancer Drugs in the USSR and the USA. [Eksperimental'naya otsenka protivopukholevykh preparatov v SSSR i SShA]*. Moscow: Meditsina; 1979. (in Russian)

REFERENCES

1. Shtil A.A. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms as targets for prevention of emergence of multidrug resistance in human cancer cells (invited review). *Cur. Drug Targets.* 2001; 2: 57–77.
2. Bridges J.A. Chemical inhibitors of protein kinases. *Chem. Rev.* 2001; 101: 2541–71.
3. Sordet O., Khan Q.A., Kohn K.W., Pommier Y. Apoptosis induced by topoisomerase inhibitors. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents.* 2003; 3 (4): 271–90.
4. Pindur U., Kim Y.-S., Meharbani F. Advances in indolo 2,3-a. carbazole chemistry: design and synthesis of protein kinase C and topoisomerase I inhibitors. *Cur. Med. Chem.* 1999; 6: 29–68.
5. Kleinschrot J., Hartenstein J., Rudolf C., Schachtele C. Novel indolocarbazole protein kinase C inhibitors with improved biochemical and physicochemical properties. *Bio-org. Med. Chem. Lett.* 1995; 5: 55–60.

Поступила 05.11.14

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Обращаем ваше внимание на то, что со 2-го полугодия 2015 года

«Российский онкологический журнал»

будет иметь один подписной индекс как для индивидуальных подписчиков,
так и для предприятий и организаций:

в каталоге агентства «Роспечать» — **72159**, в каталоге «Пресса России» — **41415**.

Подписка на 2-ое полугодие будет открыта
с 1 апреля 2015 года во всех отделениях почтовой связи.