

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-45-52>

# Новое производное N-гликозида индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1269, обладающее противоопухолевой активностью на перевиваемых опухолях мышей

М.П. Киселева, И.С. Голубева, Л.М. Борисова, Г.Б. Смирнова, Ю.А. Борисова, А.В. Ланцова, Д.В. Гусев, З.С. Шпрах

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Марина Петровна Киселева [marina-kiselyova@mail.ru](mailto:marina-kiselyova@mail.ru)

**Введение.** Исследование новых представителей N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола, обладающих широким спектром биологической активности, остается актуальным направлением в создании высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

**Цель исследования** – оценка эффективности лиофилизированной лекарственной формы нового производного N-гликозид индолокарбазола 6-пиколинамидо-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (ЛХС-1269-лио) на перевиваемой аденокарциноме толстой кишки мышей (АКАТОЛ) и ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620.

**Материалы и методы.** В исследованиях на самках мышей *Balb/c* с перевитой подкожно АКАТОЛ использовали режим однократного внутривенного введения ЛХС-1269-лио в дозах 80, 90, 100 и 120 мг/кг и ежедневного 5-кратного – в дозах 80 и 90 мг/кг. Изучение эффективности ЛХС-1269-лио на SW620 проводили в дозах 60 и 90 мг/кг при ежедневном 5-кратном внутривенном введении мышам-самцам *Balb/c* nude с подкожно перевитыми ксенографтами SW620. Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста опухолей и увеличению продолжительности жизни животных, получавших ЛХС-1269-лио, по сравнению с контрольными.

**Результаты.** При однократном воздействии доз 80, 90, 100 и 120 мг/кг на АКАТОЛ наблюдали дозозависимый достоверный противоопухолевый эффект ЛХС-1269-лио по отношению к контрольной группе мышей. ЛХС-1269-лио при 5-кратном внутривенном введении в дозах 80 и 90 мг/кг (суммарные дозы 400 и 450 мг/кг) достоверно ингибировал рост АКАТОЛ на 89–88 и 86–84 % ( $p < 0,05$ ) в течение 30 сут наблюдения и увеличивал продолжительность жизни мышей *Balb/c* на 36 и 54 % соответственно. Результативность применения ЛХС-1269-лио в суммарной дозе 450 мг/кг на АКАТОЛ подтверждена активностью ЛХС-1269-лио на ксенографтах SW620 у мышей *Balb/c* nude с торможением роста опухолей 72,9–71,0 % ( $p < 0,05$ ) в течение 8 сут наблюдения.

**Заключение.** Результаты оценки противоопухолевой активности ЛХС-1269 в лиофилизированной лекарственной форме на модели перевиваемой АКАТОЛ и на подкожных ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 позволяют продолжить доклинические исследования препарата.

**Ключевые слова:** производное индолокарбазола ЛХС-1269, перевиваемая опухоль мышей, подкожный ксенографт, торможение роста опухоли

**Для цитирования:** Киселева М.П., Голубева И.С., Борисова Л.М. и др. Новое производное N-гликозида индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1269, обладающее противоопухолевой активностью на перевиваемых опухолях мышей. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(3):45–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-45-52>

## A new indolo[2,3-a]carbazole N-glycoside derivative LCS-1269 with antitumor activity on transplantable mice tumors

Marina P. Kiseleva, Irina S. Golubeva, Larisa M. Borisova, Galina B. Smirnova, Julia A. Borisova, Anna V. Lantsova, Dmitriy V. Gusev, Zoya S. Shprakh

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Marina Petrovna Kiseleva [marina-kiselyova@mail.ru](mailto:marina-kiselyova@mail.ru)

**Background.** The study of new representatives of indolo[2,3-a]carbazole N-glycosides with a biological activity broad spectrum remains a relevant direction in the highly effective antitumor drugs creation.

**Aim.** To evaluate the efficacy of the lyophilized dosage form of a new derivative of indolocarbazole N-glycoside 6-picolinamido-12-(β-D-xylopyranosyl)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione (LCS-1269-lyo) on transplantable mice colon adenocarcinoma (CAC) and on SW620 human colon cancer xenografts.

**Materials and methods.** In studies on female *Balb/c* mice with subcutaneously (s.c.) transplanted CAC, a single intravenous (i.v.) administration of LCS-1269-lyo was used at doses of 80, 90, 100, 120 mg/kg and five-time administration daily at doses of 80 and 90 mg/kg. The LCS-1269-lyo study on SW620 effectiveness was carried out at doses of 60 and 90 mg/kg with five-time daily intraperitoneal (i.p.) administration to male *Balb/c* nude mice with subcutaneously transplanted SW620 xenografts. The antitumor effect was assessed by tumor growth inhibition and an increase in the lifespan of animals receiving LCS-1269-lyo, compared to the controls.

**Results.** A dose-dependent reliable antitumor effect of LCS-1269-lyo was observed on CAC after a single exposure at doses of 80, 90, 100 and 120 mg/kg compared to the control group of mice. LCS-1269-lyo, when administered intravenously five times at doses of 80 and 90 mg/kg (total doses of 400 and 450 mg/kg), significantly inhibited CAC growth by 89–88 and 86–84 % ( $p < 0,05$ ) over 30 days of observation and increased the life span of *Balb/c* mice by 36 and 54 %, respectively. The LCS-1269-lyo effectiveness in a total dose of 450 mg/kg on CAC has been confirmed by the activity of LCS-1269-lyo on SW620 xenografts in *Balb/c* nude mice with tumor growth inhibition 72,9–71,0 % ( $p < 0,05$ ) during 8 days of observation.

**Conclusion.** The results of the antitumor activity evaluation of LCS-1269 in a lyophilized dosage form on the model of CAC mice transplantable colon adenocarcinoma and on human colon cancer SW620 subcutaneous xenografts allow to continue preclinical studies of the drug.

**Keywords:** indolocarbazole derivative LCS-1269, transplantable tumor of mice, subcutaneous xenograft, tumor growth inhibition

**For citation:** Kiseleva M.P., Golubeva I.S., Borisova L.M. et al. A new indolo[2,3-a]carbazole n-glycoside derivative LCS-1269 with antitumor activity on transplantable mice tumors. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2025;24(3):45–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-3-45-52>

## Введение

Индолокарбазолы представляют большую группу природных и синтетических соединений с различными видами биологической активности, в том числе противоопухолевой. Открытие ряда биологических свойств при исследовании N-гликозидов индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазола стимулировало поиск и создание активных противоопухолевых агентов среди их синтетических аналогов и низкомолекулярных производных [1, 2].

К настоящему времени накоплена обширная база данных об антипролиферативной активности индолокарбазолов различной химической структуры, позволяющая считать соединения этого класса перспективными для изучения. В процессе исследования производных N-гликозидов индоло[2,3-a]карбазола в качестве потенциальных противоопухолевых агентов отмечается их способность при взаимодействии с несколькими внутриклеточными мишенями вызывать разные пути гибели опухолевых клеток. Это позволяет расширить диапазон их противоопухолевого действия и влияет на избирательность (специфичность) воздействия, исключая или отодвигая возникновение устойчивости опухоли к проводимому лечению [3].

Различные производные индоло[2,3-a]карбазола изучены в клинических исследованиях за рубежом. Среди наиболее хорошо исследованных препаратов следует выделить стауроспорин и ряд его аналогов – мидостаурин [4], энзастаурин [5], сотрастаурин [6], лестауртиниб [7], а также аналоги ребеккамицина – эдотекарин [8] и бекатекарин [9]. При проведении исследований некоторые тестируемые препараты продемонстрировали широкий спектр показаний к применению и хорошую сочетаемость с известными лекарственными средствами (ЛС), но при наличии выраженной токсичности, прежде всего гематологической. Так, 7-гидроксипроизводное стауроспорина UCN-01 прошло II фазу клинических испытаний в лечении гемобластозов, солидных опухолей, меланомы и мелкоклеточного рака легких, но клинические исследования UCN-01 были затруднены из-за его высокого связывания с белками плазмы крови человека. Однако дальнейшее исследование показало, что у пациенток с диагнозом рака молочной железы применение UCN-01 в низких дозах за определенный промежуток времени до начала гормональной терапии позволяло увеличивать дозу цитотоксических препаратов и минимизировать при этом их токсичность [10].

Оценивая эффективность энзастаурина в комбинации с бевацизумабом при рецидивах злокачественных глиом, отмечали хорошую переносимость и выживаемость пациентов, несмотря на токсичность, которая проявлялась лимфопенией, гипофосфатемией и тромбообразованием [11].

Водорастворимый бекатекарин по результатам клинических исследований обладал управляемой токсичностью и умеренной эффективностью при лечении мелкоклеточного рака легкого, однако не имел значительных преимуществ по сравнению с существующими препаратами [9].

В современной клинической практике применяется только мидостаурин для лечения миелоидного лейкоза с активирующей мутацией тирозинкиназы FLT3, а также для лечения мастоцитоза, связанного с наличием мутантных форм тирозинкиназы KIT (CD117) [4].

Несмотря на то что эффективность тестируемых препаратов оказалась сопоставимой с таковой применяемых в клинике химиотерапевтических препаратов, изыскание новых представителей N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола и использование их в качестве противоопухолевых средств с улучшенными свойствами позволит увеличить потенциал их клинического применения. В этом направлении продолжают публиковаться научные сообщения об открытии новых природных и синтетических производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола, изучение которых поможет расширить спектр их известных биологических свойств.

В лаборатории химического синтеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводятся работы по синтезу N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов. В стадии разработки находится производное индолокарбазола 6-пиколинамидо-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (ЛХС-1269) [12]. В лаборатории разработки лекарственных форм создана инъекционная лекарственная форма на основе ЛХС-1269 [13].

Исследованиями *in vitro* установлено, что ЛХС-1269 эффективно влияет на васкулогенную микроциркуляцию, подавляет механизм ангиогенеза, связанный с фактором роста эндотелия сосудов, приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли [14]. Кроме того, ЛХС-1269 вызывает изменение экспрессии генов, вовлеченных в апоптоз, клеточное старение, регуляцию метаболизма в условиях гипоксии, ответ на повреждение ДНК и активацию репарации [15].

На культуре клеток HeLa обнаружено влияние ЛХС-1269 на метилирование ДНК, локализацию гистона H1, ремоделирование хроматина и реактивацию эпигенетически молчащих генов [16].

Значимая цитотоксическая и противоопухолевая активность ЛХС-1269 показана на опухолевых клеточных линиях человека HCT-116, HT-29, MCF-7, A549, U251 [15, 16] и моделях перевиваемых опухолей мышей: аденокарциноме толстой кишки (АКАТОЛ), аденокарциноме молочной железы (Ca-755), раке шейки матки (РШМ-5), эпидермоидной карциноме легкого Льюис (LLC) [17].

В данной работе представлены результаты исследования нового производного N-гликозида индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1269 – лиофилизата для приготовления раствора для инъекций (ЛХС-1269-лио) на перевиваемой АКАТОЛ и на ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620.

**Цель исследования** – оценка эффективности лиофилизированной лекарственной формы нового производного ЛХС-1269-лио на АКАТОЛ и ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620.

### Материалы и методы

Работу выполняли на половозрелых мышах самцах линии *Balb/c* и самцах *Balb/c nude* массой тела 20–22 г. Перед введением ЛС животных распределяли по группам с численностью, достаточной для оценки и расчета показателей достоверности. Число животных в контрольных группах составляло 10 мышей, в опытных группах – по 6–7 особей.

В качестве опухолевой модели использовали АКАТОЛ, впервые возникшую в 1971 г. из подкожного сингенного трансплантата толстой кишки эмбриона у мыши *Balb/c* [18]. Для эксперимента трансплантацию опухолевых клеток АКАТОЛ (5-й пассаж) проводили подкожно в правую подмышечную впадину каждой мыши по 0,5 мл опухолевой взвеси АКАТОЛ в среде 199 в разведении 1:10 ( $5 \times 10^6$  клеток). Введение ЛС начинали через 48 ч после инокуляции. Начало введения соответствовало времени интенсивного размножения опухолевых клеток, что обеспечивало их нахождение в наиболее чувствительном к химиотерапии состоянии [19].

В экспериментах на иммунодефицитных мышах использовали штамм перевиваемого рака ободочной кишки человека SW620, растущий в виде подкожных ксенографтов [20]. Ампулу, содержащую 1,0 мл 20 % опухолевой взвеси, получали из криобанка центра коллективного пользования «Биоресурсная коллекция опухолевых образцов, клеточных линий и моноклональных антител» НМИЦ им. Н.Н. Блохина, размораживали *ex tempore* в термостате в течение 10 мин при температуре 37 °С. В условиях ламинара опухолевую взвесь имплантировали под кожу бока 2 мышам-самцам *Balb/c nude* по 0,5 мл на мышшь (первый пассаж). После достижения объема 0,8–1,0 см<sup>3</sup> полученные узлы пассировали на четырех мышах-донорах для получения 20 % трансплантационной

массы опухоли. Каждой мышши *Balb/c nude* под кожу бока трансплантировали по 0,2 мл 20 % взвеси в питательной среде 199, т. е. по 40 мг опухолевой ткани. Введение ЛС начинали через 48 ч после трансплантации.

#### Исследуемое лекарственное средство

Лекарственная форма ЛХС-1269 – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 25 мг (ЛХС-1269-лио). Для получения раствора для внутривенного введения содержимое каждого флакона регидратировали, добавляя воду для инъекций до концентрации 5 мг/мл [13].

В исследованиях на АКАТОЛ использовали режим однократного введения ЛХС-1269-лио в дозах 80, 90, 100, 120 мг/кг и ежедневного 5-кратного введения в дозах 80 и 90 мг/кг в вену хвоста мышшей.

Изучение эффективности ЛХС-1269-лио на SW620 проводили в дозах 60 и 90 мг/кг при ежедневном 5-кратном внутривенном введении мышам *Balb/c nude*.

#### Оценка противоопухолевого эффекта

Эффективность применения ЛХС-1269-лио оценивали по торможению роста опухоли (ТРО), которое вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО, \%} = (V_k - V_o) / V_k \times 100, \quad (1)$$

где  $V_k$  и  $V_o$  – средний объем опухолей ( $\text{мм}^3$ ) в контрольной и опытной группах соответственно.

Для расчета ТРО трехкратно измеряли линейные ( $a$ ,  $b$  и  $c$ ) размеры опухолей у мышшей и на каждый срок вычисляли средний объем по формуле:

$$V_{\text{cp}} = 1/2\pi \times a \times b \times c. \quad (2)$$

Определение объема опухолей проводили после окончания введения ЛС и далее на каждые 4-е сутки. Для мышшей *Balb/c nude* определяли индекс прироста опухоли (ИПО) как соотношение величин средних объемов опухолей после трансплантации SW620 и затем на каждые 4-е сутки до окончания эксперимента.

Эффективность действия ЛС у мышшей с АКАТОЛ также оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) животных, получивших ЛС, по сравнению с контрольными, которое вычисляли по следующей формуле:

$$\text{УПЖ, \%} = (\text{СПЖ}_o - \text{СПЖ}_k) / \text{СПЖ}_k \times 100, \quad (3)$$

где  $\text{СПЖ}_o$  и  $\text{СПЖ}_k$  – средняя продолжительность жизни (сут) в каждой опытной и контрольной группах животных соответственно.

На АКАТОЛ эффективными считали дозы ЛХС-1269-лио, вызывающие ТРО  $\geq 70$  % продолжительностью не менее 7 сут после окончания введения ЛС и УПЖ  $\geq 25$  % [19].

При оценке противоопухолевой активности ЛХС-1269-лио на ксенографтах SW620 применяли минимальный критерий для эксперимента ТРО  $> 50$  %.

#### Оценка переносимости лекарственного средства

В период проведения эксперимента наблюдали за состоянием и поведением мышшей. Побочное действие ЛХС-1269-лио оценивали по уменьшению массы тела ( $\geq 20$  %) и срокам гибели животных, получавших ЛС, в сравнении с гибелью животных контрольной группы.

#### Статистическая оценка результатов

Статистический анализ проводили с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, Excel 2013 и Excel для Windows 2007 путем расчета критерия Т-тест Фишера. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

##### Исследование эффективности применения ЛХС-1269-лио на АКАТОЛ

При однократном внутривенном воздействии доз 80, 90, 100 и 120 мг/кг на АКАТОЛ наблюдали дозозависимый статистически значимый противоопухолевый эффект ЛХС-1269-лио по сравнению с контрольной группой мышшей (рис. 1). Применение однократной дозы ЛХС-1269-лио 100 и 120 мг/кг приводило к гибели 17 % животных в этих группах на 4-е сутки после окончания введения ЛС. Признаки токсичности выражались в снижении двигательной активности, уменьшении массы тела животных на 30 % по сравнению с исходной, а также в значительном уменьшении (в 2–3 раза) массы селезенки при аутопсии по сравнению с массой селезенки у мышшей контрольной группы.

ЛХС-1269-лио при режиме 5-кратного внутривенного введения в дозах 80 и 90 мг/кг (суммарные дозы 400 и 450 мг/кг) статистически значимо ингибировал рост АКАТОЛ на 89–88 и 86–84 % ( $p < 0,05$  к контролю) в течение 30 сут наблюдения (рис. 1) и увеличивал продолжительность жизни мышшей на 36 и 54 % соответственно.

##### Исследование эффективности ЛХС-1269-лио на подкожных ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620

Результаты исследования ЛХС-1269-лио на опухоли человека у мышшей *Balb/c nude* показали, что подкожные ксенографты рака ободочной кишки SW620

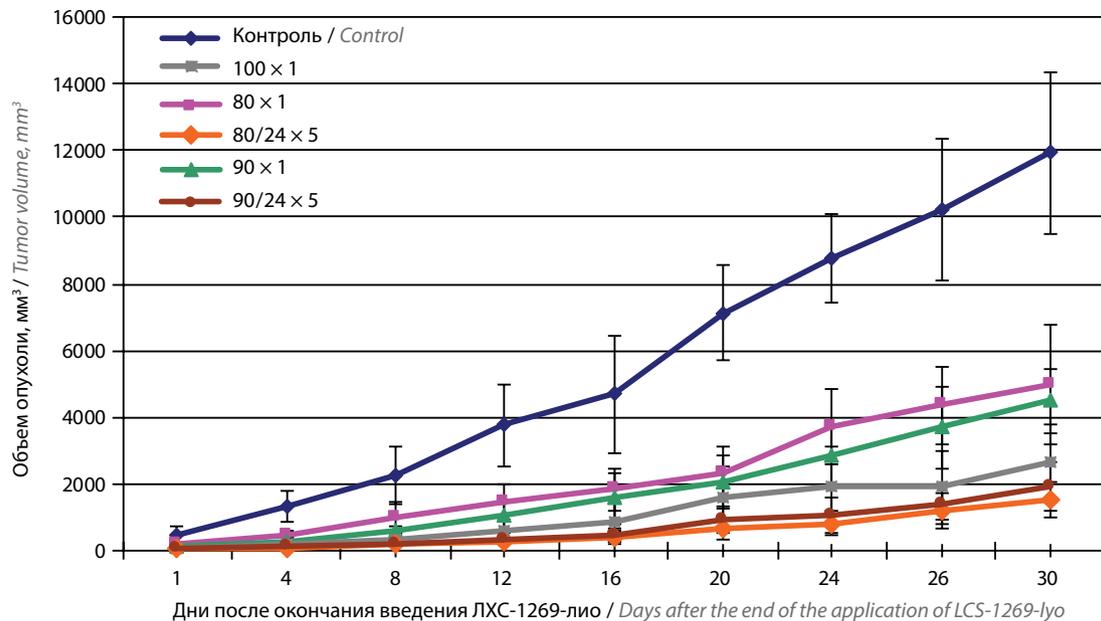


Рис. 1. Изменение размеров опухоли АКАТОЛ мышей в разных режимах внутривенного применения ЛХС-1269-лио

Fig. 1. Changes in tumor size of colon adenocarcinoma (CAC) mice in different intravenous regimens of LCS-1269-lyo

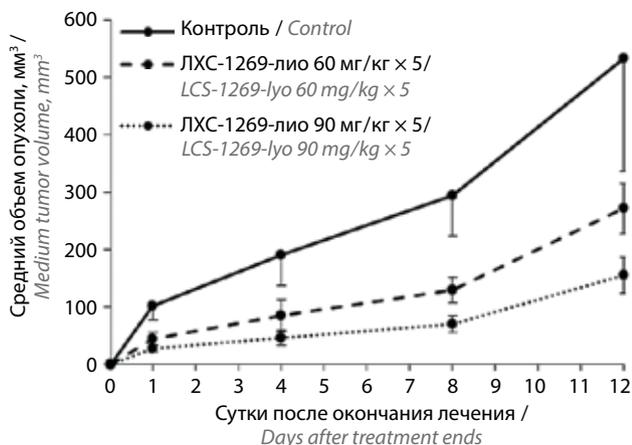


Рис. 2. Динамика роста SW620 под действием ЛХС-1269-лио

Fig. 2. Dynamics of SW620 growth under the action of LCS-1269-lyo

контрольной группы (контроль роста опухоли + вода для инъекций) имели устойчивую динамику роста (рис. 2). Опухолевые узлы увеличивались в течение 8 сут после трансплантации от  $V_{cp} = 101,3 \pm 24,0 \text{ мм}^3$  до  $V_{cp} = 533,0 \pm 196,7 \text{ мм}^3$  с ИПО = 5,3 (табл. 1).

Начиная с 1-х суток после окончания внутривенного введения ЛХС-1269-лио в дозе 60 мг/кг (суммарная доза 300 мг/кг) и до 8-х суток наблюдения у мышей *Valb/c nude* отмечали статистически значимый противоопухолевый эффект на уровне ТРО = 56,3–49,1 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой животных. В течение всего срока и после окончания введения ЛС переносимость была удовлетворительной. Максимальная потеря массы

тела составила 1,9 % (рис. 3). Гибели мышей от токсичности не отмечали.

В группе мышей, получавших внутривенно ЛХС-1269-лио в дозе 90 мг/кг (суммарная доза 450 мг/кг), отмечали статистически значимый противоопухолевый эффект на уровне ТРО = 72,9–71,0 % ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). На 4-е сутки после окончания введения ЛС наблюдали  $\text{max ТРО} = 76,4 \%$ . Переносимость ЛХС-1269-лио была удовлетворительной. Максимальная потеря массы тела – 5,5 % (см. рис. 3). Гибели от токсичности не наблюдали.

Полученные результаты демонстрируют высокую активность изученных доз ЛХС-1269-лио при прямой зависимости противоопухолевого эффекта от величины суммарной дозы (см. табл. 1, рис. 2).

Таким образом, результативность применения ЛХС-1269-лио в суммарной дозе 450 мг/кг на перевиваемой опухоли мышей АКАТОЛ подтверждена активностью ЛХС-1269-лио в исследованиях на ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620.

Эффективность ЛХС-1269-лио на SW620 сопоставима с результатами, полученными при оценке антипролиферативной активности других представителей класса индолюкарбазолов.

Так, экспериментальное исследование производного N-гликозид индолю[2,3-а]карбазола ЛХС-1208, изученного в диапазоне суммарных доз от 50 до 150 мг/кг на ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 *in vivo*, показало его высокую эффективность в ингибировании роста опухоли на уровне критерия «опухоль/контроль» (tumor/control – Т/С, %): Т/С = 35–2 %, где Т/С = 100 % в контрольной

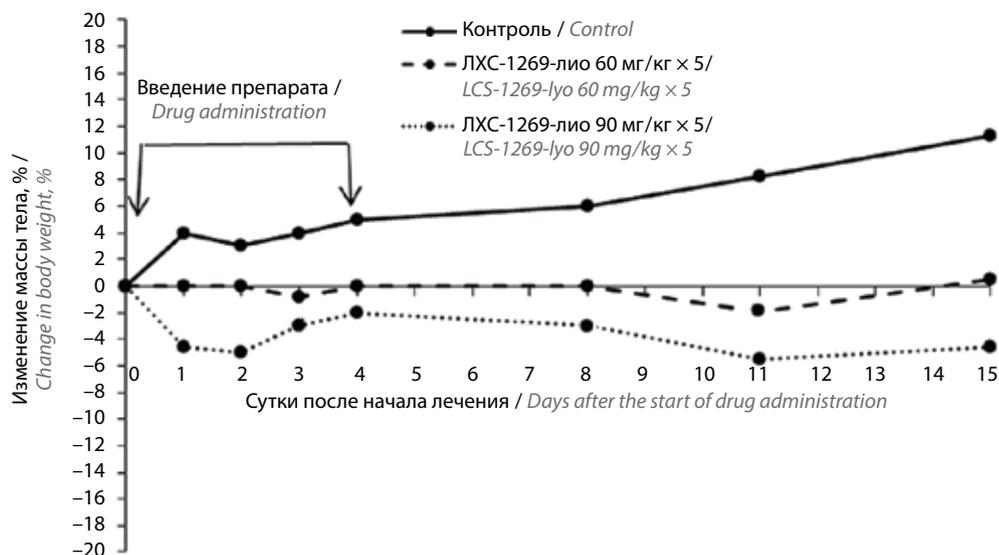
**Таблица 1.** Противоопухолевая активность ЛХС-1269-лио при 5-кратном внутривентральном введении мышам с подкожно трансплантированным раком ободочной кишки человека SW620

Table 1. Antitumor activity of LCS-1269-lyo after five times intraperitoneal administration to mice with subcutaneously transplanted human colon cancer SW620

Показатель Indicator	Эффективность ЛХС-1269-лио после окончания введения, сут Efficacy of LCS-1269-lyo for the period after the end of application, day								
	1 сут 1 days			4 сут 4 days			8 сут 8 days		
	КРО* TGC*	ЛХС-1269-лио, мг/кг LCS-1269-lyo, mg/kg		КРО* TGC*	ЛХС-1269-лио, мг/кг LCS-1269-lyo, mg/kg		КРО* TGC*	ЛХС-1269-лио, мг/кг LCS-1269-lyo, mg/kg	
		60	90		60	90		60	90
Средний объем опухоли, мм <sup>3</sup> Medium tumor volume, mm <sup>3</sup>	101,3	44,2	27,4	190,9	85,3	45,1	533,0	271,5	154,6
Стандартное отклонение Standard deviation	24,0	11,1	6,1	53,8	26,9	11,5	196,7	43,3	31,6
Торможение роста опухоли, % Tumor growth inhibition, %	—	56,3	72,9	—	55,3	76,4	—	49,1	71,0

\*КРО — контроль роста опухоли.

\*TGC — tumor growth control.



**Рис. 3.** Изменение массы тела мышей Balb/c nude до, во время и после окончания введения ЛХС-1269-лио

Fig. 3. Changes in body weight of Balb/c nude mice before, during, and after the end of LCS-1269-lyo administration

группе, а максимальный критерий для экспериментов —  $T/C \leq 42\%$  [21].

Из зарубежных представителей производных индокарбазола высокую противоопухолевую активность на модели ксенографта рака толстой кишки человека НСТ-116 *in vivo* проявил эдотекарин [22].

Аналог стауроспорина СЕР-7055 в монотерапии и в сочетании с темозоломидом, иринотеканом и оксалиплатином ингибировал рост опухолевых клеток на ортотопической модели рака толстой кишки НТ-29 у мышей [23], что подтверждает целесообразность

применения производных индокарбазола в клинических условиях для пациентов с аналогичной локализацией опухолевого процесса.

### Заключение

Оценка противоопухолевой активности ЛХС-1269 в лиофилизированной лекарственной форме на модели перевиваемой аденокарциномы толстой кишки мышей АКАТОЛ и подкожных ксенографтах рака ободочной кишки человека SW620 позволяет продолжить доклинические исследования препарата.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козин Д.А., Шпрах З.С., Решетняк В.Ю. и др. Производные индоло[2,3-а]карбазола, обладающие противоопухолевой активностью, и инструментальные методы их исследования. Разработка и регистрация лекарственных средств 2020;9(4):15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-128-135 Kozin D.A., Shprakh Z.S., Reshetnyak V.Yu. et al. Indolo[2,3-a] carbazole derivatives with antitumor activity and instrumental methods for their investigation. *Razrabotka y registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-128-135
2. Колпаксиди А.П., Дмитриева М.В., Ярош И.В., Краснюк И.И. Противоопухолевые препараты на основе производных индолокарбазола. Фармация и фармакология 2021;9(4):252–65. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-252-265 Kolpaksidi A.P., Dmitrieva M.V., Yarosh I.V., Krasnyuk I.I. Antitumor drugs based on indolocarbazole derivatives. *Farmatsiya y farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology* 2021;9(4):252–65. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-252-265
3. Zenkov R.G., Ektova L.V., Vlasova O.A. et al. Indolo[2,3-a] carbazoles: diversity, biological properties, application in antitumor therapy. *Chem Heterocycl Compd (N Y)* 2020;56(6):644–58. DOI: 10.1007/s10593-020-02714-4
4. Stone R.M., Manley P.W., Larson R.A., Capdeville R. Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv* 2018;2(4):444–53. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011080
5. He Y., Li J., Ding N. et al. Combination of Enzastaurin and Ibrutinib synergistically induces anti-tumor effects in diffuse large B cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):86. DOI: 10.1186/s13046-019-1076-4
6. Yuan Y., Yangmei Z., Rongrong S. et al. Sostrastaurin attenuates the stemness of gastric cancer cells by targeting PKC $\delta$ . *Biomed Pharmacother* 2019;117:109165. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109165
7. Mascarenhas J., Baker M.R., Kessler C. et al. Phase II trial of Lestaurinib, a JAK2 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(5):1343–5. DOI: 10428194.2018.1532509
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9808998, Edotecarin. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Edotecarin>.
9. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 101524, Becatecarin. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Becatecarin>.
10. Mull B.B., Livingston J.A., Patel N. et al. Specific, reversible G1 arrest by UCN-01 in vivo provides cytostatic protection of normal cells against cytotoxic chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122(6):812–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0707-z
11. Oda Y., Iwamoto F.M., Moustakas A. et al. A phase II trial of enzastaurin (LY317615) in combination with bevacizumab in adults with recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol* 2016;127(1):127–35. DOI: 10.1007/s11060-015-2020-x
12. Эктова Л.В., Еремина В.А., Тихонова Н.И. и др. Синтез и цитотоксическая активность N-гликозидов индоло[2,3-а]-пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов, замещенных по малемидному атому азота. *Химико-фармацевтический журнал* 2020;54(5):26–9. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-26-29 Ektova L.V., Eremina V.A., Tikhonova N.I. et al. Synthesis and cytotoxic activity of indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione n-glycosides substituted on the maleimide nitrogen atom. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal* 2020;54(5):455–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-5-26-29
13. Николаева Л.Л., Ланцова А.В., Санарова Е.В. и др. Разработка состава и технологии получения модели инъекционной формы производного индолокарбазола. *Химико-фармацевтический журнал* 2023;57(6):42–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-6-42-46 Nikolaeva L.L., Lantsova A.V., Sanarova E.V. et al. Development of the composition and technology for obtaining a model of an injection form of an indolocarbazole derivative. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal* 2023;57(6):42–6. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-6-42-46
14. Tchurikov N.A., Vartanian A.A., Klushevskaya E.S. et al. Bipolar action of inhibitor of vasculogenic mimicry on gene expression in melanoma cells. *Mol Biol (Mosk)* 2024;58(2):289–99. DOI: 10.1134/S0026893324020055
15. Kalitin N.N., Ektova L.V., Kostitsa N.S. et al. A novel glycosylated indolocarbazole derivative LCS 1269 effectively inhibits growth of human cancer cells *in vitro* and *in vivo* through driving of both apoptosis and senescence by inducing of DNA damage and modulating of AKT/mTOR/S6K and ERK pathways. *Chem Biol Interact* 2022;364:110056. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110056
16. Zenkov R.G., Vlasova O.A., Maksimova V.P. et al. Molecular mechanisms of anticancer activity of N-Glycosides of indolocarbazoles LCS-1208 and LCS-1269. *Molecules* 2021;26(23):7329. DOI: 10.3390/molecules26237329
17. Голубева И.С., Яворская Н.П., Эктова Л.В. и др. Противоопухолевая активность некоторых производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов с углеводным остатком ксилозой. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(4):86–93. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-86-93 Golubeva I.S., Yavorskaya N.P., Ektova L.V. et al. Antitumor activity of some derivatives of indolo[2,3-a]carbazoles N-glycosides with xylose carbohydrate residue. *Rossiiskij bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):86–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-86-93
18. Трещалина Е.М., Смирнова Г.Б., Андронов Н.В. Коллекция опухолевых штаммов животных для экспериментальной химиотерапии злокачественных опухолей. М.: Практическая медицина, 2022. 96 с. Treshchalina E.M., Smirnova G.B., Andronov N.V. Collection of animal tumor strains for experimental chemotherapy of malignant tumors. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2022. 96 p. (In Russ.).
19. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К., 2012. Ч. 1. С. 642–657. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. et al. Methodical recommendations for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. In: *Guidance on preclinical studies of drugs*. Moscow: Grif i K., 2012. Part 1. P. 642–657. (In Russ.).
20. Трещалина Е.М. Иммунодефицитные мыши *Balb/c* nude и моделирование различных вариантов опухолевого роста для доклинических исследований. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(3):6–13. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-6-13 Treshchalina E.M. Immunodeficient mice *Balb/c* nude and modeling of various types of tumor growth for preclinical studies. *Rossiiskij bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2017;16(3):6–13. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-6-13

21. Kiseleva M.P., Borisova L.M., Smirnova G.B. et al. Antiproliferative activity of a new derivative from the class of N-glycoside of indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazoles. *Research Results in Pharmacology* 2022;8(2):49–57. DOI: 10.3897/rpharmacology.8.79424
22. Ciomi M., Croce V., Ciavoletta A. et al. Antitumor efficacy of edotecarin as a single agent and in combination with chemotherapy agents in a xenograft model. *Clin Cancer Res* 2006;12(9):2856–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1859
23. Jones-Bolin S., Zhao H., Hunter K. et al. The effects of the oral, pan-VEGF-R kinase inhibitor CEP-7055 and chemotherapy in orthotopic models of glioblastoma and colon carcinoma in mice. *Mol Cancer Ther* 2006;5(7):1744–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0327

#### Вклад авторов

М.П. Киселева: написание текста рукописи, обработка результатов исследования, обзор публикаций по теме статьи;  
И.С. Голубева: проведение эксперимента *in vivo*, анализ результатов исследования;  
Л.М. Борисова: разработка дизайна эксперимента, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи;  
Г.Б. Смирнова: получение результатов эксперимента для анализа, анализ полученных результатов;  
Ю.А. Борисова: проведение эксперимента *in vivo*, получение данных для анализа;  
А.В. Ланцова: разработка лекарственной формы ЛХС-1269-лио;  
Д.В. Гусев: синтез, очистка и характеристика субстанции ЛХС-1269;  
З.С. Шпрах: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

#### Author's contributions

M.P. Kiseleva: manuscript writing, processing the research results, review of publications on the topic of the article;  
I.S. Golubeva: conducting an *in vivo* experiment, analysis of research results;  
L.M. Borisova: research design development, discussion of the results, editing the text of the manuscript;  
G.B. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; research on mice;  
J.A. Borisova: conducting an *in vivo* experiment, obtaining data for analysis;  
A.V. Lantsova: development of LCS-1269 dosage form;  
D.V. Gusev: synthesis, purification and characterization of the LCS-1269 substance;  
Z.S. Shprakh: research design development, editing the text of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Киселева / M.P. Kiseleva: <https://orcid.org/0000-0002-4309-6722>  
И.С. Голубева / I.S. Golubeva: <https://orcid.org/0000-0002-7263-7444>  
Л.М. Борисова / L.M. Borisova: <https://orcid.org/0000-0003-4613-4584>  
Г.Б. Смирнова / G.B. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-4599-7284>  
Ю.А. Борисова / J.A. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-0073-7729>  
А.В. Ланцова / A.V. Lantsova: <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>  
Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8265>  
З.С. Шпрах / Z.S. Shprakh: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках государственного задания по теме «Доклиническая и фармацевтическая разработка оригинального отечественного противоопухолевого лекарственного средства ингибитора топоизомеразы I с целью проведения клинических исследований (приоритетные исследования)», № 123021500024-4, 2023–2025 гг.

**Funding.** The study was conducted within the framework of the state assignment on the topic “Preclinical and pharmaceutical development of an original domestic antitumor drug topoisomerase I inhibitor for the purpose of conducting clinical trials (priority studies)”, No. 123021500024-4, 2023–2025.

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», заключение № 10р-2024.

**Conformity of the principles of bioethics.** The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Research and Other Scientific Purposes. The protocol of the experiment was approved at a meeting of the local ethical committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, approval report No. 10р-2024.

Статья поступила: 26.12.2024. Принята к публикации: 11.07.2025. Опубликовано онлайн: 25.09.2025.

Article submitted: 26.12.2024. Accepted for publication: 11.07.2025. Published online: 25.09.2025.