

УДК 616-006.092.4:615.277.3.012/014

М.П. Киселева, З.С. Шпрах, Л.М. Борисова, И.Ю. Кубасова, А.В. Ланцова,  
Е.В. Санарова, Н.А. Оборотова, З.С. Смирнова, А.Ю. Барышников

**ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ  
ПРОИЗВОДНОГО N-ГЛИКОЗИДА ИНДОЛОКАРБАЗОЛА ЛХС-1208. СООБЩЕНИЕ I**  
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», Москва

**Контактная информация**

Киселева Марина Петровна, научный сотрудник лаборатории экспериментальной химиотерапии НИИ ЭДнТО  
адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; тел: +7(499)612-87-86  
e-mail: [marina-kiselyova@mail.ru](mailto:marina-kiselyova@mail.ru)

Статья поступила 10.03.2015, принята к печати 27.04.2015.

**Резюме**

Представлены результаты доклинического изучения противоопухолевой активности производного N-гликозида индолокарбазола ЛХС-1208 в лекарственной форме для внутривенного введения «лиофилизат для приготовления раствора для инъекций».

Показан высокий противоопухолевый эффект на опухолях разного гистогенеза при дифференцированных режимах введения: в отношении лимфобластома Р-388 (УПЖ=76 %), лимфаденоза Фишера L5178Y (УПЖ=76 % и излечение в 33 % случаев) при ежедневном введении в течение 5 дней в дозе 25 мг/кг, в отношении солидных опухолей LLC (ТРО=95 % – 81 % в течение 9 дней) и РШМ-5 (ТРО=74–56 % в течение 9 дней) при однократном введении в дозе 150 мг/кг. ЛХС-1208 проявляет статистически значимое ТРО = 51 % и 47 % на 3 и 7 день соответственно после однократного внутривенного введения в дозе 150 мг/кг на развившуюся LLC.

При сравнительном исследовании субстанции и лекарственной формы ЛХС-1208 на LLC при внутривенном введении показано, что при уменьшении терапевтической дозы до 110 мг/кг, не вызывающей гибели животных, противоопухолевый эффект наблюдали только при введении лекарственной формы: ТРО составляло 74–75 % в течение 8 дней после окончания лечения.

**Ключевые слова:** производное индолокарбазола, ЛХС-1208, перевиваемые опухоли, противоопухолевая активность.

M.P. Kiseleva, Z.S. Shprakh, L.M. Borisova, I.Yu. Kubasova, A.V. Lantsova,  
E.V. Sanarova, N.A. Oborotova, Z.S. Smirnova, A. Yu. Baryshnikov

**PRECLINICAL STUDY OF INDOLOCARBAZOLES N-GLYCOSIDES  
DERIVATIVE LCS-1208 ANTITUMOR ACTIVITY. REPORT I**  
FSBSI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

**Abstract**

This article presents the results of preclinical study of antitumor activity of indolo[2,3-a]carbazoles N-glycosides derivative (LCS-1208) in pharmaceutical dosage form for intravenous administration – lyophilisate for injection. LCS-1208 high antitumor efficiency has been shown by different regimens of administration on tumors of diverse histogenesis: LCS-1208 exhibited increase of life span (ILS) 76% on lymphoblastosis P-388 and ILS 76 % and 33 % recovery of Fisher lymphadenosis L5178Y by 25 mg/kg daily intravenous administration during 5 days. Whereas LCS-1208 demonstrated high antitumor efficiency on solid tumors by 150 mg/kg single intravenous dosing: on LLC – tumor growth inhibition (TGI) 95% - 81% during 9 days and on RShM-5 (TGI 74% - 56% during 9 days). LCS-1208 appeared statistically significant TGI 51 % and 47 % on 3rd and 7th days after 150 mg/kg single intravenous dosing on established tumor.

Comparative study of LCS-1208 substance and dosage form by intraperitoneal injection has shown that decrease of therapeutic dose to 110 mg/kg, which doesn't induce death of animals, resulted only in dosage form antitumor effect (TGI 74-75 % during 8 days after the end of treatment).

**Key words:** indolocarbazole derivative, LCS-1208, transplantable tumors, antitumor activity.

**Введение**

Современный подход при создании новых противоопухолевых препаратов основан на идентификации молекулярных мишеней, специфиче-

ских для раковой клетки, и нацелен на поиск ингибиторов этих мишеней [1; 4; 9; 15; 16]. В этом направлении ведется активный поиск индукторов апоптоза опухолевых клеток, ингибиторов ангиогенеза, важнейших ферментов нуклеинового обмена

– топоизомераз I и II, теломеразы, протеинкиназы различных типов, регулирующих клеточный цикл и препаратов, преодолевающих лекарственную устойчивость опухолевых клеток или предотвращающих ее развитие [2; 3; 26; 28; 29].

В лаборатории химического синтеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» активно проводится синтез производных N-гликозидов индокарбазолов, представляющих особый интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов [13; 21; 23; 24]. Особенность применения препаратов на основе производных индокарбазолов определяется их способностью взаимодействовать с несколькими внутриклеточными мишенями и, следовательно, индуцировать разные пути клеточной гибели. Важными внутриклеточными мишенями, на которые действуют производные индокарбазолов, являются серин-треониновые протеинкиназы, циклинзависимые киназы, тирозинкиназы, а также топоизомеразы. В частности, топоизомераза I, которая участвует в процессе транскрипции РНК, репликации ДНК и поддержании стабильности генома за счет регулирования гиперспирализованного состояния молекулы ДНК [27; 30].

Ранее проведенные исследования по поиску и углубленному изучению новых противоопухолевых препаратов среди 10 производных N-гликозидов индокарбазолов позволили отобрать для доклинического изучения соединение ЛХС-1208 [17–20; 22].

Целью настоящего исследования является доклиническое изучение противоопухолевой активности производного N-гликозида индокарбазола ЛХС-1208 на перевиваемых опухолях мышей.

### Материалы и методы

При доклиническом исследовании использованы перевиваемые опухоли мышей из Банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»: лимфоцитарная лейкемия Р-388, лимфоидная лейкемия L-1210, эпидермоидная карцинома легкого Льюис (LLC), меланома В-16, рак шейки матки РШМ-5 и лимфаденоз Фишера L 5178Y [25].

В опытах с перевиваемыми опухолями мышей использованы иммунокомпетентные мыши линий C57Bl/6j, DBA/2 и CBA (доноры опухолевого материала) и гибриды первого поколения BDF<sub>1</sub> (C<sub>57</sub>Bl/6j × DBA/2) массой 20–22 г, самки и самцы. Мышей получали из питомника лабораторных животных «Столбовая», а также из отделения лабораторных животных ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и содержали в конвенциональных условиях на брикетированном рационе кормления.

Сóлидные и асцитные опухоли перевивали лабораторным животным по стандартной методике. При перевивке сóлидных моделей опухолевую ткань измельчали ножницами до гомогенной консистенции, добавляли среду 199 до соотношения 1:10 и 0,5 мл полученной суспензии (около 50 мг опухолевых клеток), вводили подкожно в область правой подмышечной впадины. При перевивке ас-

цитных опухолей гибридам первого поколения BDF<sub>1</sub> вводили внутрибрюшинно по 0,3 мл асцитной жидкости, разведенной средой 199 и содержащей по 1×10<sup>6</sup> опухолевых клеток [25]. Лечение начинали через 24 ч после перевивки гематобластозов и через 48 ч – сóлидных опухолей.

Субстанция ЛХС-1208 (аминоиндокарбазол) – аморфный порошок оранжевого цвета без запаха, имеющий Мм = 472 г/моль; не растворим в воде, мало растворим в этаноле и ацетоне, растворим в ДМСО и диметилформамиде [5; 8; 10]. Соединение синтезировано в лаборатории химического синтеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» [13].

В лаборатории разработки лекарственных форм создана лекарственная форма ЛХС-1208 в виде «лиофилизата для приготовления раствора для инъекций» следующего состава: субстанция – 9,2 мг; ДМСО – 165 мг; Kollidon 17PF – 600 мг. Перед введением экспериментальным животным лиофилизат регидратируют 2,8 мл воды для инъекций [6; 7; 11; 12].

В табл. представлены дозы лекарственной формы ЛХС-1208 при внутривенном введении, не вызывающие гибели мышей в опытных группах раньше контрольных животных.

Для оценки противоопухолевого действия объемы опухолей измеряли каждые 3 – 5 дней в зависимости от скорости роста опухоли. Объем опухоли (V) вычисляли перемножением трех максимальных взаимно перпендикулярных размеров опухоли (длина – l, ширина – b, высота – h) у каждого животного.

Критериями оценки противоопухолевой активности служили: торможение роста опухоли (ТРО, %), увеличение продолжительности жизни подопытных животных по сравнению с контрольными животными (УПЖ, %) и излечение (% случаев) [14]. Торможение роста опухоли вычисляли по формуле:

$$TPO(\%) = \frac{(V_k - V_o)}{V_k} \times 100, \text{ где}$$

V<sub>k</sub> – средний объем опухолей в контрольной группе (мм<sup>3</sup>);

V<sub>o</sub> – средний объем опухолей в опытной группе (мм<sup>3</sup>).

Увеличение продолжительности жизни вычисляли по формуле:

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

СПЖ<sub>k</sub> – средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (дни);

СПЖ<sub>o</sub> – средняя продолжительность жизни животных в опытной группе (дни).

Излечение (% случаев) – количество животных, проживших 90 дней без признаков опухолевого процесса.

В период наблюдения оценивали состояние и поведение мышей, следили за гибелью животных, павших мышей подвергали аутопсии для выявления визуальных патологических изменений внутренних органов.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием доверительных интервалов средних сравниваемых величин по стандартному методу Стьюдента. Для оценки достоверности различий определяли критерий Т (Т-тест), значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Изучение зависимости противоопухолевой активности ЛХС-1208 от дозы и режима применения на Р-388 показало, что терапевтическая доза при внутривенном введении соответствовала 25 мг/кг, а УПЖ при этом составляло 76 % (табл. 1). При однократном введении в максимальной дозе 150 мг/кг и двукратном с интервалом 96 часов в дозе 50 мг/кг ЛХС-1208 вызывал УПЖ = 34 % и 48 % соответственно, что статистически ниже терапевтического эффекта препарата при ежедневном внутривенном введении в течение 5 дней (УПЖ=76 %).

Из табл. 2 следует, что на L-1210 терапевтическая эффективность ЛХС-1208 значительно ниже, чем на Р-388. Так ежедневное внутривенное введение ЛХС-1208 в дозах 20 мг/кг и 25 мг/кг в течение 5 дней вызывало УПЖ = 38 % и 40 % соответственно, однократное введение в дозах 140 мг/кг и 150 мг/кг – 22% и 20% соответственно.

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что на L5178Y эффективным оказался также режим пятикратного внутривенного введения ЛХС-1208 в терапевтической дозе 25 мг/кг. При этом наблюдали полное излечение животных в 33 % случаев, УПЖ остальных мышей в группе составляло 83 %. При однократном введении ЛХС-1208 в дозе 150 мг/кг также наблюдали полное излечение мышей в 33 % случаев, УПЖ, однако, составляло 43 %.

Из данных табл. 4 следует, что на LLC при ежедневном внутривенном введении в течение 5 дней в дозах 20 мг/кг и 25 мг/кг ЛХС-1208 проявлял умеренную противоопухолевую активность, однако только в течение 5 дней после окончания лечения: ТРО = 88–57 % и ТРО = 85–60 % соответственно. При однократном введении в дозе 150 мг/кг ЛХС-1208 демонстрировал высокий противоопухолевый эффект в течение 9 дней (ТРО = 95–81 %), при этом статистически значимый эффект сохранялся до 17 дня после окончания лечения (ТРО = 55–49 %).

На рис. 1 показано, что на меланоме В-16 получен слабый кратковременный противоопухолевый эффект ЛХС-1208 в дозе 150 мг/кг при однократном введении на 4 день после окончания лечения: ТРО=59 %.

На РШМ-5 при однократном режиме введения в дозе 150 мг/кг ЛХС-1208 проявлял более высокую терапевтическую эффективность: ТРО на 4

день составляло 74 % и на 9 день – 56 % (рис. 2). Тогда как в дозе 25 мг/кг при ежедневном введении в течение 5 дней ЛХС-1208 вызывал слабый кратковременный противоопухолевый эффект, равный 51 % ТРО на 4 день после лечения.

Исследование действия ЛХС-1208 на развинувшуюся опухоль LLC показало, что препарат оказывал слабое, но статистически значимое ТРО=51 % на 3 день и ТРО=47 % на 7 день после окончания лечения.

Сравнительное изучение эффективности субстанции и лекарственной формы на LLC показало, что при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 5 дней в дозе 25 мг/кг препарат ни в субстанции, ни в лекарственной форме не проявлял противоопухолевой активности (табл. 6). При однократном внутрибрюшинном введении субстанции ЛХС-1208 в дозе 150 мг/кг выявлен кратковременный умеренный противоопухолевый эффект: ТРО=61 % и гибель мышей в 14 % случаев. При таком же режиме введения лекарственной формы установлена высокая токсичность препарата – гибель 63 % мышей. Данные о высокой токсичности лекарственной формы ЛХС-1208 при внутрибрюшинном введении соответствуют результатам изучения острой токсичности на мышах.

Высокая токсичность лекарственной формы в терапевтической дозе 150 мг/кг при внутрибрюшинном введении явилась основанием для уменьшения вводимых доз как лекарственной формы, так и субстанции ЛХС-1208 (табл. 7). При значительном уменьшении терапевтической дозы лекарственной формы ЛХС-1208 до 110 мг/кг (на 27 %) при внутрибрюшинном введении противоопухолевый эффект наблюдался в течение 8 дней только у лекарственной формы: ТРО составляло 74–75 %, а субстанция в той же дозе не проявляла противоопухолевой активности.

### Заключение

В результате проведенных доклинических исследований установлено, что на гемобластозах Р-388, L-1210 и лимфаденозе Фишера L 5178Y оптимальным режимом применения ЛХС-1208 является ежедневное внутривенное введение препарата в течение 5 дней в терапевтической дозе 25 мг/кг, тогда как на LLC, РШМ-5 и меланоме В-16 – однократное введение в терапевтической дозе 150 мг/кг.

Показана высокая противоопухолевая эффективность ЛХС-1208 в отношении лейкоза Р-388 (УПЖ=76 %) и лимфаденоза Фишера L 5178Y (УПЖ=83 %, и в 33 % случаев полное излечение животных, проживших 90 дней без признаков опухолевого процесса).

На LLC ЛХС-1208 проявляет высокий противоопухолевый эффект: ТРО=95–81 % в течение 9 дней и статистически значимый эффект – ТРО=55 % — 49 % — сохраняется до 17 дня после окончания лечения.

На РШМ-5 выявлен умеренный терапевтический эффект препарата на 4 и 9 дни после

окончания его введения: ТРО=74 % и 56 % соответственно.

Таблица 1

Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от дозы и режима применения при внутривенном введении на Р-388

Группа	№№	Доза (мг/кг)/ интервал (час) × число введений	СПЖ, дни	УПЖ, %
Контроль	1	–	10,2 ± 0,8	–
Растворитель	2	0,4 / 24 × 5*	10,0 ± 0	0
ЛХС-1208	3	10 / 24 × 5	12,6 ± 0,5	26
	4	15 / 24 × 5	15,3 ± 0,7	53
	5	25 / 24 × 5	17,6 ± 0,5	76**
	6	50 / 96 × 2	14,8 ± 2,4	48**
	7	75 × 1	13,3 ± 1,7	33
	8	100 × 1	13,1 ± 1,1	31
	9	125 × 1	12,9 ± 1,5	29
	10	150 × 1	13,4 ± 1,2	34**

\*объем в мл введенного растворителя;

\*\*p<0,05 – разница достоверна между 5 и 6, 5 и 10 группами.

Таблица 2

Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от дозы и режима применения при внутривенном введении на L-1210

Доза (мг/кг)/ интервал (час) × число введений	СПЖ, дни	УПЖ, %
контроль	8,0 ± 0	–
20 / 24 × 5	11,0 ± 0,3	38*
25 / 24 × 5	11,2 ± 0,5	40*
140 × 1	9,8 ± 1,1	22
150 × 1	9,6 ± 0,7	20

\*p<0,05 по отношению к контролю.

Таблица 3

Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от дозы и режима применения при внутривенном введении на лимфаденозе Фишера L 5178Y

№№ группы	Доза (мг/кг)/ интервал (час) × число введений	СПЖ, дни	УПЖ, %	Излечение, % случаев
1	Контроль	19,6 ± 9,07	–	–
2	22 / 24 × 5	24,5 ± 7,72	25	33
3	25 / 24 × 5	35,8 ± 13,0	83*	33
4	150 × 1	28,0 ± 8,12	43*	33

\*p<0,05 между 3 и 4 группами.

Таблица 4

Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от дозы и режима применения при внутривенном введении на LLC

данных на ЭЭГ

Доза (мг/кг)/ интервал (час) × число введений	ТРО, %						УПЖ, %
	Дни после окончания лечения						
	1	4–5	8–9	12	17	23	
10 / 24 × 5	37	14	15	16	12	–	2
15 / 24 × 5	70*	43	34	14	13	–	3
20 / 24 × 5	88*	57*	36	29	8	–	2
25 / 24 × 5	85*	60*	23	9	3	–	0
150 × 1	–	95*	81*	55*	49*	38	12
Растворитель 0,4 / 24 × 5**	24	7	17	30	19	24	0

\*p<0,05 по отношению к контролю;

\*\*объем в мл введенного растворителя.

Таблица 5

Изучение действия ЛХС-1208 на развившуюся опухоль при однократном внутривенном введении на LLC

Изучение действия ЛХС-1208 на развившуюся опухоль при однократном внутривенном введении на ЕЭС							
Группа	Доза, мг/кг	Исходный объем опухоли, мм <sup>3</sup>	ТРО, %				УПЖ, %
			Дни после окончания лечения				
			3	7	10	14	
Контроль	—	484 ± 148,2	—	—	—	—	—
ЛХС-1208	150	475 ± 50,4	51*	47*	21	0	10
*p<0.05 по отношению к контролю.							

\*p<0,05 по отношению к контролю.

Таблица 6

Сравнительное изучение эффективности субстанции и лекарственной формы ЛХС-1208 при внутрибрюшинном введении на LLC

Группа	Доза (мг/кг)/ интервал (час) × число введений	ТРО, %					УПЖ, %	Гибель от токсичности, % случаев
		Дни после окончания лечения						
		1	5	9	12	16		
Субстанция	25 / 24 × 5	10	+6*	+15	+17	+1	8	0
	150 × 1		61**	30	12	9	7	14
ЛФ	25 / 24 × 5	11	29	2	3	2	7	0
	150 × 1		68**	-	-	-	-	63

\*знак «+» означает стимуляцию роста опухоли;

\*p<0,05 по отношению к контролю.

Таблица 7

Противоопухолевая активность лекарственной формы ЛХС-1208 в сравнении с субстанцией при однократном внутрибрюшинном введении на LLC

Соединение	Доза, мг/кг	ТРО, %						УПЖ, %
		Дни после окончания лечения						
		5	8	13	17	23	26	
Субстанция	110	39*	8*	16	+16**	+21	+25	0
ЛФ	110	74*	75*	18	15	10	2	3

\*p<0,05 между группами, которым вводили ЛФ и субстанцию;

\*\*знак «+» означает стимуляцию роста опухоли.

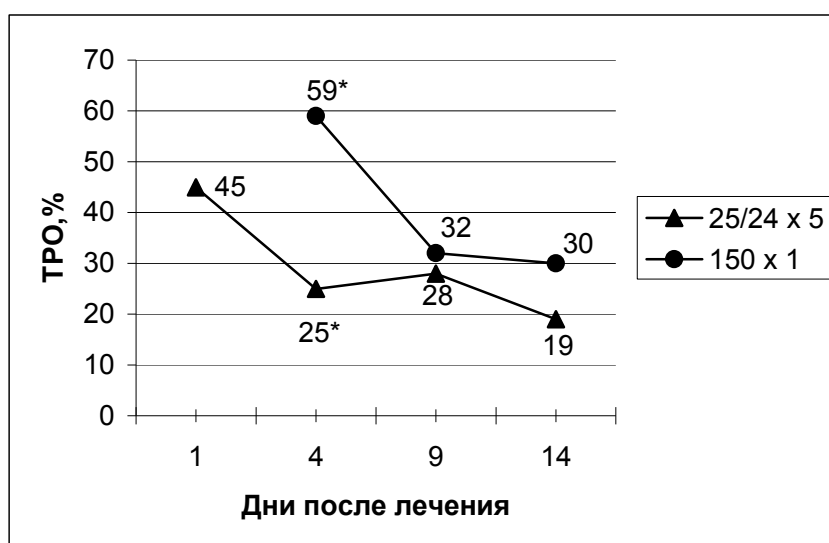
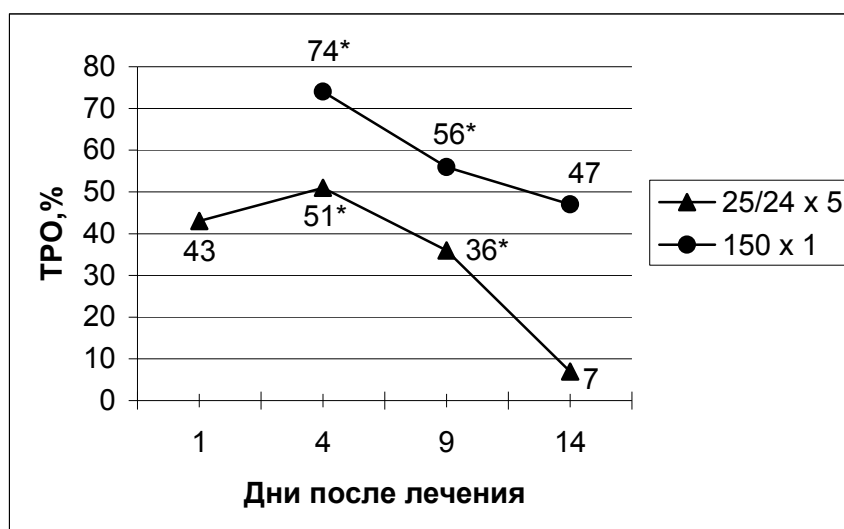


Рис. 1. Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от режима введения на меланоме В-16:

\* $p < 0,05$  между разными режимами введения на 4 день опыта.



**Рис. 2.** Зависимость противоопухолевой активности ЛХС-1208 от режима введения на РШМ-5:

\* $p < 0,05$  между разными режимами введения на 4 и 9 дни опыта.

На меланоме В-16 получен слабый кратковременный противоопухолевый эффект ЛХС-1208 на 4 день после окончания лечения – ТРО=59 %.

На развившейся LLC ЛХС-1208 вызывает статистически значимое ТРО на 3 и 7 дни после однократного введения: 51 % и 47 % соответственно.

При сравнительном исследовании субстанции и лекарственной формы ЛХС-1208 при внутрибрюшинном применении на LLC показано, что при ежедневном введении в течение 5 дней в дозе 25 мг/кг препарат не проявляет противоопухолевой активности. Субстанция ЛХС-1208 при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 150 мг/кг

вызывает кратковременный умеренный противоопухолевый эффект: ТРО=61 % и гибель мышей в 14 % случаев, тогда как лекарственная форма при введении в той же дозе и таком же режиме высокотоксична и вызывает гибель 63 % животных. При уменьшении терапевтической дозы до 110 мг/кг противоопухолевый эффект ЛХС-1208 наблюдается в течение 8 дней после окончания лечения только у лекарственной формы препарата: ТРО составляет 74–75 %; субстанция в той же дозе и при том же режиме применения не проявляет противоопухолевой активности.

### Литература

1. Балаев А.Н., Осипов В.Н., Федоров В.Н. и др. Синтез и изучение цитотоксической активности аналогов гипоталамического гормона соматостатина // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 47–53.
2. Барышникова М.А., Грищенко Н.В., Бурова О.С. и др. Роль CD95/FAS-рецептора в индукции апоптоза противоопухолевыми препаратами // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 3–7.
3. Грищенко Н.В., Барышникова М.А., Полозкова А.П. и др. Липосомальные противоопухолевые препараты не используют CD95-зависимый сигнальный путь апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 37–42.
4. Горбунова В.А., Манзюк Л.В., Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Лизомустин – отечественный препарат из группы производных нитрозомочевина для лечения меланомы кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 55–6.
5. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В. и др. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 101–8.
6. Гулякин И.Д., Санарова Е.В., Ланцова А.В. и др. Разработка наноструктурированной модели лекарственной формы производного индолакарбазола – ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 78.
7. Дмитриева М.В., Оборотова Н.А., Санарова Е.В. и др. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 21–7.
8. Зверева С.О., Краснюк И.И., Миникер Т.Д. и др. Поиск и изучение растворителей для внутривенного введения ЛХС-1208, обладающего противоопухолевой активностью // Сборник материалов XIX Рос-

- сийского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 23–27 апреля 2012 г.). – 2012. – С. 379.
9. Краснов В.П., Левит Г.Л., Барышников М.А. и др. Нитрозомочевины на основе аминокислот: оригинальный противоопухолевый препарат лизомустин // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 11–5.
  10. Ланцова А.В., Полозкова А.П., Орлова О.Л. и др. Разработка композиции для внутривенного введения гидрофобной субстанции производной индолокарбазола ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 50.
  11. Ланцова А.В., Санарова Е.В., Оборотова Н.А. и др. Разработка технологии получения инъекционной лекарственной формы на основе отечественной субстанции производной индолокарбазола – ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 25–32.
  12. Ланцова А.В., Санарова Е.В., Полозкова А.П. и др. Разработка лекарственной формы производного индолокарбазола ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 104.
  13. Мельник С.Я. Синтез и изучение гликозидов, производных бисиндола и родственных индоло[2,3-а]карбазолов / Давыдов М.И., Барышников А.Ю. (ред.). – Экспериментальная онкология на рубеже веков. – М., 2003. – С. 281–93.
  14. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 642–56.
  15. Оборотова Н.А. Направленная доставка противоопухолевых препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – Т. 36, № 10. – С. 47.
  16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Ред. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. – М.: Практическая медицина, 2015. – 686 с.
  17. Смирнова З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П. и др. Противоопухолевая активность соединения ЛХС-1208 (N-гликозилированные производные индоло[2,3-а]карбазола) // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 80.
  18. Смирнова З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П. и др. Противоопухолевая эффективность прототипа лекарственной формы соединения ЛХС-1208 для внутривенного введения // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 49.
  19. Смирнова З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П. и др. Доклиническое изучение противоопухолевой активности производного индолокарбазола ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 129.
  20. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М. и др. Изучение противоопухолевой активности производного индоло[2,3-а]карбазола ЛХС-1006 // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 70–1.
  21. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М. и др. Изучение связи структуры и противоопухолевой активности в ряду N-гликозидов производных индоло[2,3-а]карбазола // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 20.
  22. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М. и др. Корреляция цитотоксической и противоопухолевой активности в отношении лейкозов в ряду N-гликозилированных производных индоло[2,3-а]карбазола // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 50–1.
  23. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М. и др. Противоопухолевая активность N-гликозидов производных индоло[2,3-а]карбазола // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 123–7.
  24. Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Миникер Т.Д. и др. Изучение противоопухолевой активности N-гликозидов замещенных индоло[2,3-а]карбазолов // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 34.
  25. Софьина З.П., Сыркин А.Б. (СССР), Голдин А., Кляйн А. (США) (ред.). Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. – М.: Медицина, 1980. – С. 71–112.
  26. D'Arpa P., Liu L.F. Topoisomerase targeting antitumor drugs // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – 989. – P. 1–9.
  27. Kleinschrott J., Hartenstein J., Rudolf C. et al. Non-glicosidic/ non aminoalkyl- substituted indolocarbazoles as inhibitors of protein kinase C // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1993. – 3. – P. 1959–64.
  28. Schechtman D., Mochly-Rosen D. Isozyme-specific inhibitors and activators of protein kinase C // Methods Enzymol. – 2002. – 345. – P. 470–89.
  29. Skeel T., Khleif S.N. Handbook of Cancer Chemotherapy. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Walters Kluwer & Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
  30. Yamashita Y., Fujii N., Murakata C. et al. Induction of mammalian DNA topoisomerase I mediated DNA cleavage by antitumor indolocarbazole derivatives // Biochemistry. – 1992. – 31. – P. 12069–75.