

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-59-66
УДК: 615.277.3:577.181.7

Для цитирования: *Трещалин М.И., Неборак Е.В., Трещалина Е.М.* Перспективы поиска мультитаргетных ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-59-66.

For citation: *Treshchalin M.I., Neborak E.V., Treshalina H.M.* Prospects for searching multitarget topoisomerase inhibitors with antitumor properties. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-59-66.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТОПОИЗОМЕРАЗ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

М.И. Трещалин¹, Е.В. Неборак², Е.М. Трещалина³

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе», г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 119021, ул. Большая Пироговская, 11/1. E-mail: funky@beatween.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24³

Аннотация

Цель исследования – выявление перспектив поиска новых противоопухолевых некамптотециновых ингибиторов топоизомеразы I/II среди различных химических соединений на основе анализа специфического и побочного действия. **Материал и методы.** В анализ вошли 65 источников тематической литературы за 2002–2018 гг., найденные в системах Scopus, Web of Science, eLIBRARY и Pubmed. **Результаты.** Подчеркнуты характеристики противоопухолевого и побочного действия искомых агентов, связанные с избирательным подавлением активности топоизомеразы I и/или II типа (Top1, Top2) в опухолевых клетках. Приведены примеры зависимости специфического и побочного действия ингибиторов от их структуры и каталитических механизмов. Выделены как значимые: 1) блокирование клеток в фазах G₂ и S с задержкой вступления в митоз; 2) ингибирование реакции повторного лигирования с разрывами ДНК без повторного связывания; 3) запуск цитотоксических событий с торможением репликации ДНК и генерацией двунитевых разрывов. Определены как более чувствительные к ингибиторам труднокурабельные опухоли (рак желудка, колоректальный рак, немелкоклеточный рак лёгкого, глиобластома, гепатоцеллюлярный рак и пр.). Описаны побочные эффекты лечения и их связь с механизмом активности. **Заключение.** На основе сравнительного анализа прогностически ценных данных об эффективности и безопасности ингибиторов топоизомеразы I/II в качестве новых перспективных клинических кандидатов с более высокой избирательностью действия можно считать мультитаргетные гетероциклические конденсированные азотсодержащие соединения, в частности антрафураны.

Ключевые слова: ингибиторы топоизомераз, гетероциклические соединения, эффективность, безопасность, антрафуран.

PROSPECTS FOR SEARCHING MULTITARGET TOPOISOMERASE INHIBITORS WITH ANTITUMOR PROPERTIES

М.И. Treshchalin¹, E.V. Neborak², H.M. Treshalina³

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia¹

11, Pirogovskaya Street, Moscow-119021, Russia. E-mail: funky@beatween.ru¹

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow-117198, Russia²

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

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia³

24, Kashirskoye shosse, 115548-Moscow, Russia³

 Трещалин Михаил Иванович, funky@beatween.ru

Abstract

Purpose of research: to identify the prospects of search for new antitumor non-camptothecin inhibitors of topoisomerase I/II among the various chemical compounds based on the analysis of side effects. **Material and Methods.** The analysis included 65 relevant literature sources for 2002–2018 years, found in Systems such as Scopus, Web of Science, Pubmed, and eLIBRARY. **Results.** The antitumor and side effect characteristics of the agents, associated with the selective suppression of the activity of type I and/or II topoisomerase (Top1, Top2) in tumor cells were emphasized. Examples of the relationship between side effects of inhibitors and their structure and catalytic mechanisms were given. The following factors were highlighted as significant: 1) blocking of cells in G2 and S phases with a delay of entry into mitosis; 2) inhibition of the reaction of re-ligation with DNA breaks without re-linking; 3) launching of cytotoxic events with the inhibition of DNA replication and generation of double-strand breaks. Incurable cancers, such as gastric cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, glioblastoma, etc. were determined as more sensitive to inhibitors. Side effects of treatment and their connection with the mechanism of activity were described. **Conclusion.** Based on the comparative analysis of prognostically valuable data regarding the efficacy and safety of topoisomerase I/II inhibitors, multitargeted heterocyclic condensed nitrogen-containing compounds, in particular, anthrafurans, can be considered as new promising clinical candidates with higher selectivity of action.

Key words: inhibitors of topoisomerase, heterocyclic compounds, efficiency, safety, anthrafuran.

Основные характеристики ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием

ДНК-топоизомеразы – ферменты, ответственные за регуляцию топологии ДНК. Некоторые из них являются специфическими мишенями таргетной терапии злокачественных новообразований. Ингибирование топоизомераз различных типов вызывает существенное торможение пролиферации клеток за счет образования разрывов цепи ДНК и препятствия лигированию после релаксации суперспирали [1–4]. В качестве терапевтических мишеней клинически значимых противоопухолевых препаратов признаны топоизомеразы человека I и II и две их изоформы – hTop1 и hTop2. Изучено большое количество ингибиторов различных изоформ фермента. Некоторые из них были эффективны, другие очень токсичны. Так, ингибиторы фермента типа IА, образующие тройной комплекс «топоизомераза/лекарственное вещество/ДНК», вызывают разрывы ДНК без повторного связывания. Они тормозят репликацию ДНК и вызывают гибель клеток за счет генераций двуниевых разрывов (double-strand breaks, DSB), действуя как «топоизомеразные яды». Однако описаны некоторые хинолоны, ингибирующие hTop1 и hTop2, не вызывая «отравления», активные на опухолевых моделях [3, 5–7]. Поиск новых перспективных противоопухолевых ингибиторов топоизомераз определяется зависимостью их каталитической активности от структуры [8–17]. Оказалось, что независимо от типа фермента большинство из них проявляет значимую противоопухолевую активность, сопряженную с побочным действием различной направленности. Например, ингибиторы ДНК-топоизомеразы I камптотецинового ряда (камптотецин, ириротекан, топотекан и ламелларин D) быстро инактивируются при физиологическом рН, что связано с раскрытием лактонового кольца. Они характеризуются умеренной гемато- и серьез-

ной нейротоксичностью. Соответственно, поиски новых клинических кандидатов направлены на соединения с заменой метаболитически лабильного лактона камптотецина на более стабильный семичленный β-гидроксилактон (гиматекан, дифломатекан, гомакамптотецин, гиматекан и пр.), а также на получение кето-аналогов (S38809, S39625 и пр.) [18, 19]. Некамптотециновые ингибиторы ДНК-топоизомеразы I проявляют серьезную кардио- и умеренную нейротоксичность. Поиски менее токсичных соединений начаты и ведутся в рядах инденоизохинолонов, дибензонафтиридинов, индолокарбазолов и их углеводсодержащих производных (N6506, эдотекарин, мидостаурин, CEP-701, энцестаурин, хинолон NU-331, ARC-111) [20–24].

Ингибиторы ДНК-топоизомеразы II типа включают производные подофиллотоксина (этопозид, тенипозид, вепезид) и антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубин, неморубин, идарубин, митоксантрон, амсакрин). Среди чувствительных локализаций описан труднокурабельный гепатоцеллюлярный рак, развившийся на фоне хронической инфекции вирусами гепатита В или С [25]. Мишенью терапии этой опухоли служит топоизомераза II альфа (TOP2A), которая рассматривается также в качестве биомаркера для других локализаций [26]. Терапия антрациклинами сопровождается побочными эффектами, такими как местно-резорбтивное действие (при контакте с кожей), миело-, гастроинтестинальная токсичность и главное – неизлечимая дилатационная («доксорубиновая») кардиомиопатия. Последняя связана с угнетением не только ДНК-топоизомеразы II, но и с образованием свободных радикалов, в частности гидроксильных, обладающих высокой кумулятивной цитотоксичностью для кардиомиоцитов [27]. Эпиподофиллотоксины вызывают вторичные лейкозы, сопровождающиеся аберрацией в сегменте 11q23 [28]. Поиски некамптотециновых ингиби-

торов топоизомеразы для клеточных мишеней hTop1 и hTop2 ведутся среди самых разнообразных химических структур.

Приведенные выше терапевтические и токсические характеристики ингибиторов топоизомеразы I и II обусловили поиск новых соединений с более высокой избирательностью действия. В этой связи описаны двойные или мультитаргетные ингибиторы топоизомеразы I/II, в частности бензофеназины (XR20 115761MLN 576), бензопиридоиндолы, тиохроманы («топоизомеразный яд» CMFT), а также гетероциклические соединения (тиохроманы, линейные гетероаренантрацендионы и т. п.) [29–32].

Предпринятый в настоящем обзоре анализ литературы направлен на выявление перспективных ингибиторов топоизомеразы I/II в рядах фторхинолонов, индолохинолинов, нафтохинонов, хальконов (в том числе растительного происхождения), бензальдегидов, имидазопиридинов, гетероциклических конденсированных азотсодержащих соединений и пр. Последние включают уже известные производные фенантролина с уточнённым механизмом действия, а также нуклеозидные ингибиторы топоизомеразы, производные бензотиазола, антрафурандионы. Приведённый перечень основных химических групп является этапным и может быть расширен при соответствующей постановке задачи.

Результаты поиска новых ингибиторов топоизомераз

Остановка клеточного цикла в фазе G₂/M клеточной линии рака лёгкого человека A549 под действием ципрофлоксацина была расценена как следствие ингибирования топоизомеразы II и послужила основанием для рекомендации его при злокачественной патологии лёгкого [33]. Молекулярный докинг 13 антибактериальных фторхинолонов показал, что они образуют водородную связь и обладают хорошей аффинностью связывания с Top2 α и Top2 β человека, т.е. могут ингибировать активность топоизомеразы путём связывания её на активном участке. Самыми мощными ингибиторами оказались офлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин и особенно моксифлоксацин, который образовывал комплексы с Top2 α и останавливал репликацию ДНК [34]. Новое бис-фторхинолоновое хальконподобное производное (авторский шифр HMNE3) было охарактеризовано как индуктор апоптоза с множественным ингибирующим действием в отношении Top2 β и тирозинкиназы на клетках рака предстательной железы и 2 линиях рака поджелудочной железы – Saran-1 и Panc-1 [35, 36].

Для противомаларийного препарата криптолепина (*Cryptolepine* CRP, алкалоид из корней *Cryptolepis sanguinolenta* семейства *Periplocaceae*) из ряда индолохинолинов была показана цитотоксичность на 2 линиях беспигментной меланомы

кожи человека, экспрессирующих Top1 и Top2 (SCC-13 и A431). При этом отмечено снижение топоизомеразной активности с индукцией апоптоза. Повреждение ДНК под действием криптолепина приводило к увеличению фосфорилирования ATM/ATR, BRCA1, Chk1/Chk2 и γ H2AX, активации сигнального каскада p53, включая усиление экспрессии белков p16 и p21, и ингибированию циклинзависимых киназ, циклинов D₁, A, E и белков, участвующих в делении клеток (например, Cdc25a и Cdc25b). В результате клеточный цикл был блокирован в S-фазе. Кроме того, нарушался мембранный потенциал митохондрий и происходило высвобождение цитохрома C [37].

Среди нафтохинонов особое внимание уделено лапахолу (4-гидрокси-3-(3-метилбут-2-енил)нафтален-1,2-дион) – веществу, выделенному из растений семейства *Bignoniaceae*. Лапахол проявил активность на опухолевых моделях *in vitro*, которая сопровождалась повреждением ДНК и индукцией апоптоза, а также *in vivo* на крысиной глиоме C6. Ингибирование активности Top1 и Top2 под действием лапахола проявлялось в релаксации суперспиральной ДНК. Механизм ингибирования Top2 лапахолом был аналогичен механизму, описанному для этопозидов. На основании полученных данных лапахол признан ингибитором топоизомеразы. Одно из аминопроизводных лапахола с пропиленовым заместителем в аминогруппе также показало активность на различных линиях клеток опухолей животных и человека (C6, LoVo, Эрлиха, K562). Производные с индольными каркасами были активны также на клеточной линии рака яичника человека Hela, при этом их цитотоксичность была сопряжена с индукцией апоптоза. Тест на Top1-опосредованную активность релаксации ДНК показал, что соединения (авторский шифр 4n и 4k) ингибируют Top1 более эффективно, чем камптотецин [38–41].

Среди хальконов интерес вызвали гетероароматические циклические эпоксид- или тиоэпоксидзамещённые производные, более активно ингибировавшие Top1 и более активные, чем камптотецин. Некоторые агенты этого ряда ингибировали функцию Top2 сильнее, чем этопозид, а более активные (авторский шифр 9 и 13) были равно цитотоксичны для чувствительной (T47D) и устойчивой (MDA-MB468) к этопозиду линий клеток рака молочной железы человека [42].

Среди бензальдегидов был найден куминальдегид, подавлявший цитопролиферацию с индукцией апоптоза. Одновременно он ингибировал активность Top1, Top2 и теломеразы в клетках аденокарциномы лёгкого A549, плоскоклеточного рака лёгкого NCI-H520 и аденокарциномы толстой кишки человека COLO205. Кроме того, куминальдегид был эффективен *in vivo* на ксенографтах опухолей человека, что позволило охарактеризовать его как ингибитор топоизомераз с противоопухолевым действием [43].

Среди имидазопиридинов в ряду имидазопиридинил-1,3,4-оксадиазольных конъюгатов найдено активное соединение (авторский шифр 8q, NSC:763639, США), ингибирующее пролиферацию ряда клеточных линий опухолей человека с остановкой клеточного цикла в фазе G₁ и индукцией апоптоза в клетках A549. Данные верифицированы с помощью *V-FITC*, *Hoechst*-ядерного окрашивания, активации каспазы 3, измерения потенциала митохондриальной мембраны и детекции генерации АФК. Анализ Top2-опосредованной релаксации ДНК позволил выявить ингибирование активности фермента, а молекулярно-докинговые исследования – механизмы связывания с топоизомеразой (PDBID 1ZXN), что позволило отнести соединение к ингибиторам топоизомераз [44].

Гетероциклические конденсированные азотсодержащие соединения

Как правило, эффективность соединений подобной структуры основана на сочетании различных путей подавления пролиферации. Например, одно из платиновых соединений – фенантриплатин ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{фенантридин})\text{Cl}](\text{NO}_3)$) – проявило себя как яд Top2 в дополнение к ингибированию ДНК- и РНК-полимеразы. При этом механизм образования ковалентного комплекса ДНК-платина иной, чем у известных топоизомеразных ядов, которые обычно оказывают свое действие путем обратимого связывания на границе раздела комплексов расщепления Top2-ДНК. Предполагается, что эта особенность открывает возможность разработки неклассических противоопухолевых агентов, способных преодолевать лекарственную резистентность к платиновым соединениям I поколения [45].

Весьма примечательные результаты получены в ряду акридинов, особенно природного происхождения. Один из них акроницин – алкалоид, выделенный из *Acronchia baueri Schott* (семейство *Rutaceae*), проявивший активность против солидных опухолей в эксперименте, послужил основой для синтеза соединений с антипролиферативной и анти топоизомеразной активностью. Полученные из *Amphimedon sp.* и *Xestospongia sp.* пиридоакридины – амфимедин и неоамфимедин – обладают Top2-опосредованной цитотоксичностью, подтвержденной на восьми линиях опухолевых клеток. Неоамфимедин, показавший более высокую цитотоксичность *in vitro*, оказался активным также *in vivo* на подкожных ксенографтах колоректального рака человека HCT116. Интересен также асцидимин (алкалоид, выделенный из средиземноморского беспозвоночного *Cystodytes dellechiajei*), ингибирующий активность Top2 и разрушающий ДНК. В ряду активных ингибиторов топоизомеразы II также стоят триазолоакридон, имидазоакридон и акридининдолльные гибриды [46].

Совсем недавно в ряду нуклеозидных соединений выявлены селективные ингибиторы топоизомеразы II и гистоновых диацетилаз (*histone*

deacetylase inhibitors, HDAC), для которых была показана зависимость ингибирующей активности от наличия в структуре фрагментов катехиновой природы. У нуклеозидных производных и промежуточных соединений их синтеза с *TBS*-группой (*tert-butyl dimethylsilyl, tpmem-бутилдиметилсилил*) и/или 1,3-дитиановым фрагментом выявлена более высокая активность и селективность действия. На половине сигнальных линий клеток опухолей человека (панель *NCI-60*, США), нечувствительных к этопозиду, лучшим был агент с β -конфигурацией тиминового фрагмента (авторский шифр 25b) [47].

В ряду производных бензотиазола значимые результаты демонстрируют 1-иминоизоиндолины, замещенные амидинобензотиазолами и амидинобензимидазолами изоиндолин-1-оны (авторский шифр: 3a-d; 4a-e; 3a-b; 4a-b; 3c-d; 4c-e соответственно). Для более эффективных соединений (авторский шифр 4a и 4b) показана активация митохондриального апоптотического пути в результате связывания с ДНК. Амидинзамещенные изоиндолин-1-оны (авторский шифр 4a-d) были более цитотоксичны по сравнению с амидинзамещенными 1-иминоизоиндолинами (авторский шифр 3a-d), а соединения без амидиновой группы были цитотоксичны только для клеток эстрогензависимого рака молочной железы человека MCF-7. Взаимодействие с ДНК-спиралью амидинзамещенных производных (авторский шифр 3a-d и 4a-b), несущих положительный заряд, реализовалось через интеркаляцию спиральной канавки ДНК (спектры кругового дихроизма) аналогично разрыву ДНК, индуцированному топоизомеразой I. Локализуясь в ядре, они действовали в субмикромольном диапазоне, сопрягая ингибирование топоизомеразы II с индукцией апоптоза. Ядерная локализация для связывания с канавкой ДНК и интеркалирующий механизм действия, приводящий к выраженному «отравлению» топоизомеразы I, были сходны с камптотецином. Отсутствие значимых эффектов у амидинзамещенных производных 1-иминоизоиндолина (авторский шифр 3b-d) позволило предположить, что структуры типа изоиндолин-1-он+амидинобензотиазол с амидиновой группой имеют существенное значение для реализации антипролиферативной активности по типу Top2-отравляющего действия [48].

Наличие в этом ряду двойных ингибиторов Top1/2 различной структуры, которые проявляют родство к обоим ферментам и высокую цитотоксичность, определило широту поиска эффективных агентов. Показано, что большинство таких соединений практически полностью ингибирует топоизомеразную активность в опухолевой клетке и чрезвычайно эффективно *in vitro* и *in vivo* на большой панели клеток опухолей человека. Быстрое продвижение таких агентов в клинику позволило оценить целесообразность поисковых решений. В рамках клинических испытаний фазы I/II

изучены двойные ингибиторы топоизомераз I/II: пиразолоакридин (*pyrazoloacridine, PZA*), бензопиридоиндольниптолицин, производные феназина (авторский шифр XR11576 и XR594), батрацилин и инденохинолин (авторский шифр TAS-103), а также этопозидное производное тафлупозида гомокамптотецинэломотекан. Среди природных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов четвертичные аммониевые соли фагаронина и нитидина умеренно подавляли активность топоизомераз I и II типов, а 11-замещенный 6-аминобензо[с]-фенантридинов и пиридо[3,4-с][1,9]фенантролин (авторский шифр P8-D6) эквипотентно ингибировал активность топоизомераз I и II типа и индуцировал апоптоз. По сравнению с клинически апробированными двойными ингибиторами, изученными на всей панели опухолей панели *NCI-60*, включая лейкоз и немелкоклеточный рак лёгкого, P8-D6 оказался сопоставимым по цитотоксичности с камптотецином [49].

Среди антрациклинов встречаются ингибиторы топоизомеразы двух типов. Структурной основой антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков является тетрагидротетраценхиноновый хромофор, состоящий из шестичленного алифатического и трех ароматических колец. В химическом отношении они отличаются друг от друга заместителями в хромофоре и наличием сахарных остатков. К настоящему времени подавляющее число противоопухолевых антибиотиков (блеомицин, дактиномицин, митомицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, карубицин, эпирубицин) хорошо изучены. В составе схем комбинированной химиотерапии наиболее широко используется доксорубицин [50]. Подробно исследованы механизмы цитотоксического действия антрациклинов [51]. Они связаны главным образом с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот путем интеркаляции между парами азотистых оснований, нарушением вторичной спирализации ДНК за счет ингибирования топоизомеразы II, а также связыванием с липидами клеточных мембран, сопровождающимся изменением транспорта ионов и клеточных функций, что обеспечивает высокую активность этих препаратов. В то же время эти агенты не проявляют достаточной избирательности противоопухолевого действия. Они проявляют различные виды токсичности, в том числе кардиотоксичность, лимитирующую их применение. Синтетический аналог даунорубина – идарубицин не является исключением (Заведос®, *Zavedos®*, *Pfizer*, США). В отличие от других антрациклиновых ингибиторов топоизомеразы II, идарубицин применяется перорально и высокоактивен в отношении более широкого спектра опухолей. Ингибиторов изомеразы I немного, и большинство из них находится в стадии разработки [52–55].

Исследования последних лет показали, что поиски двойных или мультитаргетных ингибиторов топоизомераз, обладающих противоопухолевой

активностью, перспективны в ряду линейных гетероаренантрацендионов. Сравнительно недавно был открыт перспективный класс противоопухолевых ингибиторов топоизомераз на основе гетероциклических производных антрахинона, в частности производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Путем замещения пропоксигрупп диаминами была получена первая серия 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, аналогов противоопухолевого препарата митоксантрон (аметантрон). Оказалось, что антрафурандионы более активны *in vitro*, чем конденсированные гетероаренантрацендионы с одним гетероатомом. Среди соединений с высокой цитотоксичностью наибольшую активность проявил антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион, содержащий дистальные метиламиногруппы. Особого внимания заслуживает его свойство оказывать выраженное ингибирующее влияние на рост клеточных линий с множественной лекарственной устойчивостью, избыточным синтезом Р-гликопротеина или делецией гена *p53*. Кроме того, это соединение блокировало *in vitro* TopI-опосредованное раскручивание ДНК [56, 57].

Соединения второй серии 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с различными боковыми цепями отличались от предыдущих аналогов отсутствием алкильной группы в фурановом кольце и более высокой цитотоксичностью. Лучшие результаты получены с 2-незамещенными производными, содержащими боковые амино- и метиламиногруппы. В этом ряду выявлены соединения с множественными механизмами цитотоксичности, включая ингибирование Top1/Top2-опосредованной релаксации ДНК, снижение соотношения $NAD^+/NADH$ через ингибирование tNOX, подавление NAD^+ -зависимой активности деацетилазы Сиртуин 1 (SIRT1) и активацию каспазо-опосредованного апоптоза [58–59]. Впоследствии для противоопухолевых антрацен-9,10-дионов были открыты новые клеточные мишени в виде опухоль-ассоциированной NADH-оксидазы (tNOX) и SIRT1. При этом показано также, что антрафурандион дозозависимо подавляет трансляцию мРНК и синтез белка p21KRAS в опухолевых клетках в силу высокой аффинности к G-квадруплексам из 5'-нетранслируемого участка мРНК транскрипта онкогена KRAS [60]. Производное антрафуран-3-карбоксамид (Антрафуран, авторский шифр ЛХТА-2034) отличается наличием аминопирролидидкарбонильной группы в положении 3 гетероцикла, а также гидроксигрупп в положениях 4, 11. Это высокоэффективный мультитаргетный ингибитор топоизомераз I и II, множественный механизм антипролиферативного действия которого реализуется также в отношении протеинкиназ *AurB* и *Pim*. Как характерно для двойных ингибиторов, Антрафуран высокоактивен на линиях клеток с различными фенотипами множественной лекарственной устойчивости и на

моделях опухолей *in vivo*, прогностически значимых для клиники. При доклиническом исследовании Антрафуран продемонстрировал высокую эффективность в отношении сингенных перевиваемых опухолей мышей при парентеральном и пероральном введении. Солюбилизация Антрафурана с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (HP- β CD) при стехиометрическом соотношении 1:1 привела к созданию хорошо растворимого комплекса, имеющего оптимальные химико-фармацевтические показатели, что позволило разработать лекарственную форму для перорального применения [61–63]. Сигнальные функциональные группы для реализации антипролиферативной активности антрафуран-3-карбоксамидов выявлены при изучении серии аналогов антрафурана [64]. Доклиническое токсикологическое изучение Антрафурана показало, что при применении препарата в переносимых дозах его побочные эффекты выражены умеренно и полностью обратимы [65]. Приведенные данные позволяют надеяться, что мультитаргетный ингибитор топоизомеразы I и II Антрафуран при клинических испытаниях проявит преимущества перед монотаргетным ингибитором топоизомеразы II идарубицином и расширит арсенал пероральных противоопухолевых лекарств, позволяющих улучшить качество жизни больных и сократить время их пребывания в клинике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen S.H., Chan N.L., Hsieh T. New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem.* 2013; 82: 139–70. doi: 10.1146/annurev-biochem-061809-100002.
2. Pommier Y., Sun Y., Huang, S.N., Nitiiss J.L. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Nov; 17(11): 703–721. doi: 10.1038/nrm.2016.111.
3. Delgado J.L., Hsieh C.M., Chan N.L., Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochem. J.* 2018; 475(2): 373–98. doi: 10.1042/BCJ20160583.
4. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol.* 2013 Jan 18; 8(1): 82–95. doi: 10.1021/cb300648v.
5. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014 Mar 18; 53(10): 156574. doi: 10.1021/bi5000564.
6. Hiasa H. DNA topoisomerases as targets for antibacterial agents. *Methods Mol Biol.* 2018; 1703: 47–62. doi: 10.1007/978-1-4939-7459-7_3.
7. Kerns R.J., Towle T.R., Hiasa H. Quinolone-based Compounds with Anticancer Activity. *Drugs.* 2016; 76(13): 1245–55.
8. Wu C.C., Li Y.C., Wang Y.R., Li T.K., Chan N.L. On the structural basis and design guidelines for type II topoisomerase-targeting anticancer drugs. *Nucleic Acids Res.* 2013 Dec; 41(22): 10630–40. doi: 10.1093/nar/gkt828.
9. Ehmman D.E., Lahiri S.D. Novel compounds targeting bacterial DNA topoisomerase/DNA gyrase. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Oct; 18: 76–83. doi: 10.1016/j.coph.2014.09.007.
10. Baranello L., Wojtowicz D., Cui K., Devaiah B.N., Chung H.J., Chan-Salis K.Y., Guha R., Wilson K., Zhang X., Zhang H., Piotrowski J., Thomas C.J., Singer D.S., Pugh B.F., Pommier Y., Przytycka T.M., Kouzine F., Lewis B.A., Zhao K., Levens D. RNA polymerase II regulates topoisomerase I activity to favor efficient transcription. *Cell.* 2016 Apr 7; 165(2): 357–71. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.036.
11. Solier S., Ryan M.C., Martin S.E., Varma S., Kohn K.W., Liu H., Zeeberg B.R., Pommier Y. Transcription poisoning by topoisomerase I is controlled by gene length, splice sites, and miR-142-3p. *Cancer Res.* 2013 Aug 1; 73(15): 4830–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3504.
12. King I.F., Yandava C.N., Mabb A.M., Hsiao J.S., Huang H.S., Pearson B.L., Calabrese J.M., Stamer J., Parker J.S., Magnuson T., Chamberlain S.J., Philpot B.D., Zylka M.J. Topoisomerases facilitate transcription of long genes linked to autism. *Nature.* 2013 Sep 5; 501(7465): 58–62. doi: 10.1038/nature12504.

Заклучение

Анализ литературы показал, что среди ингибиторов топоизомераз ведется интенсивный поиск противоопухолевых лекарственных средств по пути как модификации базовых структур, так и синтеза новых соединений. Приведенные исследования позволили проанализировать механизмы реализации антипролиферативного действия от активации апоптоза и его сигнальных путей до летального повреждения ДНК, а также эффективность и безопасность различных ингибиторов топоизомеразы. Особый акцент сделан на тех соединениях, которые обладают избирательной цитотоксичностью в отношении злокачественных клеток. Это свойство, сопряженное с множественным или мультитаргетным механизмом действия у новых высокоактивных ингибиторов топоизомераз различной природы, позволяет надеяться на пополнение арсенала противоопухолевых средств. Наиболее перспективными можно считать мультитаргетные гетероциклические конденсированные азотсодержащие соединения, в том числе противоопухолевые антрафурандионы, дающие хороший выход активных оригинальных ингибиторов. Результативность этого направления поиска мультитаргетных ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием подтверждается созданием Антрафурана – нового перорального мультитаргетного лекарственного средства, подготовленного для клинического изучения.

13. Sobek S., Dalla Rosa I., Pommier Y., Bornholz B., Kalfalah F., Zhang H., Wiesner R.J., von Kleist-Retzow J.C., Hillebrand F., Schaal H., Mielke C., Christensen M.O., Boege F. Negative regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial topoisomerase I. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41: 9848–9857. doi.org/10.1093/nar/gkt768.
14. Douarre C., Sourbier C., Dalla Rosa I., Brata Das B., Redon C.E., Zhang H., Neckers L., Pommier Y. Mitochondrial topoisomerase I is critical for mitochondrial integrity and cellular energy metabolism. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41094. doi: 10.1371/journal.pone.0041094.
15. Khiati S., Baechler S.A., Factor V.M., Zhang H., Huang S.Y., Dalla Rosa I., Sourbier C., Neckers L., Thorgeirsson S.S., Pommier Y. Lack of mitochondrial topoisomerase I (TOP1mt) impairs liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 8; 112(36): 11282–7. doi: 10.1073/pnas.1511016112.
16. Kummar S., Chen A., Gutierrez M., Pfister T.D., Wang L., Redon C., Bonner W.M., Yutzy W., Zhang Y., Kinders R.J., Ji J., Allen D., Covey J.M., Eiseman J.L., Holleran J.L., Beumer J.H., Rubinstein L., Collins J., Tomaszewski J., Parchment R., Pommier Y., Doroshov J.H. Clinical and pharmacologic evaluation of two dosing schedules of indotecan (LMP400), a novel indenoisoquinoline, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Jul; 78(1): 73–81. doi: 10.1007/s00280-016-2998-6.
17. Schmidt B.H., Osheroff N., Berger J.M. Structure of a Topoisomerase II–DNA–nucleotide complex reveals a new control mechanism for ATPase activity. *Nat Struct Mol Biol.* 2012 Nov; 19(11): 1147–54. doi: 10.1038/nsmb.2388.
18. Teicher B.A. Next generation topoisomerase I inhibitors: Rationale and biomarker strategies. *Biochem Pharmacol.* 2008 Mar 15; 75(6): 1262–71. doi: 10.1016/j.bcp.2007.10.016.
19. Takagi K., Dexheimer Th.D., Redon Ch., Sordet O., Agama K., Lavielle G., Pierré A., Bates S.E., Pommier Y. Novel E-ring camptothecin keto analogues (S38809 and S39625) are stable, potent, and selective topoisomerase I inhibitors without being substrates of drug efflux transporters. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6(12 Pt 1): 32293238. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0441.
20. Дмитриев А.С., Пилипенко А.С., Абаев В.Т., Бутин А.В. Новый подход к синтезу тетрациклической конденсированной системы-фуоро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолин-8(6H)-она. Химия гетероциклических соединений. 2005; 9: 1402–1404. [Dmitriev A.S., Pilipenko A.S., Abaev V.T., Butin A.V. A new approach to the synthesis of tetracyclic fuoro [2',3':3,4] cyclohepta [1,2-c] isoquinoline-8 (6H)-one

system. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2005; 9: 1402–1404. (in Russian)].

21. *Pommier Y., Cushman M.* The indenoisoquinoline noncamptothecin topoisomerase I inhibitors: update and perspectives. *Mol Cancer Ther*. 2009 May; 8(5): 1008–14. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0706.

22. *Ланцова А.В., Оборотова Н.А., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Шпрах З.С., Санарова Е.В., Смирнова З.С., Киселева М.П., Борисова Л.М., Игнатъева Е.В., Гулякин И.Д.* Противоопухолевое средство. Патент РФ № 2572691. [*Lantsova A.V., Oborotova N.A., Orlova O.L., Polozkova A.P., Shprakh Z.S., Sanarova E.V., Smirnova Z.S., Kiseleva M.P., Borisova L.M., Ignat'eva E.V., Gulyakin I.D.* Antitumor agent. The patent of the Russian Federation No 2572691. (in Russian)].

23. *Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Фетисова Л.В., Власенкова Н.К., Пугачева Р.Б., Горюнова О.В.* Изучение свойств потенциальных противоопухолевых аминокислотных производных гликозидов индолокарбазолов in silico и in vitro. Российский биотерапевтический журнал. 2017; 16(4): 46–54. [*Apyrshko G.N., Zhukova O.S., Fetisova L.V., Vlasenkova N.K., Pugacheva R.B., Goryunova O.V.* In silico and in vitro research of potential antineoplastic amino acid derivatives of indolocarbazol glycosides properties. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(4): 46–54. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-46-54.

24. *Смирнова Г.Б., Трещалина Е.М., Шпрах З.С., Борисова Ю.А.* 2018. Способ лечения рака толстой кишки человека SW620 в эксперименте. Патент РФ № 2665168. [*Smirnova G.B., Treshchalina E.M., Shprakh Z.S., Borisova Yu.A.* A method for the treatment of human colon cancer SW620 in the experiment. The patent of the Russian Federation No 2572691. (in Russian)].

25. *Сковородникова П.А., Чесноков М.С., Шавочкина Д.А., Кустова И.Ф., Кудашкин Н.Е., Мороз Е.А., Патютко Ю.И., Лазаревич Н.Л.* Активация транскрипции топоизомеразы 2 α в ткани гепато-целлюлярной карциномы человека. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11(3): 486–490. [*Skovorodnikova P.A., Chesnokov M.S., Shavochkina D.A., Kustova I.F., Kudashkin N.E., Moroz E.A., Patyutko Y.I., Lazarevich N.L.* Activation of topoisomerase 2 α transcription in human hepatocellular carcinoma tissue. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 11(3): 486–490. (in Russian)].

26. *Chen T., Sun Y., Ji P., Kopetz S., Zhang W.* Topoisomerase II α in chromosome instability and personalized cancer therapy. *Oncogene*. 2015 Jul 30; 34(31): 4019–31. doi: 10.1038/onc.2014.332.

27. *Голубцов О.Ю., Тьренко В.В., Поляков А.С., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г.* Перспективы использования антиоксидантов в профилактике кардиотоксичности, вызванной применением антрациклиновых антибиотиков. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017; 12(2): 121–125. [*Golubtsov O.U., Tyrenko V.V., Polyakov A.S., Makiev R.G., Shakhnovich P.G.* Prospects of antioxidant therapy in prevention of cardiotoxicity caused by the use of anthracycline antibiotics. Literature review. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017; 12(2): 121–125. (in Russian)].

28. *Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Неверова А.Л., Кременецкая О.С., Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.* Лейкозы и миелодиспластические синдромы, возникшие после проведения противоопухолевой терапии: результаты 16-летних наблюдений. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011; 4(2): 120–133. [*Domracheva E.V., Aseeva E.A., Neverova A.L., Kremetskaya O.S., Shirin A.D., Baranova O.Yu., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.* Leukemias and myelodysplastic syndromes developed after treatment of neoplasms: The results of 16 years experience. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2011; 4(2): 120–133. (in Russian)].

29. *Кицель О., Пескаторе Д., Шульц-Фадемрехт К., Ллаугер Б.Л., Ферриньо Ф., Джоунс Ф.* Производные пиридинона и пиридазинона в качестве ингибиторов поли(адп-рибоза) полимеразы (parp). Патент РФ № 2472782. [*Kintsel' O., Peskatore D., Shul'ts-Fademrekht K., Llauger B.L., Ferrin' o F., Dzhouns F.* Pyridinone pyridazinone derivatives as inhibitors of poly(адп-рибозе). Polymerase (parp). The patent of the Russian Federation No 2472782. (in Russian)].

30. *Шекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Синкевич Ю.В., Дянков Д.Г., Резников М.И., Трещалина Е.М., Ксодо Л., Штил' А.А., Преображенская М.Н.* Мультитаргетные ингибиторы опухолевого роста на основе линейных гетероаренантрацендионов. Патент РФ № 2527273. [*Shekotikhin A.E., Tikhomirov A.S., Sinkevich Yu.V., Dyankov D.G., Reznikov M.I., Treshchalina E.M., Ksodo L., Shtil' A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Multitarget inhibitors of tumour growth based on linear heteroarene anthracenediones. The patent of the Russian Federation No 2527273. (in Russian)].

31. *D'yakonov V.A., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M.* Advances in the Chemistry of Natural and Semisynthetic Topoisomerase I/II Inhibitors. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2017; 54: 21–86.

32. *Wang Y., Chen J., Shen R., Yang Ch., Ma Zh., Liu Y.* 3-chloromethylene-6-fluorothiochroman-4-one, A novel DNA Topoisomerase poison. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Nov; 29(6 Suppl): 2377–2383.

33. *Kloskowski T., Gurtowska N., Olkowska J., Nowak J.M., Adamowicz J., Tworkiewicz J., Dębski R., Grzanka A., Drewa T.* Ciprofloxacin is a potential Topoisomerase II inhibitor for the treatment of NSCLC. *Int J Oncol*. 2012 Dec; 41(6): 1943–9. doi: 10.3892/ijo.2012.1653.

34. *Ma Y.C., Wang Z.X., Jin S.J., Zhang Y.X., Hu G.Q., Cui D.T., Wang J.S., Wang M., Wang F.Q., Zhao Z.J.* Dual Inhibition of Topoisomerase II and Tyrosine Kinases by the Novel Bis-Fluoroquinolone Chalcone-Like Derivative HMNE3 in Human Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2016 Oct 19; 11(10): e0162821. doi: 10.1371/journal.pone.0162821.

35. *Jadhav A.K., Karuppaiyl S.M.* Molecular docking studies on thirteen fluoroquinolones with human Topoisomerase II a and b. *In Silico Pharmacol*. 2017; 5(4): 1–4. doi: 10.1007/s40203-017-0024-2.

36. *Ma Y.C., Wang Z.X., Jin S.J., Zhang Y.X., Hu G.Q., Cui D.T., Wang J.S., Wang M., Wang F.Q., Zhao Z.J.* Dual Inhibition of Topoisomerase II and Tyrosine Kinases by the Novel Bis-Fluoroquinolone Chalcone-Like Derivative HMNE3 in Human Pancreatic Cancer Cells. *PLoS One*. 2016 Oct 19; 11(10): e0162821. doi: 10.1371/journal.pone.0162821.

37. *Pal H.C., Kattiyar S.K.* Cryptolepine, a Plant Alkaloid, Inhibits the Growth of Non-Melanoma Skin Cancer Cells through Inhibition of Topoisomerase and Induction of DNA Damage. *Molecules*. 2016; 21(12): 1758–1764. doi: 10.3390/molecules21121758.

38. *Xu H., Chen Q., Wang H., Xu P., Yuan R., Li X., Xue M.* Inhibitory effects of lapachol on rat C6 glioma in vitro and in vivo by targeting DNA Topoisomerase I and Topoisomerase II. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016 Nov 16; 35(1): 178. doi: 10.1186/s13046-016-0455-3.

39. *Fiorito S., Epifano F., Bruyère C., Mathieu V., Kiss R., Genovese S.* Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Jan 15; 24(2): 454–7. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.049.

40. *Sunasse S.N., Veale C.G.L., Shunmoogam-Gounden N., Osoniyi O., Hendricks D.T., Caira M.R., Mare J.-A.d.L., Edkins A.L., Pinto A.V., da Silva J. E.N., Davies-Coleman M.T.* Cytotoxicity of lapachol, β -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2013 Apr; 62: 98–110. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.048.

41. *Zhang C., Qu Y., Niu B.* Design, synthesis and biological evaluation of lapachol derivatives possessing indole scaffolds as Topoisomerase I inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2016 Nov 15; 24(22): 5781–5786. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.034.

42. *Jeon K.H., Yu H.B., Kwak S.Y., Kwon Y., Na Y.* Synthesis and Topoisomerases inhibitory activity of heteroaromatic chalcones. *Bioorg Med Chem*. 2016 Nov 15; 24(22): 5921–5928. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.051.

43. *Chen T.W., Tsai K.D., Yang S.M., Wong H.Y., Liu Y.H., Cherng J., Chou K.S., Wang Y.T., Cuizon J., Cherng J.M.* Discovery of a Novel Anti-Cancer Agent Targeting Both Topoisomerase I & II as Well as Telomerase Activities in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells In Vitro and In Vivo: Cinnamomum verum Component Cuminaldehyde. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2016; 16(9): 796–806.

44. *Rao S.A.V., Vishnu M.V.P.S.V., Reddy N.V.S., Reddy T.S., Shaik S.P., Bagul Ch., Kamal A.* Synthesis and biological evaluation of imidazopyridinyl-1,3,4-oxadiazole conjugates as apoptosis inducers and Topoisomerase II α inhibitors. *Bioorg Chem*. 2016 Dec; 69: 7–19. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.09.002.

45. *Riddell I.A., Park G.Y., Agama K., Pommier Y., Lippard S.J.* Phenanthriplatin Acts as a Covalent Topoisomerase II Poison. *ACS Chem Biol*. 2016 Nov 18; 11(11): 2996–3001. doi: 10.1021/acscchembio.6b00565.

46. *Zhang B., Li X., Li B., Gao C., Jiang Y.* Acridine and its derivatives: a patent review (20092013). *Expert Opin Ther Pat*. 2014 Jun; 24(6): 647–64. doi: 10.1517/13543776.2014.902052.

47. *Matsumoto H., Yamashita T., Tahara S., Hayakawa Sh., Wada K., Tomiok A.* Design, synthesis, and evaluation of DNA Topoisomerase II-targeted nucleosides. *Bioorg Med Chem*. 2017 Aug 1; 25(15): 4133–4144. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.001.

48. *Sović I., Jambon S., Pavelić S.K., Markova-Car E., Ilić N., Depauw S., Cordonnier D. M.-H., Karminski-Zamola G.* Synthesis, antitumor activity and DNA binding features of benzothiazolyl and benzimidazolyl substituted isoindolines. *Bioorg Med Chem*. 2018 May 1; 26(8): 1950–1960. doi: 10.1016/j.bmc.2018.02.045.

49. *Meier C., Steinhauer T.N., Koczian F., Plitzko B., Jarolim K., Girreser U., Braig S., Marko D., Vollmar A.M., Clement B.* A Dual Topoisomerase Inhibitor of Intense Pro-Apoptotic and Antileukemic Nature for Cancer Treatment. *ChemMedChem*. 2017 Mar 7; 12(5): 347–352. doi: 10.1002/cmde.201700026.

50. *Doxorubicin hydrochloride.* European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition. 2016. 2323.

51. *Cutts S.M., Nudelman A., Rephaeli A., Phillips D.R.* The power and potential of doxorubicin-DNA adducts. *IUBMB Life*. 2005 Feb; 57(2): 73–81. doi: 10.1080/15216540500079093.

52. *Amin M., Pourshohob A., Kheirollah A., Afrakhteh M., Fatollah Gholami-Borujeni F., Zeinalid M., Jamalane M.* Specific delivery

of idarubicin to HER2-positive breast cancerous cell line by trastuzumab-conjugated liposomes. *J Drug Delivery Sci Technol*. 2018; 47: 209–214. doi: 10.1016/j.jddst.2018.07.017.

53. *Заведос*. Официальная инструкция по применению. 2011. [Интернет]. URL: https://medi.ru/instrukciya/zavedos_8292/ (дата обращения: 01.04.2019). [*Zavedos*. Official instructions for use. 2011. [Internet]. URL: https://medi.ru/instrukciya/zavedos_8292/ (cited 01.04.2019). (in Russian)].

54. *Деженкова Л.Г., Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Трецалин И.Д., Штиль А.А., Преображенская М.Н.* Антрациклиновые антибиотики и их производные – ингибиторы топоизомеразы I. *Биоорганическая химия*. 2008; 34(3): 430–432. [*Dezhenkova L.G., Tevashova A.N., Olsuf'eva E.N., Treshchalina I.D., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Anthracycline antibiotics and their derivatives, inhibitors of topoisomerase I. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2008; 34(3): 430–432. (in Russian)]. doi: 10.1134/S1068162008030230.

55. *Vicker N., Burgess L., Chuckowree I.S., Dodd R., Folkes A.J., Hardick D.J., Hancox T.C., Miller W., Milton J., Sohal S., Burgess L., Milton J., Sohal S., Wang Sh., Wren S.P., Charlton P.A., Dangerfield W., Lid-dle Ch., Mistry P., William A.J., Denny A.* Novel angular benzophenazines: dual topoisomerase I and topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents. *J. Med. Chem.* 2002; 45(3): 721–739. doi: 10.1021/jm010329a.

56. *Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Синкевич Ю.Б., Дьяконов Л.Г., Резников М.И., Трецалина Е.М., Кодо Л., Штиль А.А., Преображенская М.Н.* Мультитаргетные ингибиторы опухолевого роста на основе линейных гетероаренантрацендионов. Патент РФ № 2527273. [*Shekotchikhin A.E., Tikhomirov A.S., Sinkevich, Y.B., Diankov L.G., Reznikov M.I., Treshalina H.M., Xodo L., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Multitargeted inhibitors of tumor growth based on linear heterooligomerization. Russian patent No. 2527273. (in Russian)].

57. *Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Shevtsova E.K., Traven V.F., Balzarini J., Huang H.S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* The first series of 4,11-bis[(2-aminoethyl)amino]anthra[2,3-b]furan-5,10-diones: Synthesis and anti-proliferative characteristics. *Eur J Med Chem*. 2011 Jan; 46(1): 423–8. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.11.017.

58. *Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy Jr.V.V., Kalinina A.A., Treshalina M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny, D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Discovery of antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Optimization of synthesis and evaluation of antitumor properties. *Eur J Med Chem*. 2016 Apr 13; 112: 114–129. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.01.050.

59. *Miglietta G., Cogo S., Marinello J., Capranico G., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Xodo L.E.* RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation. *J Med Chem*. 2017 Dec 14; 60(23): 9448–9461. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00622.

60. *Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Lee Y.H., Chen Y.A., Yeh C.A., Tatarskiy V.V., Jr, Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya, M.N., Chueh P.J.* Synthesis and Characterization of 4,11-Diaminoanthra[2,3-b]furan-5,10-diones: Tumor Cell Apoptosis through tNOX-Modulated NAD(+)/NADH Ratio and SIRT1. *J Med Chem*. 2015 Dec 24; 58(24): 9522–34. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00859.

61. *Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Treshalina M.I., Nikitin A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E.* Development and pharmacological evaluation of the anticancer Anthra[2,3-b]furan-Cavitron complex, a prototypic parenteral drug formulation. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Nov 15; 109: 631–637. doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.025.

62. *Tikhomirov A.S., Lin C.-Y., Volodina Y.L., Dezhenkova L.G., Tatarskiy V.V., Schols D., Shtil A.A., Kaur P., Chueh P.J., Shchekotikhin A.E.* New antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Synthesis and structure-activity relationship. *Eur J Med Chem*. 2018 Mar 25; 148: 128–139. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.027.

63. *Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Susova O.Y., Glazunova V.A., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Buyanov V.N., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* Naphthoindole-based analogues of tryptophan and tryptamine: synthesis and cytotoxic properties. *Bioorg Med Chem*. 2007; 15: 2651–2659. doi: 10.1016/j.bmc.2007.01.034.

64. *Щекотихин А.Е., Трецалина Е.М., Трецалин И.Д.* Пероральные противоопухолевые средства и способы лечения онкологических заболеваний. Патент РФ № 2639479. [*Shchekotikhin A.E., Treshalina H.M., Treshalina I.D.* Oral antineoplastic agents and methods of treatment of oncological diseases. Patent RF No 2639479. (in Russian)].

65. *Переверзева Э.Р., Трецалин М.И., Еремкин Н.В., Щекотихин А.Е., Трецалин И.Д.* Токсикологическая характеристика нового противоопухолевого мультитаргетного препарата антрафуран. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(4): 80–4. [*Pereverzeva E.R., Treshalina M.I., Eremkin N.V., Shekotixin A.E., Treshalina I.D.* Toxicological characteristics of the new antitumoral multitarget preparation anthrafuran. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(4): 80–4. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-80-84.

Поступила/Received 06.05.19
Принята в печать/Accepted 05.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трецалин Михаил Иванович, научный сотрудник лаборатории химиотерапии и фармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (г. Москва, Россия). E-mail: funky@beatween.ru. ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Неборак Екатерина Владиславовна, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9336-7041.

Трецалина Елена Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, НИИ ЭДиТО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail I. Treshchalina, Researcher, Laboratory of Chemotherapy and Pharmacology, Gause Institute of New Antibiotics (Moscow, Russia). E-mail: funky@beatween.ru. ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Ekaterina V. Neborak, Associate Professor, Department of Biochemistry, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9336-7041.

Helen M. Treshalina, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.