

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА К ЦИТОТОКСИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ПОЛИАКРИЛАТА ЗОЛОТА (АУРУМАКРИЛ)

© 2019 г. Д.Б. Корман, Е.И. Некрасова, Л.А. Островская, О.О. Рябая*,
Н.В. Блюхтерова, К.А. Абзаева**

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

**Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе, 24*

***Иркутский институт химии им.А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН,
664033, Иркутск ул. Фаворского, 1*

E-mail: larros@list.ru

Поступила в редакцию 10.12.2019 г.

После доработки 10.12.2019 г.

Принята к публикации 05.09.2019 г.

Исследован цитотоксический эффект противоопухолевого препарата аурумакрила (полиакрилат золота) в отношении клеток опухолей человека различного генеза. Установлена весьма значительная цитотоксическая активность аурумакрила в отношении клеток рака легкого A549 ($ИК_{50} = 60$ мкг/мл), меланомы Me1 Mo ($ИК_{50} = 80$ мкг/мл) и рака молочной железы MCF-7 ($ИК_{50} = 90$ мкг/мл), при существенно меньшей чувствительности к препарату клеток рака толстой кишки HCT116 ($ИК_{50} = 180$ мкг/мл).

Ключевые слова: аурумакрил (полиакрилат золота), цитотоксическая активность, культуры опухолевых клеток человека.

DOI: 10.1134/S0006302919060139

Комплексные соединения, содержащие одно- или трехвалентные ионы золота, в последние годы интенсивно исследуются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Особый интерес золотосодержащие вещества вызывают в связи с тем, что мишени, на которые направлено их действие, и механизмы его реализации отличают эти соединения от известных, клинически апробированных лекарственных средств [1–3].

Из истории противоопухолевой химиотерапии хорошо известно, что появление каждого нового препарата с оригинальным механизмом действия поднимает лекарственное лечение рака на новую ступень, как за счет расширения спектра опухолей, чувствительных к лекарственной терапии, так и за счет появления новых возможностей для преодоления исходной и приобретенной резистентности к уже имеющимся препаратам [4].

Изученные к настоящему времени золотосодержащие соединения, обладающие противоопухолевым эффектом, представляют собой «малые молекулы», различающиеся структурой и приро-

дой лигандов. В отличие от этих соединений исследуемый нами в течение нескольких лет в Институте биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН препарат полиакрилата золота (аурумакрил) представляет собой макромолекулярный золотосодержащий полимер. Нами впервые установлена противоопухолевая активность аурумакрила на моделях солидных опухолей мышей, показан его цитотоксический и антипролиферативный эффект на культуре клеток рака молочной железы человека (линия MCF-7) [5–9].

Цель настоящего исследования состоит в сравнительном изучении цитотоксичности аурумакрила в отношении клеточных культур опухолей человека различного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат. Исследуемый препарат с условным названием аурумакрил представляет собой неполную золотую соль полиакриловой кислоты, содержащей 8,03 мас. % Au, и отвечает общей формуле: $(-CH_2-CHCOOH-)_n(-CH_2CHCOO-AuCl_3H-)_m$, где $n = 1263$; $m = 124$. Препарат пред-

Сокращения: ДМСО – диметилсульфоксид, $ИК_{50}$ – показатель цитотоксичности препарата (значение концентрации вещества, вызывающей гибель 50% клеток).

ставляет собой стекловидные пластинки желтого цвета, ограниченно растворимые в воде.

Исследование проведено с использованием раствора аурумакрила в диметилсульфоксиде (ДМСО). Исходный раствор аурумакрила — 20 мг/мл в 100%-м ДМСО (максимальная растворимость) — разводили до конечных концентраций препарата в среде от 2 до 0,0039 мг/мл, при этом концентрация ДМСО в конечном растворе среды составляла от 10 до 0,0195% соответственно. Одновременно с действием препарата исследовали эффект растворителя — ДМСО — в тех же концентрациях.

Оценка цитотоксического эффекта аурумакрила была проведена при применении препарата в концентрациях 0,250, 0,125 и 0,060 мг/мл. Концентрация ДМСО, использованного в качестве растворителя при приготовлении растворов аурумакрила в указанных концентрациях, составляла 1,25, 0,63 и 0,30% соответственно. Выбор использованных концентраций аурумакрила обусловлен необходимостью применения растворителя в минимально возможных концентрациях, позволяющих минимизировать цитотоксический эффект ДМСО.

Культуры клеток. Эксперименты проведены *in vitro* с использованием четырех линий клеточных культур опухолей человека, полученных из банка опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Для сравнительной оценки цитотоксического эффекта аурумакрила в отношении клеток опухолей человека различного генеза использованы четыре линии клеточных культур: рецептор-положительный рак молочной железы (линия MCF-7), эпителиоидный рак легкого (линия A549), аденокарцинома толстой кишки (линия HCT116), меланома (линия Mel Mo).

Оценка цитотоксического эффекта. Цитотоксичность аурумакрила оценивалась путем определения доли выживших клеток по отношению к контролю с использованием стандартного МТТ-теста [10].

Клетки ($8 \cdot 10^4$ кл./лунка) вносили в 96-луночный планшет в полной среде DMEM (арт. 41965039, Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин («ПанЭко», Россия) и 10 Ед/мл пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Россия), в конечном объеме 200 мкл на лунку и помещали в CO₂-инкубатор.

Через 24 ч клеткам заменяли среду и добавляли аурумакрил или ДМСО (в указанных выше концентрациях в квадриплетях). В контрольную группу клеток препарат или ДМСО не вносили. Клетки инкубировали в CO₂-инкубаторе 48 ч, затем добавляли в каждую лунку по 20 мкл раствора

МТТ-реагента (3-[4,5-диметилтриазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид) (AppliChem, Германия) в конечной концентрации 0,5 мг/мл. Клетки инкубировали в течение 3 ч, затем среду отбирали и добавляли к ним по 200 мкл ДМСО до растворения кристаллов формазана (37°, 10 мин, при встряхивании). Оптическую плотность раствора формазана определяли спектрофотометрически при длине волны 570 нм на анализаторе Multiscan FC (ThermoScientific, США), выживаемость клеток высчитывали по формуле: (ОП экспериментальной группы / ОП контрольной группы) × 100%, где ОП — оптическая плотность раствора.

Для оценки вклада собственной окраски аурумакрила в оптическую плотность раствора был произведен аналогичный тест с внесением препарата и всех реагентов в аналогичных условиях в среду, не содержащую клеток. Показано, что вклад препарата в оптическую плотность раствора при измерении на используемой длине волны крайне мал (около 3% от оптической плотности для контрольной группы) и не зависит от концентрации препарата, что позволяет пренебречь этой крайне малой величиной.

Результаты экспериментов представлены в виде зависимостей «доза—эффект», характеризующих цитотоксическое действие аурумакрила и позволяющих определить показатель цитотоксичности препарата в отношении изучавшихся культур опухолевых клеток ИК₅₀ (значение концентрации вещества, которая вызывает гибель 50% клеток).

Согласно общепринятым критериям оценки цитотоксического эффекта лекарственное средство из нового класса соединений считается цитотоксически активным при значениях ИК₅₀ ≤ 100 мкг/мл [10].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Statistica и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость опухолевых клеток в зависимости от концентрации аурумакрила для исследованных клеточных культур охарактеризована данными, представленными на рис. 1 и в табл. 1.

Из приведенных на графике кривых и данных таблицы видно, что аурумакрил оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на клетки всех изученных опухолей при применении в сравнительно небольших концентрациях. Как видно, эффект аурумакрила может быть весьма существенным — при применении препарата в концентрации 0,25 мг/мл доля выживших клеток составляет 5–18%, изменяясь в этих пределах в за-

висимости от типа культур опухолевых клеток (рис. 1, табл. 1).

В табл. 1 представлены также данные о выживаемости клеток изученных опухолей при применении одного ДМСО в соответствующих концентрациях.

Полученные данные указывают на определенные различия в чувствительности клеток разных опухолей к цитотоксическому действию аурумакрила. Как видно, зависимость выживаемости клеток от дозы аурумакрила практически одинакова для клеток рака легкого, рака молочной железы и меланомы, тогда как клетки рака толстой кишки существенно менее чувствительны к действию аурумакрила, особенно в области наименьших доз. Из представленных данных видно, что при использовании самой маленькой дозы препарата (0,06 мг/мл) выживает примерно 50% клеток рака легкого А549 и около 60% клеток рака молочной железы МСF-7 и меланомы Mel Mo. Клетки рака толстой кишки НСТ116 практически нечувствительны к действию аурумакрила в такой дозе – выживает более 90% клеток. При действии наи-

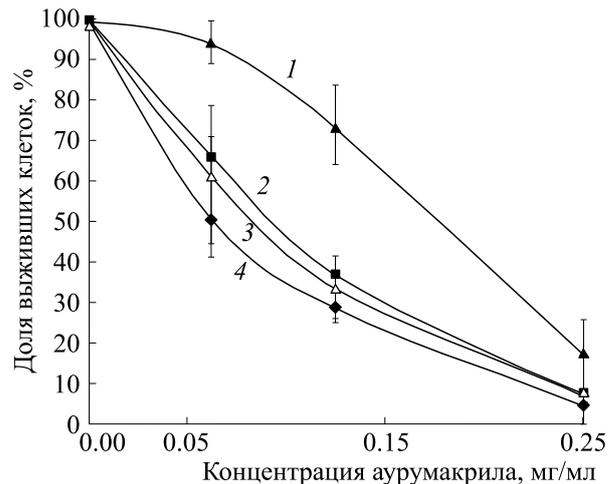


Рис. 1. Изменение доли выживших клеток в зависимости от концентрации аурумакрила для ряда клеточных культур опухолей человека: 1 – аденокарцинома толстой кишки НСТ116, 2 – рак молочной железы МСF-7, 3 – меланома Mel Mo, 4 – рак легкого А549. По оси абсцисс – концентрация аурумакрила, мг/мл; по оси ординат – доля выживших клеток, %.

Таблица 1. Выживаемость и гибель клеток опухолей человека под влиянием аурумакрила

Показатель цитотоксического эффекта аурумакрила и растворителя (ДМСО)	Доза аурумакрила (мг/мл) /концентрация ДМСО (%)		
	Аурумакрил 0,250 (мг/мл)/ДМСО (1,25%)	Аурумакрил 0,125 (мг/мл)/ДМСО (0,63%)	Аурумакрил 0,060 (мг/мл)/ДМСО (0,31%)
Культура клеток рака легкого А549			
Аурумакрил, доля выживших клеток, %	4,7 ± 0,4	28,6 ± 2,3	50,5 ± 9,2
ДМСО, доля выживших клеток, %	78,7 ± 6,4	79,2 ± 0,5	99,1 ± 6,9
Аурумакрил, доля погибших клеток за вычетом эффекта ДМСО, %	74,0 ± 5,4	51,6 ± 1,4	49,5 ± 6,5
Культура клеток рака молочной железы МСF-7			
Аурумакрил, доля выживших клеток, %	7,2 ± 1,7	37,0 ± 4,7	66,1 ± 5,2
ДМСО, доля выживших клеток, %	81,6 ± 3,0	90,9 ± 2,9	86,7 ± 2,0
Аурумакрил, доля погибших клеток за вычетом эффекта ДМСО, %	74,4 ± 3,5	53,9 ± 4,5	20,6 ± 5,1
Культура клеток меланомы Mel Mo			
Аурумакрил, доля выживших клеток, %	8,0 ± 1,1	33,5 ± 8,14	61,7 ± 1,4
ДМСО, доля выживших клеток, %	113,0 ± 14,4	117,0 ± 11,6	126,5 ± 15,0
Аурумакрил, доля погибших клеток за вычетом эффекта ДМСО, %	92,0 ± 1,2	65,7 ± 6,0	40,8 ± 11,8
Культура клеток аденокарциномы толстой кишки НСТ116			
Аурумакрил, доля выживших клеток, %	17,6 ± 7,1	74,0 ± 10,0	94,5 ± 5,1
ДМСО, доля выживших клеток, %	80,4 ± 5,2	87,1 ± 1,2	85,7 ± 3,3
Аурумакрил, доля погибших клеток за вычетом эффекта ДМСО, %	62,8 ± 11,7	12,9 ± 10,2	0

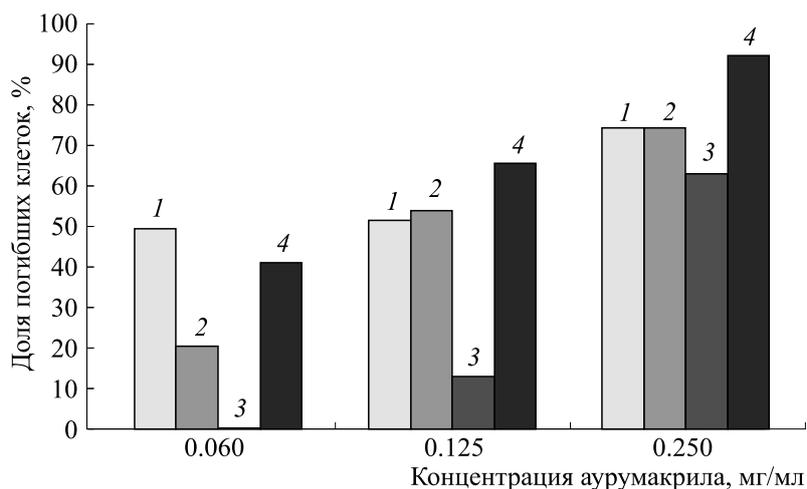


Рис. 2. Изменение доли погибших клеток в зависимости от концентрации аурумакрила для ряда клеточных культур опухолей человека: 1 – рак легкого A549, 2 – рак молочной железы MCF-7, 3 – аденокарцинома толстой кишки HCT116, 4 – меланома Mel Mo. По оси абсцисс – концентрация аурумакрила, мг/мл, по оси ординат – число погибших клеток, %.

большей из изученных доз аурумакрила (0,25 мг/мл) эти различия сохраняются, но менее выражены (рис. 1, табл. 1).

Для того чтобы полностью исключить из оценки цитотоксичности аурумакрила возможный цитотоксический эффект растворителя (ДМСО), были рассчитаны доли погибших клеток при изученных дозах препарата с поправкой на долю клеток, которые могли погибнуть в результате действия одного ДМСО в соответствующих концентрациях. Полученные данные представлены в табл. 1 и проиллюстрированы гистограммой, показанной на рис. 2.

Результаты этих расчетов также указывают на различия в чувствительности клеток разных опухолей к аурумакрилу. Видно, что гибель клеток рака толстой кишки HCT116 была наименьшей при всех концентрациях по сравнению с клетками остальных опухолей. При дозе аурумакрила 0,06 мг/мл с учетом поправки на эффект ДМСО

аурумакрил не оказывал цитотоксического действия на клетки этой опухоли, тогда как гибель клеток рака легкого A549 и меланомы Mel Mo при действии аурумакрила в этой дозе была существенной (40–49%).

Следует отметить наибольшую чувствительность клеток меланомы Mel Mo к действию аурумакрила – при применении препарата в дозе 0,25 мг/мл доля погибших клеток составила более 90%.

Расчетные значения IK_{50} аурумакрила для клеток изучавшихся опухолей человека приведены в табл. 2. Как видно, согласно существующим критериям аурумакрил является цитотоксически активным препаратом, имеющим IK_{50} менее 100 мкг/мл в отношении клеток немелкоклеточного рака легкого A549, меланомы Mel Mo и молочной железы MCF-7. Показатель IK_{50} для этих клеточных культур изменяется в пределах от 60 до 80 мкг/мл. Существенно меньшую цитотоксичность аурумакрил проявляет в отношении клеток рака толстой кишки HCT116 – IK_{50} для данной линии клеток составляет 180 мкг/мл (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлена цитотоксическая активность аурумакрила в отношении клеточных культур опухолей человека. Показана весьма значительная и практически одинаковая чувствительность к аурумакрилу клеток немелкоклеточного рака легкого A549, меланомы Mel Mo и рака молочной железы MCF-7 при существенно меньшей чувствительности к препарату клеток рака толстой кишки HCT116.

Таблица 2. Значения IK_{50} аурумакрила для клеток ряда опухолей человека *in vitro*

Клеточная линия опухоли человека	IK_{50} , мкг/мл
Рак легкого A549	60 мкг/мл
Меланома Mel Mo	80 мкг/мл
Рак молочной железы MCF-7	90 мкг/мл
Рак толстой кишки HCT116	180 мкг/мл

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование противоопухолевых свойств золотосодержащих комплексных соединений было индуцировано установлением высокой противоопухолевой эффективности у комплексных соединений платины, широко применяющихся в современной химиотерапии опухолей. Предполагалось, что комплексные соединения, содержащие другие благородные металлы, также могут обладать значительной противоопухолевой активностью [11,12].

Наиболее существенные результаты были получены при исследовании соединений, содержащих золото. Золото в химических реакциях в соответствии с характерными для него двумя степенями окисления может, при образовании комплексных соединений, выступать в роли одно- (Au^{+1}) или трехвалентного (Au^{+3}) иона и способно в результате соединения с различными координационными лигандами образовывать трехмерные структуры, аналогичные комплексам платины [18,47]. Противоопухолевые свойства были исследованы у комплексов, содержащих как одно-, так и трехвалентное золото [3,4,11–14].

Среди соединений, содержащих одновалентное золото, наиболее детальному изучению на противоопухолевую активность был подвергнут комплекс, состоящий из третичного фосфина и тиоглюкозы, координированной с одновалентным ионом золота. Предполагалось, что триэтилфосфиновый лиганд обеспечивает прохождение препарата через мембрану, тетраацетилглюкоза быстро отщепляется *in vivo* [15]. С 1985 г. это соединение под названием ауранофин применялось для лечения больных ревматоидным артритом.

Интенсивное исследование противоопухолевых свойств ауранофина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на разнообразных моделях опухолей человека показало, что препарат обладает существенной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. В последние годы было начато его клиническое изучение как противоопухолевого средства сразу со II фазы испытаний, поскольку опыт применения ауранофина при лечении ревматоидного артрита показал безопасность препарата для человека. Эти исследования проводятся в рамках программ перепрофилирования известных лекарственных средств для онкологии, организованных Национальным институтом здоровья США совместно с другими институтами [3,16].

Синтезировано и предложено для изучения в качестве потенциальных противоопухолевых средств большое число комплексных соединений, содержащих в качестве центрального металла ион трехвалентного золота, а в качестве лиган-

дов – дитиокарбоматы, порфирины, бипиридины. Синтез таких соединений был обоснован тем, что трехвалентное золото со степенью окисления +3 имеет такую же электронную конфигурацию d^8 , как и двухвалентная платина, что может определять одинаковые физико-химические и стереохимические свойства этих веществ. Отмечалось, что образующиеся тетракоординированные комплексы трехвалентного золота имеют такую же квадратично-плоскостную геометрию, что и комплексы двухвалентной платины [17,18].

Исследования противоопухолевых свойств этих соединений показало, что многие из них оказывают выраженный цитотоксический эффект на клетки опухолей человека в микро- и нано-молярных концентрациях и способны эффективно тормозить рост ксенографтов ряда опухолей человека [1].

На экспериментальных моделях было показано, что препараты золота по противоопухолевой активности не уступают цисплатине, не обладают перекрестной резистентностью с производными платины и проявляют значительную активность в отношении опухолей, резистентных к платине. Эти данные послужили основой предположения о возможных существенных различиях в мишенях и механизмах действия золотосодержащих комплексов и комплексов цисплатины [19].

Известно, что основной внутриклеточной мишенью для цисплатины является ДНК. Образующийся в результате внутриклеточного гидролиза платиносодержащий ион образует аддукты с ДНК путем образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями ДНК (преимущественно гуанином). В результате образуются плохо репарируемые и длительно существующие внутри- и межнитевые сшивки [20].

Однако в модельных экспериментах с золотосодержащими комплексами обнаружено, что они плохо нековалентно связываются с ДНК, связывание носит электростатический характер, а образующихся аддукты с ДНК нестабильны [20–22]. В то же время показано существенное связывание препаратов золота с белками, не характерное для цисплатины, что рассматривается как еще одно указание на различие в механизмах действия золотосодержащих комплексов и цисплатины [12,23–25].

Считается, что основной цитотоксический эффект всех золотосодержащих комплексных соединений обусловлен влиянием центрального металла. Практически для всех изученных золотосодержащих комплексов показано, что их цитотоксический эффект в значительной части опосредован воздействием на антиоксидантную ферментативную систему тиоредоксин-тиоредоксин редуктаза, регулирующую уровень активных форм кислорода в цитозоле и митохондриях. В

качестве основной мишени для действия этих соединений рассматривается тиоредоксин редуктаза, гиперэкспрессия которой зарегистрирована во многих опухолях человека. В результате действия золотосодержащих комплексов подавляется активность фермента, что обусловлено высокой аффинностью золота к селену, входящему в селеноцистеин в активном центре тиоредоксин редуктазы. В результате меняется внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс, что ведет к увеличению интрацеллюлярного уровня активных форм кислорода, повреждению митохондриальных мембран, выходу из митохондрий цитохрома с и апоптоз-индуцирующего фактора и к индукции апоптоза по митохондриальному пути [15,25–32].

Практически во всех исследованиях золотосодержащих комплексов отмечалась сравнительно низкая токсичность этих соединений. Определенную селективность действия этих соединений на опухолевые клетки связывают с характерным для опухолевых клеток существенно более высоким базовым интрацеллюлярным уровнем активных форм кислорода по сравнению с нормальными клетками. Это делает опухолевые клетки более чувствительными к агентам, повышающим внутриклеточное содержание активных форм кислорода до уровня, приводящего к повреждению клетки. В опухолевых клетках такой уровень будет достигаться раньше и при меньших концентрациях препарата, чем в нормальных [26,33]. Такой механизм цитотоксического действия золотосодержащих комплексов позволяет считать их представителями нового направления в противоопухолевой химиотерапии – индукции в опухолевых клетках оксидативного стресса [34–37].

В ряде исследований получены данные, указывающие и на другие возможные мишени цитотоксического действия золотосодержащих комплексов (протеосома 26S, белки внутриклеточных сигнальных систем, рецептор эпидермального фактора роста, фактор роста эндотелия сосудов и др). На основании обнаруженной способности препаратов золота взаимодействовать с разными мишенями золотосодержащие комплексы рассматриваются в настоящее время в качестве мультитаргентных агентов [38–42].

Одним из направлений создания новых лекарственных средств для терапии опухолей является использование высокомолекулярных соединений – биомакромолекул и синтетических высокомолекулярных полимеров. Синтетические полимеры используются как в качестве носителей активной цитотоксической группы для направленной доставки ее в клетки-мишени, так и в качестве агента, обладающего собственной биологической активностью [43].

Среди золотосодержащих комплексов, изучаемых в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, к этому направлению пока относится лишь оригинальный препарат – полиакрилат золота (полиакриловая кислота, содержащая ионы трехвалентного золота, аурумакрил), синтезированный в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН под руководством академика М.Г. Воронкова. Противоопухолевая активность этого соединения впервые была обнаружена в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН [5,6].

В этих исследованиях установлено, что аурумакрил обладает цитотоксическим, антипролиферативным и противоопухолевым действием. Препарат вызывал торможение роста солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарцинома Са-755 и аденокарцинома Акатол) на 80–90% по сравнению с контролем. При этом средняя продолжительность жизни животных с аденокарциномой Са-755 увеличилась на 31% по сравнению с контролем [5–9].

На культуре клеток карциномы молочной железы человека линии MCF-7 обнаружено, что культивирование клеток с аурумакрилом приводит к дозо- и времязависимой гибели клеток, вызывая гибель до 60% клеток и утрату клетками выжившей фракции репродуктивной способности [8].

С помощью иммуноцитохимического анализа маркера клеточного деления – белка Ki-67 – обнаружены изменения в кинетике пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток под влиянием аурумакрила. Показано, что эти изменения выражаются в преимущественном накоплении клеток (93%) в фазе пролиферативного покоя G₀ и в значительном уменьшении (7%) доли делящихся клеток [8].

Результаты настоящего исследования, проведенного с использованием теста на выживаемость клеток (МТТ-тест), подтвердили значительную цитотоксичность аурумакрила в отношении опухолевых клеток линии MCF-7, обнаруженную в проведенном ранее исследовании с использованием теста на гибель опухолевых клеток (тест с окрашиванием клеток раствором трипанового синего) [8].

Более того, цитотоксичность установлена не только в отношении клеток рака молочной железы MCF-7, но и еще трех опухолей – немелкоклеточного рака легкого A549, меланомы Mel Mo, аденокарциномы толстого кишечника НСТ116.

Обращает на себя внимание различная чувствительность к аурумакрилу клеток разных опухолей, при этом наибольший эффект зарегистрирован для клеток немелкоклеточного рака легкого A549, меланомы Mel Mo и рака молочной железы MCF-7 при наименьшей цитотоксично-

сти аурумакрила для клеток рака толстого кишечника НСТ116.

Интересно отметить, что в контрольных экспериментах с исследованием эффекта одного ДМСО отмечено отсутствие цитотоксичности ДМСО в выбранных для анализа концентрациях в отношении клеток меланомы Mel Mo. Более того, под влиянием ДМСО отмечалась тенденция к повышению выживаемости клеток по сравнению с контролем, чего не наблюдалось на клетках других опухолей. Если признать реальность этого феномена, то можно предположить, что цитотоксичность аурумакрила в отношении клеток меланомы Mel Mo более существенна, чем следует из данных, приведенных в табл. 1 и 2.

Обнаруженные в проведенном исследовании определенные различия в чувствительности опухолей различной природы к аурумакрилу, вероятно, могут быть полезны при планировании возможных клинических испытаний препарата.

Механизмы цитотоксического и противоопухолевого действия аурумакрила еще предстоит выяснить. Можно полагать, что, как и для других изученных золотосодержащих комплексов, важную роль в противоопухолевом эффекте препарата играет золото. Об этом, в частности, могут свидетельствовать результаты исследования фармакокинетики аурумакрила, проведенные нами ранее с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [44].

Было обнаружено, что при внутрибрюшинном введении препарата мышам с подкожно развивающейся опухолью (карцинома Льюис) максимальная концентрация золота наблюдается в плазме крови через 3 ч, в опухоли и в легких — через 4 ч, в печени, почках, селезенке и в мозге — через 24 ч после применения препарата. Установлено преимущественное накопление препарата в почках при крайне низком содержании золота в мозге и относительно равномерном распределении аурумакрила между тканями опухоли, печени, легких и селезенки [44].

Рассматривая возможный вклад в противоопухолевый эффект аурумакрила входящей в состав препарата полиакриловой кислоты, отметим, что в наших экспериментах полиакриловая кислота не проявляла противоопухолевой активности. Вместе с тем в ряде исследований показано, что полимеры акриловой кислоты способны доставлять в опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo* различные агенты, обладающие цитотоксическим или антипролиферативным эффектом, а также способны усиливать активность противоопухолевых агентов внутри клеток [45,46].

Принципиальные отличия в химической структуре аурумакрила от других золотосодержащих комплексов дают основания полагать, что, возможно, аурумакрил имеет иные мишени и меха-

низмы реализации противоопухолевого действия по сравнению с другими препаратами золота.

Результаты исследования цитотоксических и противоопухолевых свойств аурумакрила позволяют рассматривать полиакрилат золота в качестве потенциального кандидата для разработки нового противоопухолевого препарата.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания проведенных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Б. Корман, Л. А. Островская и В. А. Кузьмин, *Вопр. онкологии* **64** (6), 697 (2018).
2. S. Nobili, E. Mini, I. Landini, et al., *Med. Res. Rev.* **30**, 580 (2010).
3. C. I. Yeo, K. K. Ooi, and E. R. Tiekink, *Molecules* **23**, 1410 (2018).
4. Д. Б. Корман, *Основы противоопухолевой химиотерапии* («Практическая медицина», М., 2006).
5. L. A. Ostrovskaya, M. G. Voronkov, D. B. Korman, et al., *J. Cancer Therapy* **1** (2), 59 (2010).
6. Л. А. Островская, М. Г. Воронков, Д. Б. Корман и др., *Биофизика* **59** (4), 785 (2014).
7. L. A. Ostrovskaya, D. B. Korman, and N. V. Bluhterova, *Biointerface Res. Appl. Chem.* **4** (4), 816 (2014).
8. Л. А. Островская, А. К. Грехова, Д. Б. Корман и др., *Биофизика* **62** (3), 598 (2017).
9. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, А. К. Грехова и др. *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 12, 2333 (2017).
10. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., в сб. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, под ред. А. Н. Миронова и др. («Гриф и К», М., 2012), Ч. 1, сс. 642–657.
11. C. Nardon, G. Boscutti, and D. Fregona, *Anticancer Res.* **34**, 487 (2014).
12. M. Frezza, S. Hindo, D. Chen, et al., *Curr. Pharm. Des.* **16**, 1813 (2010).
13. C. Nardon and D. Fregona, *Curr. Top. Med. Chem.* **16**, 360 (2016).
14. C. Nardon, N. Pettenuzza, and D. Fregona, *Curr. Med. Chem.* **23**, 3374 (2016).
15. V. Gandin, A. P. Fernandes, and M. P. Rigobello, *Biochem. Pharmacol.* **78**, 90 (2010).
16. M. Celegato, C. Borghese, N. Casagrande, et al., *Blood* **126**, 1394 (2015).
17. L. Ronconi, D. Aldinucci, Q. P. Don, and D. Fregona, *Anticancer Agents Med. Chem.* **10**, 283 (2010).
18. C. Nardon, S. M. Schmitt, H. Yang, et al., *PloS One* **9** (1), e84248 (2014).

19. C. Marzano, L. Ronconi, F. Chiara, et al., *Int. J. Cancer* **129**, 487 (2011).
20. Д. Б. Корман, *Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов* («Практическая медицина», М., 2014).
21. L. Messori, P. Orioli, C. Tempi, and G. Marcon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **281**, 352 (2001).
22. G. Marcon, S. Carotti, M. Coornello, et al., *J. Med. Chem.* **45**, 1672 (2002).
23. Y. Wang, Q. Y. He, R. W. Sun, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **554**, 115 (2007).
24. L. Ronconi, C. Mazano, P. Zanello, et al., *J. Med. Chem.* **49**, 1648 (2006).
25. D. Saggiaro, M. P. Rigobello, L. Paloschi, et al., *Chem. Biol.* **14**, 128 (2007).
26. C. Sanchez-de-Diego, I. Marmol, R. Perez, et al., *J. Inorg. Biochem.* **166**, 108 (2017).
27. F. Radenkovic, O. Holland, J. J. Vanderlelie, and A. V. Petkins, *Biochem. Pharmacol.* **146**, 42 (2017). DOI: 10.1016/j.bcp.2017.09.009.
28. S. Iwasama, Y. Yamano, Y. Takiguchi, et al., *Oncol. Rep.* **25**, 637 (2011).
29. Y. Liu, Y. Li, S. Yu, and G. Zhao, *Curr. Drug Targets* **13**, 1432 (2012).
30. N. Liu, X. Li, H. Huang, et al., *Oncotarget* **5**, 5433 (2014).
31. B. Zhang, J. Zhang, S. Peng, et al., *Expert Opin. Ther. Pat.* **27**, 547 (2017).
32. O. Rackham, S. J. Nichols, P. J. Leedman, et al., *Biochem. Pharmacol.* **74**, 992 (2007).
33. T. Zou, C. T. Lum, C. N. Lok, et al., *Chem. Soc. Rev.* **44**, 8786 (2015).
34. C. Gorrinia, I. S. Harris, and T. W. Mak, *Nature Rev. Drug Discov.* **12**, 931 (2013).
35. D. Trachootham, J. Alexandre, and P. Huang, *Nature Rev. Drug Discov.* **8**, 579 (2009).
36. S. Galadary, A. Rahman, S. Palliehakandys, and F. Thayyullathie, *Free Rad. Biol. Med.* **104**, 144 (2017).
37. P. Shumacher, *Cancer Cell* **10**, 175 (2006).
38. X. Zhang, M. Frezza, V. Milacic, et al., *J. Cell Biochem.* **109**, 162 (2010).
39. N. Micale, T. Schirmeister, R. Ettari, et al., *J. Inorg. Biochem.* **141**, 79 (2014).
40. N. H. Kim, H. J. Park, M. K. Oh, and I. S. Kim, *BMB Rep.* **13**, 59 (2013).
41. H. Li, J. Hu, S. Wu, et al., *Oncotarget* **7**, 3548 (2016).
42. M. F. He, X. P. Gao, S. C. Li, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **740**, 240 (2014).
43. Н. А. Платэ и А.Е. Васильев, *Физиологически активные полимеры* («Химия», М., 1986).
44. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Ж. П. Бурмий и др., *Биофизика* **63** (3), 606 (2018).
45. T. Y. Liu, W. M. Hussein, A. K. Giddam, et al., *J. Med. Chem.* **58**, 886 (2015).
46. N. Chatterjil, T. Anwar, N. S. Islam, et al., *Mol. Cell Biochem.* **420**, 9 (2016).

Sensitivity of Human Tumor Cells to Cytotoxicity of Aurum Polyacrylate (Aurumacryl)

D.B. Korman*, E.I. Nekrasova*, L.A. Ostrovskaya*, O.O. Ryabaya**,
N.V. Bluhterova*, and K.A. Abzaeva***

*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, 119334, Moscow, Russia

**Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Kashirskoe Shosse 24, Moscow, 115478 Russia

***A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo 1, Irkutsk, 664033 Russia

The cytotoxic effect of the antitumor drug aurumacryl (aurum polyacrylate) against human tumor cells of various origins has been studied. It has been shown that aurumacryl exhibits quite significant cytotoxic activity in cells of lung carcinoma A549 ($IC_{50} = 60 \mu\text{g/ml}$), melanoma Mel Mo ($IC_{50} = 80 \mu\text{g/ml}$) and breast cancer MCF-7 ($IC_{50} = 90 \mu\text{g/ml}$); it is substantially less effective in cells of colon carcinoma HCT116 ($IC_{50} = 180 \mu\text{g/ml}$).

Keywords: aurumacryl (aurum polyacrylate), cytotoxic activity, human tumor cell cultures