

УДК 615.277.3

## СОЕДИНЕНИЯ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

© 2024 г. Л.А. Островская\*, #, Д.Б. Корман\*, Е.И. Некрасова\*, А.К. Чигасова\*, Н.В. Блюхтерова\*, В.А. Рыкова\*, М.М. Фомина\*, Ю.А. Хоченкова\*\*, К.А. Абзаева\*\*\*

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

\*\*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Россия

\*\*\*Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Институтская ул., 3, Новосибирск, 630090, Россия

#E mail: larros@list.ru

Поступила в редакцию 11.12.2023 г.

После доработки 11.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Представлены обобщенные результаты исследования противоопухолевой активности, цитотоксического эффекта и механизма действия полиакрилатов золота (аурумакрила) и серебра (аргакрила) в контексте современных представлений о перспективах возможного применения золото- и серебросодержащих соединений в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов на основе их экспериментального изучения.

*Ключевые слова:* полиакрилаты серебра (аргакрил) и золота (аурумакрил), противоопухолевая активность, цитотоксический эффект, перевиваемые опухоли животных, культуры клеток опухолей человека.

DOI: 10.31857/S0006302924020221, EDN: OTFKZY

### КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА

Среди химических соединений, изучаемых в последнее время в качестве возможных противоопухолевых агентов, особый интерес представляют металлоорганические соединения, в том числе вещества, содержащие благородные металлы, в первую очередь — золото и серебро. Как показали исследования последних десятилетий, золото- и серебросодержащие соединения обладают значительной биологической, в том числе, антибактериальной, гемостатической, цитотоксической и противоопухолевой активностью [1].

Высокая биологическая активность соединений, включающих ионы золота и серебра, явилась серьезным стимулом для развития интенсивных исследований, направленных на выявление их противоопухолевых свойств.

**Золотосодержащие соединения.** Попытки медицинского применения золота и его соединений имеют очень давнюю историю. Первые упоминания об использовании в Китае золота в качестве лекарственного средства датируют 2500 годом до нашей эры. Имеются свидетельства о попытках

применения золота для лечения сифилиса и психических заболеваний.

Возникновение современного интереса к медицинскому применению соединений золота связывают с именем Р. Коха, который в 1890 г. сообщил об ингибировании роста туберкулезной палочки под влиянием цианида золота. В 1925–1935 гг. внутривенные инфузии тиолатных солей одновалентного золота применялись для лечения туберкулеза, несмотря на отсутствие экспериментальных данных, подтверждающих эффективность препаратов при туберкулезе.

Тогда же был случайно отмечен симптоматический эффект в виде уменьшения суставных болей при применении этих веществ, что побудило исследовать их эффективность при ревматоидном артрите.

В 1960-х годах в крупных клинических исследованиях была доказана эффективность внутривенного введения препаратов золота при ревматоидном артрите, а в 1970-х годах была выявлена активность фосфинового соединения, содержащего одновалентное золото (ауранофин) при пероральном применении. Начиная с 1985 г. по настоящее время ауранофин (торговое название

Ridaura®) с разрешения FDA США применяется в качестве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита [2].

К этому следует добавить, что в 2012 г. FDA США одобрило клиническое применение ауранофина для лечения амебиоза, вызванного *Entamoeba histolytica* [3, 4].

Ведутся клинические испытания эффективности ауранофина при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией [5].

Интерес к исследованиям противоопухолевых свойств комплексных соединений золота был стимулирован случайным обнаружением в конце 1960-х годов высокой противоопухолевой активности цис-дихлордиаминоплатины (цисплатина) и последующим, в конце 1970-х годов, быстрым внедрением ее в клиническую практику, где препарат стал применяться при лечении широкого спектра солидных опухолей.

После создания цисплатина были синтезированы и изучены сотни его производных, но в клиническую практику успешно внедрены только два препарата второго и третьего поколения – карбоплатин ((циклобутан-1,1-дикарбоксилато)диаминплатина (II)) и оксалиплатин (комплекс иона платины с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном).

Цисплатин и его производные занимают важное место в современной противоопухолевой химиотерапии, однако ряд особенностей действия снижает эффективность их использования в практической онкологии [6, 7].

Все это явилось стимулом для синтеза и изучения противоопухолевых свойств соединений, содержащих другие переходные металлы, которые обладали бы более высокой противоопухолевой активностью при меньшей токсичности, чем соединения платины.

Существенное место в этих исследованиях занимают золотосодержащие комплексные соединения, которые рассматриваются как многообещающие экспериментальные агенты для лечения злокачественных опухолей.

Характерные химические свойства этих соединений, обусловленные наличием атома золота, определяет их особый фармакологический профиль и механизмы действия.

Для целого ряда подобных соединений показана высокая цитотоксическая активность *in vitro* в отношении различных культур клеток опухолей человека, а также значимая противоопухолевая активность на опухолевых моделях *in vivo* [4].

Исследованные соединения различаются по химическому строению, но общим для них является наличие одно- или трехвалентного иона золота, что дало основание многим исследователям полагать, что цитотоксическое действие этих со-

единений во многом обусловлено наличием этого иона.

В то же время накопленные данные указывают на важную роль лигандов, образующих золотосодержащие комплексы, в выраженности противоопухолевой и цитотоксической активности этих соединений [8, 9].

При рассмотрении механизма действия золотосодержащих соединений отметим, что индуцируемая этими соединениями гибель клеток, по мнению большинства исследователей, происходит преимущественно путем апоптоза, который является следствием взаимодействия изучаемых веществ с различными внутриклеточными молекулами – мишенями [1].

Полагают, что противоопухолевое действие золотосодержащих комплексов обусловлено в основном индукцией оксидативного стресса, который развивается в опухолевых клетках в результате возрастания в них уровня активных форм кислорода под влиянием препаратов [10].

При этом особая роль придается взаимодействию золотосодержащих комплексов с системой «тиоредоксин – тиоредоксин редуктаза», которая, будучи одним из ключевых элементов внутриклеточной антиоксидантной защиты, участвует во многих физиологических процессах – от восстановления нуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды до детоксикации организма от ксенобиотиков, оксидантов, свободных радикалов.

В подавляющем большинстве исследований показано, что тиоредоксин редуктаза является одной из основных мишеней для реализации цитотоксического эффекта золотосодержащих комплексов [1, 11].

Такой механизм цитотоксического действия золотосодержащих комплексов позволяет считать их представителями нового направления в противоопухолевой химиотерапии – индукции в опухолевых клетках оксидативного стресса [10].

Вместе с тем 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 другие) [12, 13].

Анализ имеющихся данных о мишенях и механизмах действия золотосодержащих соединений дает основания считать их мультитаргентными противоопухолевыми агентами, во многом отличающимися от современных стандартных противоопухолевых препаратов [1].

Продолжающиеся интенсивные исследования по синтезу, оценке противоопухолевых свойств и механизмов действия разнообразных золотосодержащих комплексов пока не привели к отбору

наиболее перспективных для клинического изучения соединений, что, возможно, объясняется существованием значительных различий в чувствительности к подобным комплексам разных типов экспериментальных опухолевых моделей.

**Серебросодержащие соединения.** Серебро и серебросодержащие соединения обладают, как хорошо известно, уникальным фармакологическим свойством – антимикробной активностью.

Предметы из серебра использовались для предохранения от порчи воды, пищевых продуктов и вина еще в Античной Греции и Древнем Риме. В течение сотен лет серебро и его соединения применялись в медицине в качестве антисептических средств при лечении ран, язв, ожогов. До введения в медицинскую практику антибиотиков серебросодержащие соединения были самыми мощными антимикробными агентами.

Наиболее известные препараты серебра – азотнокислое серебро (нитрат серебра, ляпис), сульфодиазин серебра (Dermaxine) и сульфатиазол серебра (Argosulfan). Широко применяются также препараты коллоидального серебра (колларгол и протаргол). Лечебные свойства всех этих средств определяются специфической биологической активностью ионов одновалентного серебра  $Ag(I)$ , которые образуются в результате распада этих соединений [14].

Первым серебросодержащим лекарственным средством является нитрат серебра ( $AgNO_3$ ) – не встречающееся в природе соединение, впервые полученное немецким ученым Альбертом фон Больштедтом в XIII веке и примененное в качестве лекарственного средства в 1620-х годах голландскими физиологами Й. ван Гельмонтом и Ф. Сильвием для обеззараживания глаз новорожденных, чьи матери страдали от гонорей. Тогда же этому средству было дано название лунный (луной называли серебро), адский или ляписный камень (в переводе с латинского «ляпис» – камень) за его выжигающую способность [15].

Противовоспалительное действие нитрата серебра связывают с денатурацией белков вследствие взаимодействия ионов серебра с карбоксильными и сульфгидрильными группами белковых молекул.

Ионы серебра, как показали результаты многочисленных современных исследований, проведенных с нитратом серебра, способны оказывать цитотоксическое действие на опухолевые и нормальные клетки. При этом отмечается доз- и времязависимый характер гибели клеток под влиянием препарата, а также зависимость цитотоксического эффекта нитрата серебра от типа опухолевых клеток.

Цитотоксический эффект нитрата серебра связывают в первую очередь с образованием иона

серебра ( $Ag^+$ ), генерирующего активные формы кислорода и индуцирующего оксидативный стресс, что ведет к повреждениям, вызывающим клеточную гибель [16–18].

Уникальность физико-химических свойств серебра, так же как и золота, создает обособанные предпосылки для исследования биологической и, в частности, противоопухолевой активности веществ, содержащих этот благородный металл.

Серебро, будучи переходным металлом, способно образовывать комплексные соединения.

Как правило, в таких соединениях в качестве комплексообразователя (металлоцентра) выступает ион одновалентного серебра  $Ag^+$ . С этим ионом могут связываться различные лиганды, что приводит к образованию внутренней сферы комплексного соединения (комплексная частица), к которой, в свою очередь, также могут присоединяться с помощью различного типа межмолекулярных связей разнообразные лиганды с образованием внешней сферы комплексного соединения.

Все это открывает большие возможности для синтеза разнообразных серебросодержащих комплексных соединений, обладающих разнонаправленной биологической активностью.

Направленный синтез и исследование биологических эффектов подобных веществ интенсивно развиваются в течение последних десятилетий. В частности, в этих исследованиях была обнаружена значительная цитотоксичность различных серебросодержащих комплексных соединений, что стимулировало их исследование в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

Считается, что цитотоксический эффект препаратов серебра обусловлен воздействием выделяющихся из них ионов серебра на различные интрацеллюлярные органеллы и молекулярные структуры. Направленность и интенсивность этих эффектов во многом определяются лигандами, образующими комплексное соединение.

Мишенями для действия ионов серебра могут служить тиолсодержащие белки и молекулы в цитоплазме, плазматическая, митохондриальная, лизосомные мембраны, а также ДНК. Ионы серебра вызывают пероксидацию липидов мембран, приводящую к повышению их проницаемости. Повреждение плазматической мембраны вызывает выход из клетки содержимого цитозоля и некротическую гибель клетки. Повреждение мембраны лизосом приводит к выделению катепсина и индукции аутофагии. Повреждение митохондрий сопровождается нарушением транспорта электронов, ингибированием синтеза АТФ, увеличением активных форм кислорода, генерацией оксидативного стресса. Ионы серебра способны индуцировать также различные поврежде-

ния ДНК. Все эти процессы ведут к апоптотической гибели клетки.

В то же время показано, что активность таких соединений во многом зависит от природы лиганда, входящего в структуру этих веществ. При этом особое значение придается использованию лигандов, обладающих собственной биологической активностью. Предполагается, что сочетание в одном соединении двух биологических активных компонентов — ионов серебра и лиганда — способно обеспечить достижение эффекта синергизма при действии препарата [19, 20].

Изучено несколько десятков комплексных соединений, в которых ионы серебра  $Ag^+$  были координированы с лигандами, представляющими химические соединения разных классов, такие как серебросодержащие фосфины, карбен-, кумарин- и гидразонсодержащие соединения серебра [1].

Цитотоксический эффект этих соединений связывают с интрацеллюлярным выделением из них ионов серебра, в то время как лиганды рассматриваются в качестве структур, обеспечивающих доставку серебра в клетки.

Предполагается, что эффект комплексных соединений серебра зависит от таких важных характеристик препарата, как стабильность и соотношение его гидрофильно-липофильных свойств, которые в значительной степени обусловлены природой имеющегося в структуре вещества лиганда [21].

Особо следует отметить, что при исследовании противоопухолевых и цитотоксических свойств серебросодержащих соединений большое внимание уделяется синтезу и изучению комплексных соединений серебра, имеющих в своей структуре в качестве лигандов вещества, которые уже используются в медицинской практике как лекарственные препараты.

Проводится синтез и изучение цитотоксичности комплексных соединений серебра, содержащих в своей структуре в качестве лигандов производные имидазола, в частности метронидазол, который применяется при лечении бактериальных и протозойных инфекций, а также производные пиридина, имеющие широкое медицинское применение [17].

Установлена высокая цитотоксичность комплексов  $Ag(I)$  с известными нестероидными противовоспалительными препаратами — диклофенаком и нифлуминовой кислотой в отношении ряда линий клеток опухолей человека [22, 23].

Обнаружен цитотоксический эффект серебросодержащих комплексов с глицином и никотинамидом в отношении ряда клеточных линий опухолей животных [24].

Важно отметить, что цитотоксический эффект многих серебросодержащих комплексов сопоставим с активностью цисплатина, а также экспериментально установленный факт отсутствия перекрестной резистентности между рядом серебросодержащих соединений и цисплатином [25, 26].

Анализ имеющихся данных о цитотоксичности серебросодержащих соединений, различающихся характером присутствующих в их структуре лигандов, указывает на несомненную способность таких веществ вызывать гибель опухолевых клеток в условиях *in vitro*.

Однако экспериментальное изучение противоопухолевой эффективности серебросодержащих веществ в отношении широкого спектра перевиваемых опухолей животных и ксенографтов опухолей человека *in vivo* пока не проводилось.

По-видимому, именно с этим обстоятельством связан тот факт, что к настоящему времени не выделена структура на основе серебра, наиболее перспективная для дальнейшей разработки в качестве потенциального лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей.

## ПОЛИАКРИЛАТЫ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА

Среди многообразия изученных в последние годы металлоорганических соединений особый интерес представляют металлопроизводные полиакриловой кислоты (полиакрилаты), синтезированные под руководством академика М.Г. Воронкова в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского СО РАН и относящиеся к новой для онкологии группе соединений, ранее в этом направлении не изучавшихся — металлосодержащие полимеры.

В результате исследований, проведенных нами в Институте биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, из этой группы соединений для дальнейшего углубленного изучения в качестве потенциальных цитостатиков были отобраны полиакрилаты, содержащие золото (аурумакрил) и серебро (аргакрил). В этих исследованиях впервые было показано, что золото- и серебросодержащие полимеры могут обладать значимой цитостатической и противоопухолевой активностью [27–29].

Необходимо отметить, что аурумакрил и аргакрил являются первыми и пока единственными полимерными соединениями среди изученных золото- и серебросодержащих веществ, способных в определенных условиях формировать наноразмерные частицы драгоценных металлов в полимерной матрице, что, вероятно, вносит свой вклад в особенности метаболизма этих препаратов в физиологических условиях [30].

Согласно существующим представлениям полимерные комплексы, которые содержат в своем

**Таблица 1.** Противоопухолевая активность полиакрилатов золота и серебра на моделях солидных опухолей мышей

Штамм опухоли	Доза (мг/кг/сутки) и режим введения	Время оценки эффекта (сутки)	Средняя масса опухоли, г		Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО, %)
			леченые животные	контрольные животные	
Аргакрил					
Карцинома Льюис	2 (1 – 5 сутки)	15	0.7 ± 0.1	6.5 ± 0.4	90
Акатол	2 (1 – 5 сутки)	27	2.1 ± 0.2	4.7 ± 0.6	55
Ca-755	6 (1 – 9 сутки)	21	3.8 ± 0.3	1.2 ± 0.2	70
Аурумакрил					
Карцинома Льюис	20 (1 – 5 сутки)	21	0.8 ± 0.1	3.8 ± 0.5	80
Акатол	20 (1 – 5 сутки)	27	0.5 ± 0.1	4.7 ± 0.6	90
Ca-755	20 (1 – 5 сутки)	15	1.2 ± 0.2	5.2 ± 0.5	77

составе ионогенные группы и наночастицы металла, способны к комплементарным конформационным превращениям и кооперативному связыванию, а также к невалентным взаимодействиям с биологическими объектами. Эти свойства определяют возможный широкий спектр фармакологической активности полимерных композитов, содержащих наночастицы благородных металлов, в том числе в качестве потенциальных лекарственных препаратов [1, 30].

Проведенные нами доклинические исследования полиакрилатов золота и серебра включают исследование противоопухолевой и цитотоксической активности препаратов на моделях солидных опухолей животных *in vivo* и клеточных линиях опухолей человека *in vitro*, а также изучение определенных аспектов механизма действия этих соединений.

Исследовавшиеся препараты представляют собой неполные металлические соли полиакриловой кислоты, содержащие ионы благородных металлов (8 масс. %).

Аурумакрил представляет собою неполную золотую соль полиакриловой кислоты:  $(-\text{CH}_2-\text{CHCOOH}-)_n(-\text{CH}_2\text{CHCOOAg}-)_m$ , аргакрил – неполная серебряная соль полиакриловой кислоты:  $(-\text{CH}_2-\text{CHCOOH}-)_n(-\text{CH}_2\text{CHCOOAg}-)_m$ , где  $n = 12000-35000$ ,  $m = 1650-6650$ . Молекулярная масса полимеров составляет 100–300 кДа. ИК-Спектры препаратов содержат полосы поглощения карбоксильной и карбоксилатной групп при 1720 и 1570  $\text{см}^{-1}$  соответственно.

Субстанции препаратов представляют собой стекловидные пластинки золотистого (аурумак-

рил) и серебристого (аргакрил) цвета, хорошо растворимые в воде [30–32].

#### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИАКРИЛАТОВ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА *in vivo*

Противоопухолевая активность аурумакрила и аргакрила установлена на моделях солидных опухолей мышей – карцинома легких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Ca-755 при ежедневном многократном внутривнутрибрюшинном введении препаратов [33].

Отметим, что аурумакрил применялся в суточной дозе 20 мг/кг, в то время как аргакрил использовался в большинстве опытов в дозе 2 мг/кг, что объясняется значительно более высокой токсичностью препарата, содержащего серебро, по сравнению с препаратом золота.

Аурумакрил тормозит на 80–90% развитие всех трех изученных солидных опухолей мышей – карциномы легких Льюис, аденокарциномы Акатол и аденокарциномы Ca-755 (табл. 1, рис. 1).

Аргакрил эффективно тормозит развитие карциномы легких Льюис (90%) и аденокарциномы Ca-755 (70%), проявляя несколько меньшую активность в отношении опухоли Акатол (55%) (табл. 1, рис. 2).

При этом средняя продолжительность жизни животных под влиянием аргакрила увеличивается на 46% (карцинома легких Льюис), а под влиянием аурумакрила – на 31% (аденокарцинома Ca-755) по сравнению с контролем.

Представленные результаты свидетельствуют о несомненной противоопухолевой активности

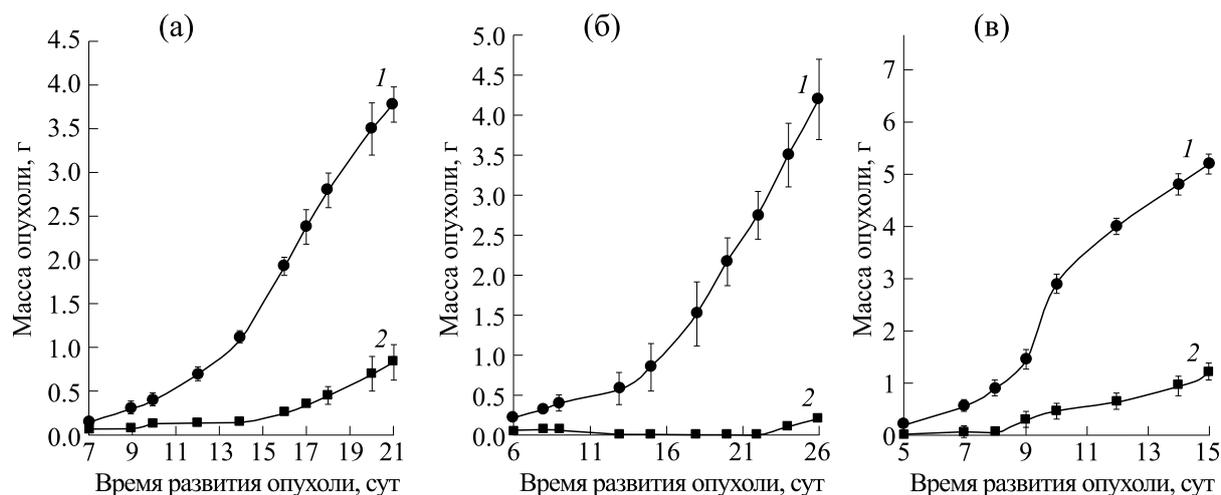


Рис. 1. Противоопухолевая активность аурумакрила на моделях карциномы легких Льюис (а), аденокарциномы Акатол (б), аденокарциномы Са-755 (в): кривая 1 – контроль; кривая 2 – аурумакрил, 20 мг/кг/сутки, внутривнутрино, с первых по пятые сутки после перевивки опухоли.

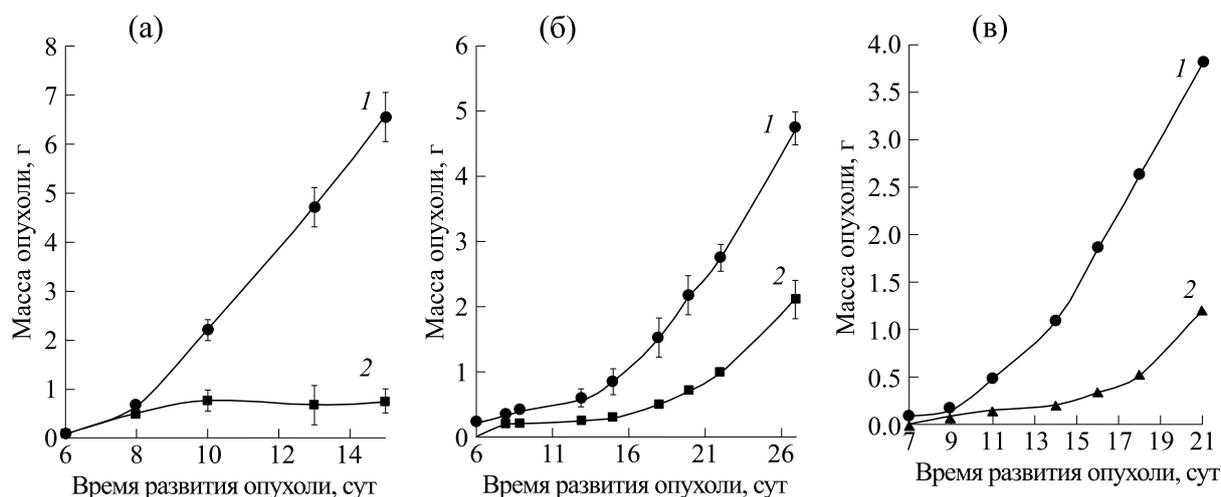


Рис. 2. Противоопухолевая активность аргакрила на моделях карциномы легких Льюис (а), аденокарциномы Акатол (б) и аденокарциномы Са-755 (в): кривая 1 – контроль; кривая 2 – аргакрил, 2 мг/кг/сутки, внутривнутрино, с первых по пятые сутки после перевивки опухоли (Са-755 – 6 мг/кг/сутки, с первых по девятые сутки).

полиакрилатов золота и серебра, вызывающих торможение развития солидных опухолей мышей на 55–90%. При этом, однако, следует отметить несколько более широкий спектр действия аурумакрила, вызывающего ингибирование роста всех трех опухолей (карциномы Льюис, аденокарциномы Акатол, аденокарциномы Са-755) на 80–90% по сравнению с контролем, в то время как аргакрил проявляет эффективность на уровне 70–90% в отношении двух опухолей (карцинома Льюис, аденокарцинома Са-755).

В дополнение к приведенным данным отметим, что препараты обладают некоторым антитагастатическим действием. Так, применение аурумакрила и аргакрила приводит к торможению об-

разования колоний опухолевых клеток в легких на 50% и 26% соответственно по сравнению с контролем при оценке эффекта на 23-и сутки развития карцинома легких Льюис [1].

Весьма существенным представляется также тот факт, что аурумакрил, как показало специальное сравнительное исследование, проведенное на моделях солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис и аденокарцинома Акатол), проявляет противоопухолевую активность, сопоставимую с эффектом цитостатиков различного механизма действия (цисплатина, циклофосфана, 5-фторурацила, доксорубина) [34].

**Таблица 2.** Значения показателя  $IC_{50}$  аурумакрила и аргакрила для ряда опухолевых клеток человека, культивируемых *in vitro*

Культура клеток	Аурумакрил	Аргакрил
	$IC_{50}$ , мкг/мл	
Рак молочной железы MCF-7	100 (8.0)	25 (2.0)
Рак легкого A549	50 (4.0)	80 (6.4)
Меланома Mel Me	62 (4.9)	180 (14.4)
Рак толстой кишки HCT116	65 (5.2)	180 (14.4)

Примечание. Курсивом в скобках указаны значения концентраций  $IC_{50}$  для препаратов аурумакрил и аргакрил в пересчете на содержание золота и серебра соответственно.

### ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПОЛИАКРИЛАТОВ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА *in vitro*

Аурумакрил и аргакрил, как показали эксперименты с использованием стандартного МТТ-теста для оценки гибели клеток, проявляют значительную цитотоксическую активность в отношении ряда клеточных культур опухолей человека различного генеза – рака легкого A549, рака толстой кишки HCT116, меланомы Mel Me, рецептор-положительной карциномы молочной железы MCF-7 (табл. 2) [35].

Наибольшей чувствительностью к препаратам обладают опухолевые клетки карциномы молочной железы MCF-7 [36, 37].

Влияние аргакрила и аурумакрила на выживаемость клеток MCF-7 в зависимости от концентрации препаратов характеризуют данные, представленные на рис. 3.

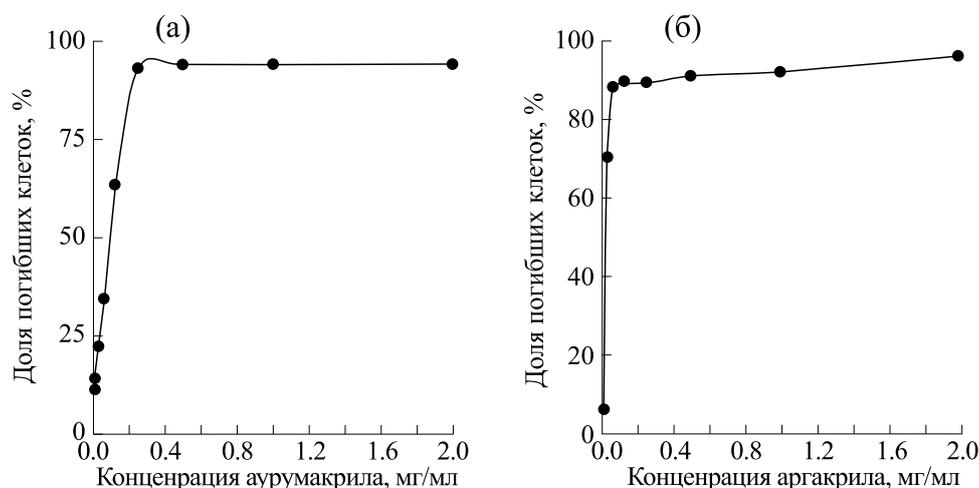
Как видно из представленных данных, оба изученных препарата – аргакрил и аурумакрил – обладают дозозависимым цитотоксическим дей-

ствием на опухолевые клетки, вызывая их гибель, выраженность которой зависит от концентрации препарата и природы металла, содержащегося в полимере.

Аргакрил и аурумакрил вызывают практически полную гибель опухолевых клеток (94–96%) при воздействии в максимальной концентрации 2 мг/мл (рис. 3).

Учитывая, что аурумакрил и аргакрил являются полимерами на основе полиакриловой кислоты с массовым содержанием металлов в количестве 8%, а противоопухолевый эффект этих соединений связывают в основном с действием образующихся наночастиц благородных металлов, представляется уместным характеризовать цитотоксическую активность этих препаратов соответствующими показателями в пересчете на содержание золота и серебра соответственно [38].

Значения показателя цитотоксичности  $IC_{50}$  (концентрации вещества, вызывающей гибель 50% опухолевых клеток) составляют 8 мкг/мл и 2 мкг/мл для аурумакрила и аргакрила (в пересче-



**Рис. 3.** Изменение доли погибших клеток MCF-7 в зависимости от концентрации препаратов аурумакрила (а) и аргакрила (б).

**Таблица 3.** Значения показателя  $IC_{50}$  аурумакрила, аргакрила (в пересчете на содержание металла), цисплатины и доксорубицина в отношении чувствительных (MCF-7) и резистентных (MCF-7/CP, MCF-7/ADR) клеток культуры рака молочной железы человека

Препарат	Культура клеток		
	MCF-7	MCF-7/CP	MCF-7/ADR
	$IC_{50}$ , мкг/мл		
Аурумакрил	10.0	9.6	6.0
Аргакрил	4.0	3.2	3.2
Доксорубицин	0.12	5.0	5.0
Цисплатина	2.0	20.0	7.0

те на содержание золота и серебра соответственно).

Таким образом, очевидно, что оба изученных препарата обладают выраженной способностью оказывать летальное действие на клетки опухолей человека, причем цитотоксический эффект аргакрила в четыре раза превосходит активность аурумакрила.

Как было отмечено ранее, принципиальные отличия в химической структуре золото- и серебросодержащих полимеров на основе полиакриловой кислоты от других широко исследуемых металло-комплексов дают основания полагать, что мишени и механизмы реализации противоопухолевого эффекта аурумакрила и аргакрила, возможно, иные, чем у ряда известных, клинически апробированных лекарственных средств [7].

В этой связи особый интерес представляет оценка наличия перекрестной резистентности между металлополиакрилатами (аурумакрил и аргакрил) и широко применяемыми в клинической практике противоопухолевыми препаратами, такими, в частности, как цисплатин и доксорубицин.

С этой целью нами было проведено изучение цитотоксической активности металлополиакрилатов, содержащих золото (аурумакрил) и серебро (аргакрил), на чувствительном (MCF-7) и резистентных к цисплатину (MCF-7/CP) и доксорубицину (MCF-7/ADR) вариантах культуры клеток рака молочной железы человека MCF-7 с параллельной оценкой цитотоксичности для этих линий клеток препаратов цисплатина и доксорубицина [39].

Рассматривая действие аурумакрила и аргакрила, необходимо отметить как принципиально важный результат, полученный в данном исследовании, сохранение практически одинаковой цитотоксической активности полиакрилатов в отношении чувствительных и резистентных к действию цисплатина и доксорубицина клеток.

Сопоставление активности препаратов в соответствии со значениями критерия оценки цито-

токсического эффекта  $IC_{50}$  в отношении изученных моделей чувствительных и резистентных опухолевых клеток позволяет сделать следующие выводы (табл. 3).

Цитотоксичность аурумакрила в отношении чувствительной (MCF-7) и резистентной к цисплатину (MCF-7/CP) линий клеток сохраняется практически на одном уровне –  $IC_{50}$  составляет 10.0 и 9.6 мкг/мл соответственно, увеличиваясь по отношению к клеткам, резистентным к доксорубицину (MCF-7/ADR), для которых  $IC_{50}$  равен 6 мкг/мл.

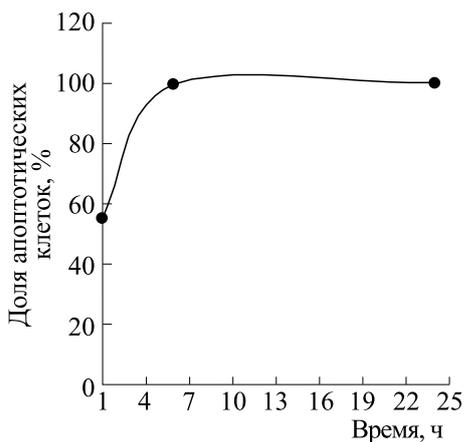
Цитотоксичность аргакрила для всех трех линий клеток, как чувствительных, так и резистентных к цисплатину и доксорубицину, находится примерно на одном уровне –  $IC_{50}$  имеет значения, равные 4.0 и 3.2 мкг/мл соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что резистентные к цисплатину и доксорубицину клетки рака молочной железы человека сохраняют в полной мере чувствительность к цитотоксическому действию полиакрилатов – аурумакрила и, особенно, аргакрила (табл. 3).

Иными словами, в результате проведенных исследований обнаружено отсутствие перекрестной резистентности у препаратов полиакрилатов (аурумакрил и аргакрил) с цисплатином и с доксорубицином на модели культуры клеток рака молочной железы человека MCF-7.

Обнаруженное в проведенном исследовании сохранение чувствительности к цитотоксическому действию полиакрилатов благородных металлов у клеток, обладающих резистентностью к цисплатину и доксорубицину, может рассматриваться в качестве свидетельства, подтверждающего предположение о наличии определенных особенностей в механизме противоопухолевого эффекта этих соединений.

**Механизм действия полиакрилатов золота и серебра.** Исследование механизма действия полиакрилатов включает такие аспекты, как изучение



**Рис. 4.** Изменение доли апоптотических клеток среди общего числа погибших клеток линии MCF-7 в зависимости от длительности воздействия аурумакрила (500 мкг/мл). По оси абсцисс – время инкубирования клеток с аурумакрилом, ч; по оси ординат – доля апоптотических клеток, %.

механизма гибели клеток и влияние соединений на структуру ДНК опухолевых клеток.

**Механизм гибели опухолевых клеток.** Соединения, содержащие золото и серебро, подобно другим противоопухолевым препаратам, способны вызывать как некротическую, так и апоптотическую гибель клеток.

Задача проведенных нами исследований состояла в оценке роли апоптоза в индуцируемом аурумакрилом и аргакрилом процессе гибели опухолевых клеток.

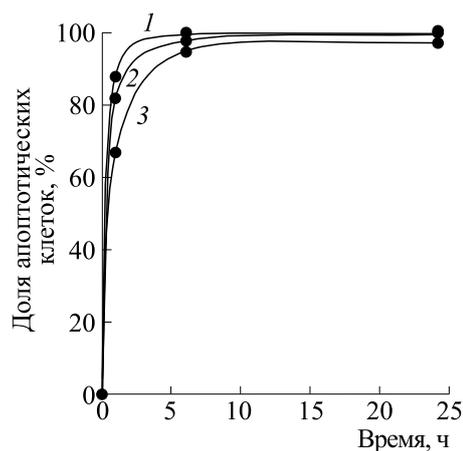
Оценка доли клеток на ранней стадии апоптоза проведена с использованием коммерческого набора Vybrant Apoptosis Assay Kit № 4 с флуоресцентными красителями YO-PRO-1 и йодистым пропидием (Invitrogen, США) [40].

Проведенное исследование позволило установить, что апоптоз является доминирующим механизмом в индуцируемой аурумакрилом и аргакрилом гибели опухолевых клеток (рис. 4 и 5).

#### ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОПОЛИАКРИЛАТОВ НА СТРУКТУРУ ДНК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Одной из ключевых внутриклеточных мишеней, воздействие на которую может приводить к гибели опухолевых клеток, является ДНК, что подтверждает многолетний клинический опыт использования алкилирующих противоопухолевых препаратов, до сих пор входящих в арсенал основных лекарственных средств, применяемых для лечения разнообразных опухолей [7].

Известно, что в результате структурных повреждений ДНК могут возникать одно- и двунитевые разрывы ДНК, а также ДНК-сшивки, кото-



**Рис. 5.** Изменение доли апоптотических клеток среди общего числа погибших клеток линии MCF-7 в зависимости от длительности воздействия аргакрила в различных концентрациях: кривая 1 – 500 мкг/мл, кривая 2 – 250 мкг/мл, кривая 3 – 100 мкг/мл. По оси абсцисс – время инкубирования клеток с аргакрилом, ч; по оси ординат – доля апоптотических клеток, %.

рые в случае отсутствия или дефектности репарации этих повреждений ведут к гибели клетки.

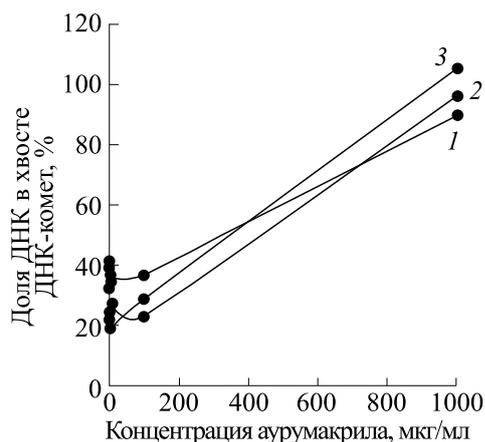
Предпринятое нами исследование было направлено на изучение способности аурумакрила и аргакрила индуцировать одностебельные и двунитевые разрывы ДНК и образование ДНК-сшивок (в том числе сшивок «ДНК–белок») в опухолевых клетках (культура клеток карциномы молочной железы человека MCF-7).

Анализ одностебельных разрывов ДНК, индуцированных аурумакрилом и аргакрилом, проведен с использованием метода электрофореза единичных клеток в щелочных условиях (метод ДНК-комет).

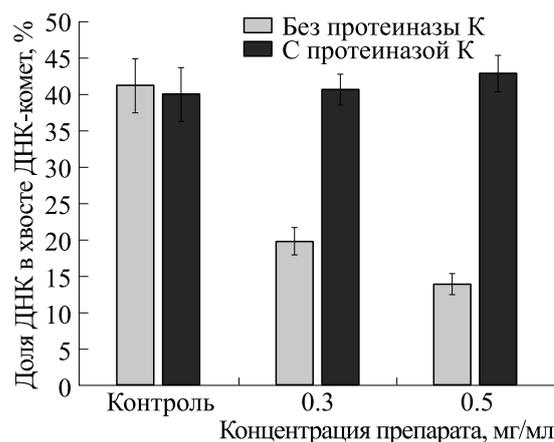
Для выяснения способности аурумакрила и аргакрила индуцировать двунитевые разрывы ДНК применен иммуноцитохимический метод определения в клетках фокусов фосфорилированного гистона H2AX ( $\gamma$ H2AX), детектирующего двунитевой разрыв ДНК.

Оценка способности препаратов индуцировать сшивки в молекуле ДНК опухолевых клеток линии MCF-7 проведена с использованием модифицированного метода ДНК-комет в щелочных условиях. При этом для дифференциации природы сшивок «ДНК–ДНК» и «ДНК–белок» определялась доля ДНК в хвосте ДНК-комет в присутствии протеиназы К, которая, избирательно взаимодействуя с белком, позволяет регистрировать сшивки типа «ДНК–белок».

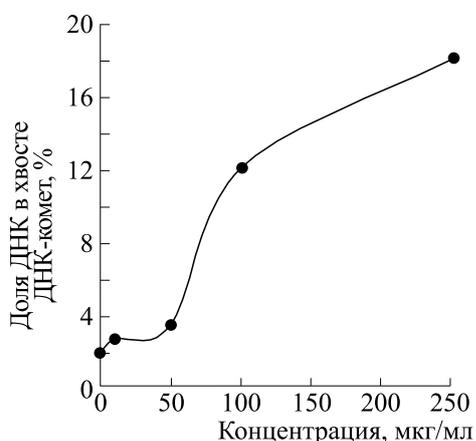
Проведенное исследование позволило выявить определенные различия в механизме влияния препаратов, содержащих золото и серебро, на структуру ДНК опухолевых клеток [41, 42].



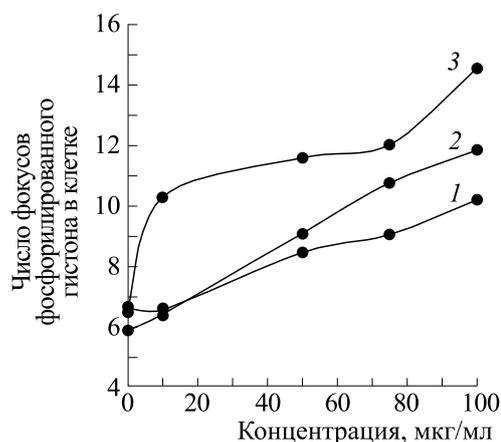
**Рис. 6.** Влияние аурумакрила на образование односторонних разрывов ДНК в клетках МСF-7. Изменение доли ДНК в хвосте ДНК-комет в зависимости от концентрации аурумакрила при различных сроках инкубации (кривая 1 – 1 ч, кривая 2 – 6 ч, кривая 3 – 24 ч).



**Рис. 7.** Индукция аурумакрилом сшивок «ДНК–белок» в молекуле ДНК опухолевых клеток линии МСF-7. Изменение доли ДНК в хвосте ДНК-комет в зависимости от концентрации аурумакрила без воздействия протеиназы К и в ее присутствии.



**Рис. 8.** Влияние аргакрилла на образование односторонних разрывов ДНК в опухолевых клетках линии МСF-7. Изменение доли ДНК в хвосте ДНК-комет в зависимости от концентрации аргакрилла при инкубации клеток с препаратом в течение 24 ч.



**Рис. 9.** Влияние аргакрилла на образование двусторонних разрывов ДНК в клетках МСF-7. Изменение числа фокусов фосфорилированного гистона H2AX в зависимости от концентрации аргакрилла при инкубации клеток в течение 1 ч (кривая 1), 6 ч (кривая 2) и 24 ч (кривая 3).

Механизм действия аурумакрила реализуется через образование односторонних разрывов ДНК (рис. 6), трансформирующихся в сшивки типа «ДНК–белок» (рис. 7).

Механизм действия аргакрилла связан с индукцией односторонних и двусторонних разрывов ДНК, число которых в два раза превосходит контрольный (спонтанный) уровень этих показателей, при отсутствии образования под влиянием препарата сшивок в молекуле ДНК (рис. 8 и 9).

Анализ данных, характеризующих влияние полиакрилатов золота и серебра на структуру ДНК опухолевых клеток (линия МСF-7), позволяет, как нам представляется, предложить следующую трактовку полученных результатов:

– механизм действия аурумакрила реализуется через образование односторонних разрывов ДНК, трансформирующихся в сшивки типа «ДНК–белок», что, возможно, объясняет снижение спонтанного уровня двусторонних разрывов ДНК в клетках под влиянием препарата;

– механизм действия аргакрилла связан с индукцией односторонних и двусторонних разрывов ДНК, число которых в два раза превосходит контрольный (спонтанный) уровень этих показателей, при отсутствии образования под влиянием препарата сшивок в молекуле ДНК.

Эти результаты указывают на возможные различия в механизме цитотоксического действия аурумакрилла и аргакрилла, которые, вероятно,

определяются природой металлов, содержащихся в исследуемых полиакрилатах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о существенной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активности большого числа разнообразных золото- и серебросодержащих соединений. Эти данные получены на большом числе различных экспериментальных моделей *in vitro* и *in vivo*, стандартных для современной экспериментальной противоопухолевой химиотерапии.

Исследованные соединения различаются по химическому строению, но общим для всех этих веществ является наличие в их молекулах ионов золота или серебра, что дало основание многим исследователям полагать, что цитотоксическое действие этих соединений во многом обусловлено наличием этого иона. В то же время важное значение для реализации цитотоксической и противоопухолевой активности этих соединений имеет характер лигандов, образующих с этими ионами комплексные соединения.

Среди золото- и серебросодержащих соединений, исследованных к настоящему времени в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, следует особо выделить комплексы этих металлов с полимерами. Единственными представителями этой группы соединений пока являются золото- и серебросодержащие полиакрилаты – препараты с условными названиями аурумакрил и аргакрил.

В отличие от других изученных соединений, содержащих эти благородные металлы и представляющих собой «малые» молекулы («минимоллекулы»), полиакрилаты золота и серебра являются «макромолекулами», то есть существенно отличаются по химической структуре. Принципиальные различия в химической структуре дают основания полагать, что, возможно, аурумакрил и аргакрил имеют иные мишени и механизмы реализации противоопухолевого действия по сравнению с другими золото- серебросодержащими соединениями.

Проведенные нами доклинические исследования, выполненные на различных опухолевых моделях, показывают, что оба препарата обладают значительной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активностью.

Вместе с тем следует отметить, что обнаружены различия в чувствительности к аурумакрилу и аргакрилу клеток опухолей животных *in vivo* и клеток опухолей человека *in vitro*, а также отличия в механизме действия препаратов, которые, веро-

ятно, определяются природой металлов, содержащихся в исследуемых полиакрилатах.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего доклинического изучения полиакрилатов, содержащих как золото, так и серебро, в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментальные работы, проводимые с привлечением лабораторных животных, выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, которые регламентированы специальными правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и научных целей (“European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS, 123)”, Strasbourg, 1986), а также биоэтическими нормативами, приводимыми в руководствах “Guide for care and use of laboratory animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press)”, “Anti-cancer Drug Development Guide. Preclinical screening, clinical trials, and approval”, Second ed. (Edt. by V.A. Teicher and P.A. Andrews) // Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004, p.450, и согласованными с Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (правила № 51 СП 2.2.1.3218-14 от 29.08.2014).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Островская Л. А. и Корман Д. Б. *Золото и серебро в экспериментальной терапии опухолей* («Практическая медицина», М., 2023).
2. Berners-Price J. and Filipovska A. Gold compounds as therapeutic agents for human diseases. *Metallomics*, **3**, 863–873 (2011). DOI: 10.1039/c1mt00062d
3. Abdalbari F. Y. and Telleria C. M. The gold complex auranofin: New perspectives for cancer therapy. *Discov. Oncol.*, **12**, 42 (2021). DOI: 10.1007/s12672-021-00439-0
4. Massai L., Grguric-Sipka S., Liu W., Bertrand B., and Pratesi A. Editorial: The golden future in medicinal chemistry: perspectives and resources from old and new gold-based drug candidates. *Front. Chem.*, **9**, 665244 (2021). DOI: 10.3389/fchem.2021.66244
5. Diaz R. S., Shytaj I. L., Giron L. B., Obermaier B., Della Libera E. Jr., Galinskas J., Dias D., Hunter J., Janini M., Gosuen G., Ferreira P. A., Sucupira M. C., Maricato J., Fackler O., Lusic M., and Savarino A. SPARC Working Group. Potential impact of the anti-rheumatic agent auranofin on proviral HIV-1 DNA in individuals under intensified antiretroviral therapy: Re-

- sults from a randomised clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **54** (5), 592–600 (2019). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.001
6. Корман Д. Б. *Основы противоопухолевой химиотерапии* («Практическая медицина», М., 2006).
  7. Корман Д. Б. *Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов* («Практическая медицина», М., 2014).
  8. De Almeida A. M., de Oliveira B. A., de Castro P. P., de Mendonça C. C., Furtado R. A., Nicolella H. D., da Silva V. L., Diniz C. G., Tavares D. C., Silva H., and de Almeida M. V. Lipophilic gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazol-2-thione or 1,3-thiazolidine-2-thione moieties: synthesis and their cytotoxic and antimicrobial activities. *Biometals*, **30** (6), 841–857 (2017). DOI: 10.1007/s10534-017-0046-6
  9. Zhang J., Li Y., Fang E., Wei W., Wang Y., Jin J., Yang F., and Chen J. Organometallic gold (I) and gold (III) complexes for lung cancer treatment. *Front. Pharmacol.*, **13**, 979951 (2022). DOI: 10.3389/fphar.2022.979951
  10. Корман Д. Б., Островская Л. А. и Кузьмин В. А. Индукция оксидативного стресса в опухолевых клетках—новый подход к лекарственному лечению злокачественных опухолей. *Биофизика*, **64** (3), 552–561 (2019). DOI: 10.1134/s0006350919030102
  11. Quintana M., Rodriguez-Rius A., Vellé A., Vives S., Sanz Miguel P. J., and Triola G. Dinuclear silver and gold bisNHC complexes as drug candidates for cancer therapy. *Bioorg. Med. Chem.* **67**, 116814 (2022). DOI: 10.1016/j.bmc.2022.116814
  12. Zhang X., Frezza M., Milacic V., Ronconi L., Fan Y., Bi C., and Dou Q. P. Inhibition of tumor proteasome activity by gold-dithiocarbamate complexes via both redox-dependent and -independent processes. *J. Cell. Biochem.*, **109** (1), 162–172 (2010). DOI: 10.1002/jcb.22394
  13. Li H., Hu J., Wu S., Wang L., Cao X., Zhang X., Dai B., Cao M., Shao R., Zhang R., Majidi M., Ji L., Heymach J. V., Wang M., Pan S., Minna J., Mehran R. J., Swisher S. G., Roth J. A., and Fang B. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget*, **7** (3), 3548–3558 (2016). DOI: 10.18632/oncotarget.6516
  14. Chen X., Yang Q., Chen J., Zhang P., Huang Q., Zhang X., Yang L., Xu D., Zhao C., Wang X., and Liu J. Inhibition of proteasomal deubiquitinase by silver complex induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *Cell Physiol. Biochem.* **49** (2), 780–797 (2018). DOI: 10.1159/000493041
  15. Foldbjerg R., Dang D. A., and Autrup H. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line A549. *Arch. Toxicol.*, **85** (7), 743–750 (2011). DOI: 10.1007/s00204-010-0545-5
  16. Medvetz D. A., Hindi K. M., Panzner M. J., Ditto A. J., Yun Y. H., and Youngs W. J. Anticancer activity of Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-dichloro-1H-imidazole. *Metal-Based Drugs*, 2008 (1), Article ID 384010 (2008). DOI: 10.1155/2008/384010
  17. Radko L., Stypula-Treba S. S., Posyniak A., Zyro D. and Ochocki J. Silver(I) complexes of the pharmaceutical agents metronidazole and 4-hydroxymethylpyridine: comparison of cytotoxic profile for potential clinical application. *Molecules*, **24** (10), 1949 (2019). DOI: 10.3390/molecules24101949
  18. Miura N. and Shinohara Y. Cytotoxic effect and apoptosis induction by silver nanoparticles in HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **390** (3), 733–737 (2009). DOI: 10.106/j.bbrc.2009.10.039
  19. Žyro D., Śliwińska A., Szymczak-Pajor I., Stręk M., and Ochocki J. Light stability, pro-apoptotic and genotoxic properties of silver (I) complexes of metronidazole and 4-hydroxymethylpyridine against pancreatic cancer cells *in vitro*. *Cancers (Basel)*, **12** (12), 3848 (2020). DOI: 10.3390/cancers12123848
  20. Ferreira E., Munyaneza A., Omondi B., Meijboom R., and Cronjé M. J. The effect of 1:2 Ag(I) thiocyanate complexes in MCF-7 breast cancer cells. *Biometals*, **28** (4), 765–781 (2015). DOI: 10.1007/s10534-015-9865-5
  21. Banti C. N. and Hadjikakou S. K. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(I) compounds. *Metalomics*, **5** (6), 569–596 (2013). DOI: 10.1039/c3mt00046j
  22. Корман Д. Б., Островская Л. А., Блюхтерова Н. В., Рыкова В. А. и Фомина М. М. Цитотоксичность соединений серебра. *Биофизика*, **67** (4), 707–714 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922040093, EDN: ITMGRO
  23. Altay A., Caglar S., and Caglar B. Silver(I) complexes containing diclofenac and niflumic acid induce apoptosis in human-derived cancer cell lines. *Arch. Physiol. Biochem.*, **128** (1), 69–79 (2022). DOI: 10.1080/13813455.2019.1662454
  24. Rendesova M., Vargova Z., Kocher J., Sabolova D., Levoča Š., Kudláčková J., Paulíková H., Hudecová D., Helebrandtová V., Almáši M., Vilková M., Dušek M., and Bobářová D. New silver complexes with bioactive glycine and nicotinamide molecules—Characterization, DNA binding, antimicrobial and anticancer evaluation. *J. Inorg. Biochem.*, **168**, 1–12 (2017). DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.12.003
  25. Human-Engelbrecht Z., Meijboom R., and Cronje M. J. Apoptosis-inducing ability of silver(I) cyanide-phosphines useful for anti-cancer studies. *Cytothechnology*, **69** (4), 591–600 (2017). DOI: 10.1007/s10616-017-0070-y
  26. Chen C., Zhou L., Xie B., Wang Y., Ren L., Chen X., Cen B., Lv H., and Wang H. Novel fast-acting pyrazole/pyridine-functionalized N-heterocyclic carbene silver complexes assembled with nanoparticles show enhanced safety and efficacy as anticancer therapeutics. *Dalton Trans.* **49** (8), 2505–2516 (2020). DOI: 10.1039/c9dt04751d
  27. Островская Л. А., Воронков М. Г., Корман Д. Б., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А., Абзаева К. А. и Жилицкая Л. В. Полиакрилаты благородных металлов как потенциальные противоопухолевые препараты. *Биофизика*, **59** (4), 785–789 (2014).
  28. Ostrovskaya L. A., Korman D. B., Bluhterova N. V., Fomina M. M., Rikova V. A., Abzaeva K. A., Zhilitskaya L. V., and Yarosh N. O. Antitumor Activity of Polyacrylates of Noble Metals in Experiment. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **4** (4), 816–819 (2014).
  29. Островская Л. А., Корман Д. Б., Грехова А. К., Осипов А. Н., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А. и Абзаева К. А. Экспериментальное исследование противоопухолевого эффекта пре-

- парата аурумакрила. Изв. РАН. Сер. хим., **66** (12), 2333–2338 (2017). DOI: 10.1007/s11172-017-2025-z
30. Абзаева К. А., Жилицкая Л. В., Белозерская Г. Г. и Островская Л. А. Влияние природы металла на гемостатическую активность водорастворимых нанокompозитов серебра и золота. Изв. РАН. Сер. хим., **66** (12), 2314–2316 (2017). DOI: 10.1007/s11172-017-2021-3
  31. Воронков М. Г., Абзаева К. А., Жилицкая Л. В., Островская Л. А., Корман Д. Б., Фомина М. М., Блюхтерова Н. В. и Рыкова В. А. *Противоопухолевый препарат, относящийся к группе металлоорганических производных полиакриловой кислоты*. Патент РФ № 2372091 от 2009 г. Бюл. изобретений, **31** (2009).
  32. Островская Л. А., Воронков М. Г., Корман Д. Б., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А., Абзаева К. А. и Жилицкая Л. В. Полиакрилаты благородных металлов как потенциальные противоопухолевые препараты. *Биофизика*, **59** (4), 785–789 (2014).
  33. Островская Л. А., Корман Д. Б., Некрасова Е. И., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А., Хоченкова Ю. А. и Абзаева К. А. Противоопухолевый и цитотоксический эффект полиакрилатов благородных металлов. *Биофизика*, **66** (5), 978–984 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921050161
  34. Островская Л. А., Корман Д. Б., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А. и Абзаева К. А. Сравнительное экспериментальное изучение противоопухолевой активности аурумакрила и цитостатиков различного механизма действия. *Биофизика*, **65** (2), 360–366 (2020). DOI: 10.31857/S0006302920020192
  35. Корман Д. Б., Некрасова Е. И., Островская Л. А., Рябая О. О., Блюхтерова Н. В. и Абзаева К. А. Чувствительность клеток опухолей человека к цитотоксическому действию полиакрилата золота (аурумакрил). *Биофизика*, **64** (6), 1138–1145 (2019). DOI: 10.1134/S0006350919060125
  36. Островская Л. А., Корман Д. Б., Некрасова Е. И., Блюхтерова Н. В., Фомина М. М., Рыкова В. А., Хоченкова Ю. А. и Абзаева К. А. Противоопухолевый и цитотоксический эффект полиакрилатов благородных металлов. *Биофизика*, **66** (5), 978–984 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921050161
  37. Островская Л. А., Корман Д. Б., Некрасова Е. И., Блюхтерова Н. В., Хоченкова Ю. А. и Абзаева К. А. Чувствительность опухолевых и нормальных клеток человека к полиакрилатам благородных металлов. *Биофизика*, **67** (1), 82–87 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922010070
  38. Абзаева К. А., Воронков М. Г., Жилицкая Л. В., Островская Л. А., Фомина М. М., Блюхтерова Н. В., Рыкова В. А. Противоопухолевый эффект полиметаллоакрилатов – гемостатиков нового поколения. *Хим.-фармацевтич. журн.*, **46** (4), 11–15 (2012).
  39. Островская Л. А., Корман Д. Б., Некрасова Е. И., Хоченкова Ю. А., Блюхтерова Н. В. и Абзаева К. А. Полиакрилаты благородных металлов – цитотоксичность в отношении резистентных к цисплатине и доксорубину опухолевых клеток. *Биофизика*, **67** (5), 951–959 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922050118, EDN: JIVQBD.
  40. Чигасова А. К., Островская Л. А. и Корман Д. Б. Механизм цитотоксического действия полиакрилата золота на опухолевые клетки. *Биофизика*, **67** (6), 1185–1191 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922060151, EDN: LKVLQG.
  41. Чигасова А. К., Островская Л. А. и Корман Д. Б. Механизм цитотоксического действия полиакрилата золота на лимфоциты крови человека. *Биофизика*, **67** (6), 1158–1162 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922060126, EDN: LKICKI.
  42. Чигасова А. К., Островская Л. А., Корман Д. Б. и Блюхтерова Н. В. Механизм цитотоксического действия полиакрилатов благородных металлов на опухолевые клетки. *Биофизика*, **68** (6), 1187–1199 (2023). DOI: 10.31857/S0006302923060108, EDN: RORUYD.

## Gold and Silver Compounds as Potential Antitumor Drugs

L.A. Ostrovskaya\*, D.B. Korman\*, E.I. Nekrasova\*, A.K. Chigasova\*, N.V. Bluhterova\*, V.A. Rikova\*, M.M. Fomina\*, Yu.A. Khochenkova\*\*, and K.A. Abzaeva\*\*\*

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

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

\*\*\*V.V. Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Novosibirsk, 630090 Russia

The article presents the generalized results from studies on antitumor activity, cytotoxic effects and mechanisms of action of gold (aurumacryl) and silver (argacryl) polyacrylates in the context of modern ideas about perspectives on the possible use of gold and silver-containing compounds as potential antitumor drugs that showed promising results in experimental studies.

**Keywords:** silver polyacrylates (argacryl), gold polyacrylate (aurumacryl), antitumor activity, cytotoxic effect, transplantable animal tumors, human tumor cell cultures of human tumors