

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА АУРУМАКРИЛ

© 2018 г. Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Ж.П. Бурмий\*, В.А. Кузмин, Н.В. Блюхтерова, М.М. Фомина, В.А. Рыкова, Р.Р. Гулиев, К.А. Абзаева\*\*

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

*\*Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, 142432, Черноголовка Московской области, ул. Академика Осипяна, 6*

*\*\*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1  
E-mail: larros@list.ru*

Поступила в редакцию 14.11.17 г.

После доработки 13.12.17 г.

Проведено изучение распределения противоопухолевого препарата аурумакрила (дозировка – 100 мг/кг, внутривенно) в организме животных – опухоленосителей карциномы легких Льюис. Определение аурумакрила в опухоли и органах (кровь, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей проводили на протяжении 48 ч путем измерения содержания золота в исследуемых тканях с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. 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.

*Ключевые слова: аурумакрил (полиакрилат золота), карцинома легких Льюис мышей, фармакокинетика, метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.*

В последние годы активно развиваются исследования, связанные с изучением противоопухолевых свойств металлоценов, причем особое внимание уделяется структурам, содержащим благородные металлы [1,2].

Интерес к металлоорганическим соединениям, содержащим благородные металлы, в значительной мере обусловлен открытием высокой противоопухолевой активности в ряду комплексных соединений платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и др.), широко применяющихся в современной химиотерапии опухолей [1,3].

Случайное обнаружение в конце 1960-х годов высокой противоопухолевой активности *цис*-дихлордиаминплатины и последующее, в конце 1970-х годов, быстрое внедрение ее в клиническую практику привлекли внимание к возможности создания новых эффективных противоопухолевых препаратов на основе веществ, содержащих переходные металлы с несколькими степенями окисления [4,5].

Принято считать, что основной биологический эффект такого рода соединений обусловлен центральным металлом. Органическая часть молекулы (лиганд), также играющая важную роль в эффекте, обеспечивает стабильность окислительного статуса металла, снижает системную токсичность, улучшает растворимость в воде. В физиологических условиях положительно заряженный металлический центр способен связываться с отрицательно заряженными биомолекулами (ферментами, нуклеотидами) или подвергаться восстановлению. При этом существенное значение придается природе и степени окисления металлического центра, а также типам лигандов (доноры кислорода, азота, серы, хелатирующие соединения и пр.), что в целом обеспечивает координационную геометрию молекулы и ее стереохимию [5].

Развитие этого направления исследований привело к обнаружению противоопухолевой активности металлоорганических соединений, включающих другой металл платиновой группы – золото.

Золотосодержащие соединения рассматриваются как многообещающие потенциальные агенты для лечения злокачественных опухолей. По имеющимся данным, в 2010–2015 гг. было

Сокращения: МС-ИСП – масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, ОБ – относительная биодоступность.

выдано 18 патентов на золотосодержащие соединения с показанной противоопухолевой активностью [6].

Исследование противоопухолевых свойств золотосодержащих соединений проводится в основном среди комплексов, содержащих золото в виде характерных для него форм – одновалентного ( $\text{Au}^{1+}$ ) или трехвалентного ( $\text{Au}^{3+}$ ) ионов, образующихся при окислении металла.

Среди огромного многообразия соединений, содержащих трехвалентное золото, наибольшее внимание в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, привлекают дитиокарбонатные комплексы, при разработке которых предполагается создать препараты, структурно напоминающие *цис*-дихлордиаминоплатину, но обладающие улучшенными свойствами – более высокой селективностью, биодоступностью и меньшей токсичностью [7].

В настоящее время наиболее детально изучена противоопухолевая активность препарата ауранофина (триэтилфосфина золота), содержащего 29% одновалентного золота и уже применяющегося в клинической практике для лечения ревматоидного артрита. Сообщается о проведении клинических испытаний ауранофина в качестве противоопухолевого препарата при лечении хронического лимфолейкоза, эпителиального рака яичников, немелкоклеточного рака легкого [8,9].

Установлена значительная противоопухолевая активность *in vitro* ряда препаратов, содержащих золото в виде комплексных соединений и наноструктур, в отношении клеточных линий опухолей человека, в том числе резистентных к препаратом платины [10–12]. Показана также противоопухолевая активность некоторых препаратов *in vivo* на ряде опухолевых моделей, в том числе на ксенографтах опухолей человека (рак молочной железы, яичников, легкого, лимфомы) [8,13–18].

Различия в спектре противоопухолевой активности, механизме действия соединений, содержащих золото и платину, наряду с отсутствием перекрестной резистентности опухолей по отношению к некоторым из этих препаратов, придают особую актуальность данному направлению исследований.

Нами ранее при исследовании новых для онкологии соединений класса металлополиакрилатов была впервые обнаружена значительная противоопухолевая активность препарата полиакрилата золота (аурумакрил) [19–21].

Аурумакрил эффективно ингибирует *in vivo* развитие солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Са-755), тормозя их рост на 70–

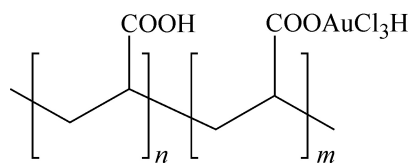


Рис. 1. Структурная формула аурумакрила.

90% по сравнению с контролем, а также вызывает гибель 60% клеток карциномы молочной железы человека линии MCF-7 *in vitro* [22–24].

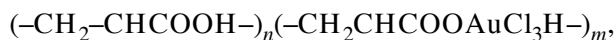
Совокупность полученных данных свидетельствует о перспективности дальнейшего доклинического исследования аурумакрила в качестве потенциального противоопухолевого препарата.

Необходимо отметить, что аурумакрил занимает особое место в ряду золотосодержащих соединений, обладающих противоопухолевыми свойствами, поскольку, в отличие от других соединений, представляющих собой «малые молекулы», является первым и пока единственным золотосодержащим полимером, у которого обнаружена существенная противоопухолевая активность. Использование полиакриловой кислоты в качестве носителя при создании потенциального противоопухолевого препарата обусловлено известными данными о биологической активности этого полимера, относящегося к полианионам [25,26].

Цель работы состояла в изучении распределения препарата аурумакрила в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Препарат.** Аурумакрил представляет собой неполную золотую соль полиакриловой кислоты, содержащей 8,03 мас.% Au, и отвечает общей формуле



где  $n = 1263$ ;  $m = 124$  (рис. 1).

Молекулярная масса аурумакрила – 100–300 кДа. Инфракрасные спектры препарата содержат полосы поглощения карбоксильной и карбоксилатной групп при 1720 и 1570  $\text{cm}^{-1}$  соответственно.

Субстанция аурумакрила – стекловидные пластинки желтого цвета, хорошо растворимые в воде.

Препарат вводили животным однократно на седьмые сутки после перевивки опухоли (масса опухоли 0,2–0,4 г) в дозе 100 мг/кг внутри-

брюшинно в виде водного раствора в объеме 0,2 мл.

**Лабораторные животные.** Эксперименты проведены на линейных мышах BDF<sub>1</sub> – гибридах первого поколения F<sub>1</sub>(C<sub>57</sub>Bl/6 x DBA<sub>2</sub>), самцах с массой тела 18–20 г, разведения питомника РАН «Столбовая» (Московская обл.).

**Опухолевая модель.** В качестве опухолевой тест-системы служила солидная опухоль карцинома легких Льюис, перевиваемая в соответствии со стандартной методикой под кожу правого бока мышей измельченными фрагментами опухолевой ткани, содержащимися в физиологическом растворе хлористого натрия. Размер инокулума составлял 0,3 мл [27].

**Схема эксперимента.** Распределение аурумарила в организме животных определяли путем измерения содержания золота в тканях опухоли и органов (кровь, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей с помощью метода МС-ИСП.

Образцы биологического материала отбирали через 0,5, 1, 3, 4, 24, 48 ч после введения аурумарила на седьмые сутки после перевивки опухоли. Проводили определение массы извлеченных для исследования тканей, а также разделение крови на плазму и сыворотку путем центрифугирования в течение 10 мин при 3000 об/мин.

Аналогичные процедуры осуществляли при исследовании контрольных животных, не получивших препарат.

Образцы биоматериала хранили в специальных промаркированных контейнерах в морозильной камере при температуре –20°C.

**Определение золота в биологических субстратах.** Процедуру определения золота в биологических материалах методом МС-ИСП проводили в соответствии с описанной ранее методикой [28]. Дополнительно для стабилизации высоких концентраций золота в растворе при автоклавном разложении к азотной кислоте добавляли небольшое количество хлористоводородной кислоты. Предварительные эксперименты со стандартными образцами тканей (MODAS-3 Heeing Tissue и MODAS-5 Cod Tissue) показали, что присутствие HCl при автоклавном разложении не ухудшает правильность определения всех аттестованных элементов.

**Реактивы и лабораторная посуда.** В работе использовали деионизованную воду с удельным сопротивлением 18,2 МОм·см и растворы одно- и многоэлементных стандартов (High-Purity Standards, США). При автоклавном разложении образцов использовали концентрированную азотную кислоту (содержание HNO<sub>3</sub> 65%; max.

0,0000005% Hg; GR, ISO) и хлористоводородную кислоту.

Для хранения растворов использовали стеклянные мерные колбы с притертой пробкой по ГОСТ 1770-74 и одноразовые полиэтиленовые пробирки объемом 15 и 50 мл производства «Labcon» (США) и «Deltalab» (Испания). Всю посуду предварительно вымачивали не менее 4–5 суток в 5%-й HNO<sub>3</sub> и перед использованием промывали деионизованной водой.

**Аппаратура.** Автоклавное разложение образцов проводили в системе автоклавного вскрытия (разработка ИПТМ РАН), являющейся продолжением хорошо зарекомендовавшей себя системы МКП-05 НПВФ производства «АНКОН-АТ-2» (Россия). Система позволяет нагревать тефлоновые реакционные камеры объемом 30 см<sup>3</sup> до максимальной температуры 240°C и давления 20 МПа (200 бар). Блок термостата на шесть автоклавов оборудован двумя независимыми термopарами и автоматическим блоком управления, на основе программируемого ПИД-регулятора температуры ТРМ-251 производства ООО НПФ «ОВЕН-К» (Россия). Блок управления позволяет реализовать пятиступенчатую программу нагрева термостата, на каждом шаге которой устанавливается температура, время нагрева и время удержания температуры.

Масс-спектральное определение элементов проводили с использованием квадрупольного масс-спектрометра X-7 (Thermo Scientific, США) при следующих параметрах работы: выходная мощность генератора 1300 Вт; комплект стандартных никелевых конусов; концентрический распылитель PolyCon; кварцевая коническая распылительная камера, охлаждаемая до 3°C; расход плазмообразующего потока аргона – 13 л/мин; расход вспомогательного потока аргона – 0,9 л/мин; расход потока аргона в распылителе – 0,95 л/мин; расход анализируемого образца 0,8 – мл/мин.

**Автоклавное разложение образцов** проводилось партиями из пяти образцов массой от 100–200 мг и одного контрольного образца. Образцы помещали в тефлоновые реакционные камеры автоклавов, добавляли 1 мл HNO<sub>3</sub> и 0,2 мл HCl, камеры закрывали крышками и герметизировали в титановых кожухах автоклавов. Автоклавы помещали в электронагреватель и прогревали при температурах 160°C (1 ч), 180°C (1 ч) и 200°C (0,5 ч). После охлаждения автоклавы открывали, полученный раствор переносили в полиэтиленовые пробирки, добавляли 0,1 мл раствора индия с концентрацией 1 мг/л (внутренний стандарт при МС-ИСП-измерениях) и доводили объем раствора деиони-

Фармакокинетические параметры распределения аурумакрила в организме животных с карциномой легких Льюис (введение препарата внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг)

| Пробы тканей | $C_{max}$ , мкг/г | $T_{max}$ , ч | $C_{min}^*$ , мкг/г | $S$ , мкг/г·ч | Коэффициент ОБ |
|--------------|-------------------|---------------|---------------------|---------------|----------------|
| Плазма крови | 15,6              | 3             | 0,9                 | 88,1          | –              |
| Опухоль      | 13,6              | 4             | 9,2                 | 522,8         | 5,93           |
| Печень       | 14,5              | 24            | 13                  | 602,2         | 6,83           |
| Почки        | 129,0             | 24            | 90                  | 5099          | 57,87          |
| Легкие       | 14,0              | 4             | 3,5                 | 372,6         | 4,23           |
| Селезенка    | 13,1              | 24            | 7,2                 | 452,1         | 5,13           |
| Мозг         | 0,36              | 24            | –                   | 6,8           | 0,08           |

Примечание. \* – Указаны минимальные значения концентрации золота, зарегистрированные через 48 ч после введения аурумакрила.

зованной водой до 10 мл. Растворы из тефлоновых камер, в которых проводили описанные выше процедуры без образца, использовали как контрольные.

**Обработка результатов.** Расчет площадей под фармакокинетическими кривыми ( $S$ ) проводили методом трапеций: каждая последовательная пара точек на графике образует трапецию. Площадь под всем графиком вычисляли путем сложения площадей всех трапеций. Иллюстрации выполнены в программе R с использованием пакета ggplot2 [29].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакокинетические кривые, характеризующие распределение аурумакрила в организме животных с карциномой Льюис, представлены на рис. 2.

Анализ приведенных зависимостей свидетельствует о том, что препарат после внутрибрюшинного внесосудистого введения обнаруживается через 30 мин в кровяном русле, в опухоли и в исследуемых органах (печень, почки, легкие, селезенка) животных, где детектируется на протяжении всего периода наблюдения в течение 48 ч.

Отметим, что концентрация золота в исследовавшихся тканях у контрольных мышей, не получавших аурумакрил, менее 0,006 мкг/г.

Максимальная концентрация золота ( $C_{max}$ ), как видно из представленных данных (рис. 2, таблица), наблюдается в плазме крови через 3 ч после внутрибрюшинного введения аурумакрила (рис. 2а); в опухоли и в легких – через 4 ч (рис. 2б и 2д соответственно); в печени, почках, селезенке и в мозге – через 24 ч после применения препарата (рис. 2в, 2г, 2е и 2ж соответственно).

Значения минимальной концентрации золота ( $C_{min}$ ), регистрируемые спустя 48 ч после

введения препарата, дают представление о длительности пребывания аурумакрила в исследуемых тканях и позволяют качественно сопоставить скорости выведения из них препарата. Как видно, показатель  $C_{min}$  для различных органов и опухоли возрастает в следующей последовательности: плазма крови – легкие – селезенка – опухоль – печень – почки, что свидетельствует об увеличении в указанной последовательности времени нахождения препарата в исследовавшихся тканях (рис. 2, таблица).

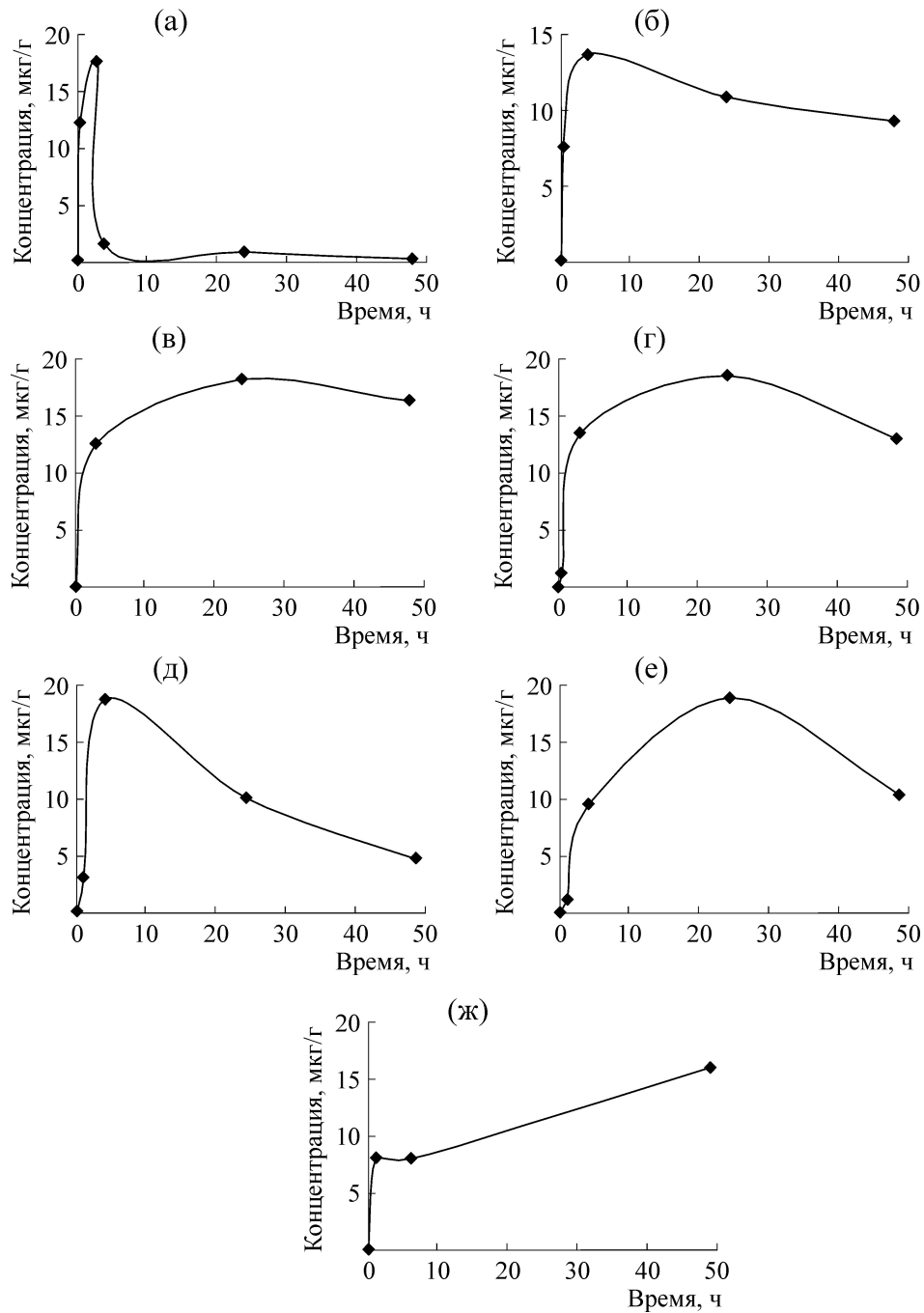
Кумулятивный фармакокинетический показатель – площадь под фармакокинетической кривой ( $S$ ), позволяющий оценить биодоступность тканей различных органов и опухоли для аурумакрила, охарактеризован данными, представленными на рис. 3 и в таблице.

В соответствии со значениями этого интегрального показателя биодоступности органов для аурумакрила возрастание содержания золота в различных тканях происходит в такой последовательности: мозг – плазма крови – легкие – селезенка – опухоль – печень – почки (рис. 3, таблица).

Обращает на себя внимание тот факт, что в ткани мозга аурумакрил обнаруживается в крайне низких концентрациях, на порядок меньших, чем концентрации препарата, регистрируемые в плазме крови (рис. 2 и 3, таблица). Столь низкое содержание золота в тканях мозга свидетельствует об отсутствии у препарата способности преодолевать гемато-энцефалический барьер.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о преимущественном накоплении препарата в почках при относительно равномерном распределении аурумакрила между тканями опухоли, печени, легких и селезенки.

Коэффициент относительной биодоступности ( $ОБ$ ) тканей различных органов и опухоли для аурумакрила, определяемый как соотноше-



**Рис. 2.** Кинетика изменения содержания золота в плазме крови (а), опухоли (б), печени (в), почках (г), легких (д), селезенке (е) и мозге (ж) мышей с карциномой легких Льюис после однократного введения аурумакрила в дозе 100 мг/кг, внутривенно.

ние между показателями площадей под кривыми для исследуемого органа или опухоли ( $S_o$ ) и крови ( $S_k$ ):  $OB = S_o/S_k$ , также свидетельствует о преимущественном накоплении аурумакрила в почках.

Величина коэффициента  $OB$  для почек на порядок выше, чем для всех других исследо-

ванных органов (печень, легкие, селезенка) и для опухоли (рис. 2, таблица).

Обнаруженная высокая биодоступность почек к аурумакрилу указывает на определенную тропность препарата к тканям почек и позволяет предположить, что почки, возможно, являются потенциальной мишенью как для про-

тивоопухолевого, так и для токсического действия препарата.

При этом представляется уместным отметить, что нефротоксичность является одним из основных нежелательных токсических побочных действий противоопухолевых препаратов платиновой группы, лимитирующих их применение [1].

Известно также, что избирательное накопление в почках, обнаруженное при исследовании фармакокинетики нитруллина, химиотерапевтического агента, относящегося к группе нитрозоалкилмочевин, нашло впоследствии свое отражение в проявлении его нефротоксичности, выявленной при клиническом изучении препарата [30].

Вместе с тем необходимо упомянуть о том, что другой препарат класса нитрозоалкилмочевин – нитрозометилмочевина, являющаяся одним из наиболее эффективных средств в химиотерапии опухолей легких, в свое время при экспериментальном изучении ее фармакокинетики проявила высокую тропность к тканям легких [30].

При рассмотрении данных, характеризующих биодоступность аурумакрила для опухоли, следует отметить, что препарат после внутривенного введения обнаруживается в подкожно развивающейся опухоли практически одновременно с поступлением вещества в кровь, регистрируется в максимальной концентрации через три часа и сохраняется в тканях опухоли в концентрации, близкой к максимальной, на протяжении всего периода наблюдения, в течение 48 ч (рис. 1, таблица).

Как уже упоминалось ранее, показатель относительной биодоступности опухоли к аурумакрилу находится примерно на том же уровне, что и для других исследовавшихся органов (за исключением почек с наиболее высоким индексом *ОБ* и мозга, имеющего самый низкий коэффициент *ОБ*). Однако численно коэффициент *ОБ* для опухоли, равный 5,93, несколько превышает значения *ОБ*, установленные для селезенки (5,13) и легких (4,23), но уступает величине *ОБ*, регистрируемой для печени (6,83) (рис. 2, таблица).

Установленная величина коэффициента *ОБ* опухоли для аурумакрила соответствует известным значениям этого показателя для ряда других противоопухолевых препаратов, которые изменяются в пределах от 1,6 до 10,5 [30].

Таким образом, проведенное изучение распределения потенциального противоопухолевого препарата аурумакрил в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) позволило установить, что аурумакрил после

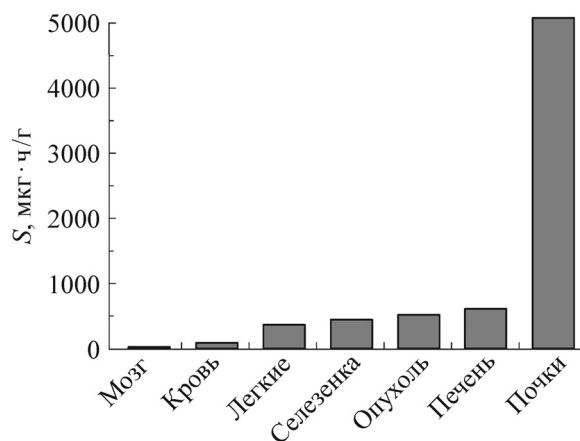


Рис. 3. Площади под фармакокинетическими кривыми (S), характеризующие биодоступность опухоли и органов животных с карциномой легких Льюис для аурумакрила.

внутрибрюшинного введения поступает в кровяное русло, исследуемые органы (печень, почки, легкие, селезенка) и опухоль, где обнаруживается на протяжении всего периода наблюдения (в течение 48 ч).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование фармакокинетики новых лекарственных средств является обязательным этапом их изучения, имеющим важное значение для разработки оптимальных схем и режимов применения препаратов, а также для понимания механизмов их действия.

Фармакокинетика золотосодержащих соединений, обладающих противоопухолевой активностью, до сего времени практически не изучалась.

Исключение составляет ауранофин, фармакокинетика которого определялась при изучении этого соединения в качестве антиревматоидного препарата, оказывающего противовоспалительное действие. Показано, что ауранофин, применявшийся внутрь в суточной дозе 6 мг, абсорбируется из желудочно-кишечного тракта на 25%. При этом 60% препарата связывается с белками плазмы крови. Ауранофин подвергается быстрому метаболизму в печени и в неизменном виде практически не определяется в крови. Равновесная концентрация препарата в крови составляет 68 мкг/мл и достигается через три месяца после начала лечения. Время полувыведения ( $t_{1/2}$ ) препарата из крови составляет 21–31 сутки, из тканей органов – 42–128 суток. Большая часть ауранофина (около 60%) выводится через почки с мочой, оставшаяся часть – с желчью.

Фармакокинетика ауранофина у человека изучалась также во время проведения первой фазы клинических испытаний препарата в качестве противопаразитарного средства. В исследование были включены 15 здоровых волонтеров, которые получали препарат перорально по 6 мг в сутки в течение семи суток. Содержание препарата в плазме крови и в фекалиях определяли по детектированию золота методом МС-ИСП, аналогичным использованному в проведенном нами исследовании. Средняя максимальная концентрация золота ( $C_{max}$ ) в крови на седьмые сутки составила 0,312 мг/мл, время полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – 35 суток. В фекалиях после первого дня приема золото не детектировалось, на седьмые сутки средняя концентрация золота составила 8,8 мг/г, из чего рассчитано, что за семь суток с фекалиями выделилось ~64% принятой дозы препарата [31].

Проведенное нами исследование фармакокинетики аурумакрила (содержащего трехвалентное золото полиакрилата) позволило установить, что аурумакрил всасывается из брюшной полости и попадает в кровяное русло. В исследовавшихся органах (печень, почки, легкие, селезенка) и в опухоли золото детектируется через 30 мин после внутривенного введения и продолжает определяться в течение 48 ч.

Анализ полученных нами данных показывает, что обнаружено примерно равномерное распределение золота между тканями опухоли, печени, селезенки и легких. Можно отметить, что элиминация золота из легких происходит быстрее, чем из опухоли и других органов. Обращает на себя внимание существенно большее накопление золота в ткани почек, что можно интерпретировать как указание на выделение препарата из организма преимущественно с мочой. Очень низкое содержание золота в ткани мозга указывает, очевидно, на невозможность проникновения полимерного препарата через гематоэнцефалический барьер.

Важное значение для понимания механизмов действия лекарственных средств имеет исследование их метаболизма в организме, выявление активных метаболитов и путей их взаимодействия с биомолекулами. Известно, что полиакрилат золота, будучи эффективным гемостатиком, обладает высокой специфичностью взаимодействия с молекулой альбумина, образуя при этом интерполимерный комплекс [32]. Можно полагать, что и в организме животных-опухоленосителей аурумакрил после поступления в кровяное русло связывается с альбуминами сыворотки крови и в виде комплекса с альбумином попадает в ткани, где происходит

дальнейшее взаимодействие этого комплекса с внутриклеточными макромолекулами. Очевидно, что процессы биодegradации и метаболизма аурумакрила должны быть предметом специальных исследований.

В связи с полученными нами результатами представляется уместным отметить, что при токсикологическом исследовании дитиокарбонатных комплексов, содержащих трехвалентное золото, не обнаружено избирательного накопления металла в каких-либо из изученных тканей и заметного поражения каких-либо органов, в том числе почек [5].

Представленные в настоящей работе данные о распределении золота в организме животных опухоленосителей после введения аурумакрила очевидно целесообразно учитывать при специальном углубленном предклиническом токсикологическом изучении препарата.

Рассматривая возможные механизмы противоопухолевого действия золотосодержащих агентов, отметим, что характерные химические свойства этих соединений, обусловленные наличием атома золота, определяют их особый фармакологический профиль и механизм действия.

Полученные к настоящему времени экспериментальные результаты позволяют полагать, что механизм действия золотосодержащих препаратов иной, чем у большинства известных противоопухолевых агентов, в том числе и у производных цисплатины. Согласно имеющимся данным, ДНК не является главной и эксклюзивной мишенью для цитотоксического действия этих соединений в отличие от препаратов платины [12–14].

В качестве наиболее вероятных мишеней для противоопухолевого действия препаратов золота указывается ряд клеточных белков, способных играть определенную роль при опухолевом росте [11].

Как показано в ряде исследований, одной из мишеней для золотосодержащих соединений, является система «тиоредоксин – тиоредоксин редуктаза», регулирующая уровень активных форм кислорода в цитозоле и митохондриях. Вызываемое применением золотосодержащих соединений ингибирование митохондриальной тиоредоксин редуктазы ведет к повышению в митохондриях уровня митохондриальных активных форм кислорода, нарушению проницаемости митохондриальных мембран, выходу в цитозоль цитохрома *c* и индуцирующего апоптоз фактора, что приводит к апоптотической гибели клеток по митохондриальному пути. Селективное ингибирование активности тиоредоксин редуктазы обусловлено высокой аффинно-

стью золота к селену, входящему в активный центр этого фермента, с образованием Au–Se-связей [15,18,33,34].

Исходя из такого рода представлений, можно рассматривать золотосодержащие соединения в качестве новой для онкологии группы потенциальных противоопухолевых препаратов, обладающих прооксидантным действием.

Наряду с этим необходимо отметить, что в ряде экспериментов зарегистрированы и другие возможные механизмы противоопухолевого действия этих соединений, среди которых упоминаются такие, как ингибирование протеасомы 26S, влияние на белки, участвующие в апоптозе, интеркаляция ДНК, влияние на опосредованное топоизомеразой I раскручивание нити ДНК, антиангиогенный эффект [10,11,13,35–39].

Вышеизложенные соображения позволяют отнести золотосодержащие соединения к потенциальным противоопухолевым агентам с мультитаргетным механизмом действия, подлежащим специальному целенаправленному исследованию [40,41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение распределения препарата аурумакрил в организме животных-опухоленосителей после внутривентриального введения в дозе 100 мг/кг на седьмые сутки развития карциномы легких Льюис.

Определение аурумакрила в опухоли и органах (кровь, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей проводилось на протяжении 48 ч путем измерения содержания золота в исследуемых тканях с помощью метода МС-ИСП.

Установлено, что препарат после внутривентриального внесосудистого введения обнаруживается через 30 мин в кровяном русле, в опухоли и в исследуемых органах (печень, почки, легкие, селезенка) животных, где детектируется на протяжении всего периода наблюдения в течение 48 ч.

Максимальная концентрация золота наблюдается в плазме крови через три часа, в опухоли и в легких – через четыре часа, в печени, почках, селезенке и мозге – через 24 ч после применения препарата.

Показано, что площадь под фармакокинетической кривой, характеризующая биодоступность тканей различных органов и опухоли для аурумакрила, возрастает в последовательности: мозг – плазма крови – легкие – селезенка – опухоль – печень – почки.

Показатель относительной биодоступности опухоли к аурумакрилу находится примерно на том же уровне, что и для других исследованных

органов (за исключением почек с наиболее высоким индексом ОБ и мозга, имеющего самый низкий коэффициент ОБ). Однако численно коэффициент ОБ для опухоли несколько превышает значения ОБ, установленные для селезенки и легких, но немного уступает величине ОБ, регистрируемой для печени.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном накоплении препарата в почках при крайне низком содержании золота в мозге и относительно равномерном распределении аурумакрила между тканями опухоли, печени, легких и селезенки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», проект № 14.607.21.0199 «Разработка технологии получения лекарственного средства на основе наноструктурированного полиакрилата золота для молекулярно-прицельной терапии опухолей» (Соглашение № 14.607.21.0199 от 26 сентября 2017 г., уникальный код RFMEFI61315X0042)).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Б. Корман, *Основы противоопухолевой химиотерапии* («Практическая медицина», М., 2006).
2. В. Н. Бабин, Ю. А. Белоусов, В. И. Борисов и др., *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 11, 2405, (2014).
3. И. А. Ефименко, *Координац. химия* **24** (4), 282 (1998).
4. M. Frezza, S. Hindo, D. Chen, et al., *Curr. Pharmacol. Des.* **16**, 1813 (2010).
5. C. Nardon, F. Chiara, L. Brustolin, et al., *Chem. Open* **4**, 183 (2015).
6. C. Nardon, N. Pettenuzzo, and D. Fregona, *Curr. Med. Chem.* **23**, 3374 (2016).
7. L. Ronconi and D. Fregona, *Dalton Trans.* **48**, 10670 (2009).
8. X. Chen, X. Shi, X. Wang, and J. Liu, *Cancer Cell Microenviron.* **1**, 415, (2014).
9. D. Oomen and D. Yiannakis, *Mut. Res.* **784–785**, 8 (2015).
10. D. Saggiaro, M.P. Rigobello, L. Paloschi, et al., *Chemistry & Biology* **14**, 1128 (2007).
11. S. Nobili, E. Mini, I. Landini, et al., *Med. Res. Rev.* **30**, 550 (2010).
12. A. Markowska, B. Kasprzak, K. Jaszczynska-Nowinka, et al., *Contemp. Oncol. (Pozn.)* **19**, 271 (2015).
13. A. Casini and L. Messori, *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 2647 (2011).
14. I. Kostova, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **6**, 19 (2006).
15. E. Topkas, N. Gai, A. Cumming, et al., *Oncotarget* **7**, 831 (2016).



16. V. Gandin, A. P. Ferhanes, and M. P. Rigobello, *Biochem. Pharmacol.* **79**, 90 (2010).
17. L. Cattaruzza, D. Fregona, M. Mongiat, et al. *Int. J. Cancer* **128**, 202 (2011).
18. G. Marzano, V. Gandin, A. Fold, et al. *Free Radic. Biol. Med.* **42**, 872 (2007).
19. М. Г. Воронков, К. А. Абзаева, Л. В. Жилицкая и др., Патент РФ № 2372091, 20.05.2008, Бюл. изобр. № 31, (2009).
20. L. A. Ostrovskaya, M. G. Voronkov, D. B. Korman, et al., *J. Cancer Therapy* **1** (2), 59 (2010).
21. L. A. Ostrovskaya, D. B. Korman, N.V. Bluhterova, et al., *Biointerface Res. Appl. Chem.* **4** (4), 816 (2014).
22. Л. А. Островская, М. Г. Воронков, Д. Б. Корман и др., *Биофизика* **59** (4), 785 (2014).
23. Л. А. Островская, А. К. Грехова, Д. Б. Корман и др., *Биофизика* **62** (3), 598 (2017).
24. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, А. К. Грехова и др., *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 12, 2333 (2017).
25. T. Suzuki, K. Sarai, K. Kohda, and Y. Kawazoe, *Anticancer Res.* **11** (2), 953 (1991).
26. Н. А. Платэ и А. Е. Васильев, *Физиологически активные полимеры* (Химия, М., 1986).
27. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, под ред. Р. У. Хабриева, изд. 2. (Медицина, М., 2005).
28. V. K. Karandashev, T. A. Orlova, A. E. Lezhnev, et al., *Inorg. Mater.* **44** (14), 1491 (2008).
29. H. Wickham, *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* (Springer-Verlag, New York, 2009).
30. Л. А. Островская, В. А. Филов, Б. А. Ивин и др., *Рос. биотерапевтич. журн.* **3** (1), 37 (2004).
31. E. V. Caprelli, R. Bricker-Ford, M. J. Rogers, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2017). doi:10.1128/AAC-01947-16
32. К. А. Абзаева, Л. В. Жилицкая, Г. Г. Белозерская и Л. А. Островская, *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 12, 2314 (2017).
33. Y. Liu, Y. Li, S. Yu, and G. Zhao, *Curr. Drug Targets*, **13**, 1432 (2012).
34. S. M. Meier, C. Gerner, B. K. Keppler, et al., *Inorg. Chem.* **255**, 4248 (2016).
35. X. Zhang, M. Frezza, V. Milacic, et al., *J. Cell Biochem.* **109**, 162 (2010).
36. T. Zou, C. T. Lum, C. N. Loc, et al., *Chem. Soc. Rev.* **44**, 8786 (2015).
37. S. Perez, C. deHaro, Vicente C., et al., *ACS Chem. Biol.* (2017). doi:10.1021/acscchembio.7600090.
38. A. Casini, G. Kelter, C. Gabbiani, et al., *J. Biol. Inorgan. Chem.* **14**, 1139 (2009).
39. C. Gabbiani, A. Casini, G. Ketler, et al., *Metallomics* **3**, 1318 (2011).
40. M. Celegato, D. Fregona, M. Mongiat, et al., *Future Med. Chem.* **6**, 1249 (2014).
41. C. Nardon, G. Boscutti, and D. Fregona, *Anticancer Res.* **14**, 487 (2014).

## Experimental Study of the Pharmacokinetics of an Antitumor Drug Aurumacryl

**L.A. Ostrovskaya\***, **D.B. Korman\***, **J.P. Burmiy\*\***, **V.A.Kuzmin\***, **N.V. Bluhterova\***,  
**M.M. Fomina\***, **V.A. Rikova\***, **R.R.Guliev\***, and **K.A. Abzaeva\*\*\***

\**Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

\*\**Institute of Microelectronic Technology and Ultra-High-Purity Materials, Russian Academy of Sciences, ul. Osipiana 6, Chernogolovka, 142432 Russia*

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

The distribution of the antitumor drug aurumacryl (by intraperitoneal injection at a dose of 100 mg/kg) in the animal bodies such as mice with Lewis lung carcinoma was studied. The inductively coupled plasma mass spectrometry method was used to determine aurumacryl in the tumor and some organs (blood, liver, kidneys, lungs, spleen and brain) of mice by measuring the concentration of aurum in the tested tissues for 48 hours. In the present study, we identify the preferential accumulation of the drug in the kidneys with extremely low levels of aurum concentration in the brain and relatively uniform distribution of aurumacryl between the tumor, liver, lungs and spleen tissues.

*Keywords: aurumacryl (aurum polyacrylate), Lewis lung carcinoma in mice, pharmacokinetics, inductively coupled plasma mass spectrometry method*