

ПОЛИАКРИЛАТ ЗОЛОТА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

Л.А. Островская¹, Д.Б. Корман¹, Н.В. Блюхтерова¹, М.М. Фомина¹, В.А. Рыкова¹, А.К. Чигасова¹,
Е.И. Некрасова¹, К.А. Абзаева², О.О. Рябая³, Ж.П. Бурмий⁴

¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН; Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;

²ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГБУН Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН;
Россия, 142432 Московская обл., Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, 6

Контакты: Лариса Анатольевна Островская larros@list.ru

Введение. Изучение металлоорганических соединений в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов является одним из весьма перспективных направлений исследований в области экспериментальной и клинической онкологии.

Цель исследования — доклиническое изучение противоопухолевой активности препарата полиакрилата золота (аурумакрил), относящегося к новому для онкологии классу соединений металлополиакрилатов.

Материалы и методы. Противоопухолевая активность аурумакрила определялась по торможению роста солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарцинома толстой кишки Акатол, аденокарцинома молочной железы Са-755). Цитотоксичность препарата оценивалась с использованием стандартного МТТ-теста в отношении клеточных культур опухолей человека (меланома Mel Mo, рак молочной железы MCF-7, рак легкого A549, аденокарцинома толстой кишки HCT116). Влияние аурумакрила на пролиферацию опухолевых клеток MCF-7 изучено с использованием маркера клеточного деления (белок Ki-67). Фармакокинетика аурумакрила исследована путем измерения содержания золота в тканях опухоли (карцинома легких Льюис) и органов мышей (кровь, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Аурумакрил вызывает торможение развития солидных опухолей мышей на 80–90 % *in vivo*, гибель 60–90 % клеток опухолей человека *in vitro*, а также потерю репродуктивной способности клетками выжившей фракции линии MCF-7. Установлено распределение аурумакрила в организме животных опухоленосителей.

Заключение. Полученные данные о противоопухолевой активности, клеточных эффектах и фармакокинетике аурумакрила свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения препарата в качестве потенциального противоопухолевого средства.

Ключевые слова: полиакрилат золота (аурумакрил), экспериментальная противоопухолевая химиотерапия

Для цитирования: Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В. и др. Полиакрилат золота — экспериментальное изучение противоопухолевой активности. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(4):74–85.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-74-85



AURUM POLYACRYLATE: THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY

L.A. Ostrovskaya¹, D.B. Korman¹, N.V. Blukhterova¹, M.M. Fomina¹, V.A. Rikova¹, A.K. Chigasova¹, E.I. Nekrasova¹,
K.A. Abzaeva², O.O. Riabaya³, J.P. Burmiy⁴

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; 4 Kosigin St., Moscow 119991, Russia;

²A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;
1 Favorsky St., Irkutsk 664033, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Institute of Microelectronic Technology and Ultra-High-Purity Materials Russian Academy of Sciences;
6 Academician Osipian St., Chernogolovka 142432, Russia

Introduction. The investigation of metal substituted organic compounds as potential antitumor drugs is one of the promising areas of research in experimental and clinical oncology.

Objective. The pre-clinical study of the original antitumor drug aurum polyacrylate (aurumacryl) which belongs to such new for oncology group of compounds as polyacrylates of metals was the aim of this work.

Materials and methods. Aurumacryl antitumor activity was determined as the tumor growth inhibitory effect against some of the murine solid tumors (Lewis lung carcinoma, Acatol adenocarcinoma and Ca-755 adenocarcinoma). Drug cytotoxic effect against some of the human tumor cells (Mel-Mo melanoma, A549 lung carcinoma, MCF-7 breast carcinoma, HCT116 colon adenocarcinoma) was evaluated with standard MTT-test. The aurumacryl pharmacokinetics in tumor bearing mice (Lewis lung carcinoma) was studied. The inductively coupled plasma mass spectrometry method was used for the estimation of the aurum maintenance in the tested tissues (tumor, blood, kidneys, liver, lungs, spleen, brain).

Results. The 80–90 % tumor growth inhibitory effect of aurumacryl against some solid tumors in mice had been revealed *in vivo* as well as the death of the 60–90 % human tumor cells of various origins *in vitro*. Beside this the strong decrease of the number of proliferating MCF-7 tumor cells had been shown. The distribution of aurumacryl in the body of the mice with the solid tumor had been revealed.

Conclusion. On the base of the data obtained the further study of the aurumacryl as a potential antitumor agent seems rather promising.

Key words: aurum polyacrylate (aurumacryl), experimental antitumor chemotherapy

For citation: Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Bluhterova N.V. et al. Aurum polyacrylate — the experimental study of the antitumor activity. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):74–85. (In Russ.).

Введение

Одним из весьма перспективных направлений исследований в области биомедицинской химии, экспериментальной и клинической онкологии признано изучение металлоорганических соединений в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов [1]. Интерес к металлоорганическим соединениям, особенно к структурам, содержащим благородные металлы, в значительной мере обусловлен открытием высокой противоопухолевой активности в ряду комплексных соединений платины, широко применяющихся в современной химиотерапии опухолей [2, 3].

Исследования последних лет выявили значительную противоопухолевую активность металлоорганических соединений, содержащих другой металл платиновой группы — золото. Показано, что золотосодержащие соединения обладают высокой цитотоксической активностью в отношении ряда стабильных клеточных линий опухолей человека *in vitro*, а также значимой противоопухолевой активностью в отношении опухолей животных *in vivo* [4–6]. Особый интерес золотосодержащие вещества вызывают в связи с тем, что предполагаемые мишени, на которые направлено их действие (митохондриальная тиоредоксин редуктаза), и механизмы этого действия (повреждение митохондриальной мембраны), отличают эти соединения от известных, клинически апробированных лекарственных средств (ЛС). Характерные химические свойства этих соединений, обусловленные наличием иона золота, определяют их особый фармакологический профиль и механизмы действия [7, 8].

Среди значительного многообразия изученных в последние годы металлоценов определенный интерес представляют металлопроизводные полиакриловой кислоты, относящиеся к новой для онкологии группе соединений, ранее в этом направлении не изучавшихся. В качестве потенциальных цитостатиков нами впервые были исследованы металлопроизвод-

ные полиакриловой кислоты, синтезированные под руководством академика М.Г. Воронкова в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН [9, 10].

Проведенное экспериментальное исследование зависимости «структура — эффект» в ряду более чем 20 металлополиакрилатов, позволило впервые обнаружить противоопухолевую активность полимерных комплексных соединений, содержащих благородные металлы [9–12]. Наиболее эффективным среди препаратов этого ряда оказался полиакрилат золота (аурумакрил), проявивший значительную противоопухолевую активность в отношении перевиваемых опухолей животных *in vivo* и стабильных клеточных линий опухолей человека *in vitro* [13–15].

В данной статье обобщены результаты экспериментального доклинического исследования аурумакрила в качестве потенциального противоопухолевого агента, включающие оценку противоопухолевой и цитотоксической активности полиакрилата золота в условиях *in vivo* и *in vitro*, изучение определенных аспектов механизма действия препарата и определение его фармакокинетики в организме животных опухоленосителей.

Цель исследования — доклиническое изучение противоопухолевой активности препарата полиакрилата золота (аурумакрил), относящегося к новому для онкологии классу соединений металлополиакрилатов.

Материалы и методы

Препарат. Исследуемое вещество с условным названием аурумакрил представляет собой неполную металлическую соль полиакриловой кислоты, содержащую ионы трехвалентного золота (массовая доля металла 8,03 мас. %). Общая формула $(-\text{CH}_2-\text{CHCOOH}-)_n(-\text{CH}_2\text{CHCOO}(\text{AuCl}_3)_m)_m$, где $n = 1263$; $m = 124$. Молекулярная масса 100–300 кДа. ИК-спектры препарата содержат полосы поглощения карбоксильной, карбоксилатной групп при 1720, 1570 cm^{-1} .

Субстанция аурумакрила — стекловидные пластинки желтого цвета, хорошо растворимые в воде [16]. В условиях *in vivo* аурумакрил вводился животным в водном растворе внутривентриально (в/б) в суточной дозе 20 мг/кг, ежедневно, 5-кратно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли. Оценка цитотоксического эффекта аурумакрила *in vitro* проведена при применении препарата в концентрациях 1,0; 0,250; 0,125 и 0,060 мг/мл. Диапазон исследовавшихся концентраций аурумакрила был лимитирован растворимостью препарата в воде.

Лабораторные животные. Эксперименты проведены на инбредных линейных мышах BDF₁ — гибриды первого поколения f₁(C₅₇Bl/6 × DBA₂), а также мышах линии Balb/c, массой 18–20 г, из разведения питомника «Филиал «Столбовая» ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животные, полученные из питомника, после адаптации к условиям вивария (температура воздуха: 22 ± 2 °C, влажность воздуха: 55 ± 10 %, рацион: экструдированный комбикорм ПК-120–1, вода: *ex libitum*) и прохождения карантина в течение 7 сут были разделены на группы, промаркированы и размещены в отдельные клетки. В каждой серии экспериментов формировалось необходимое количество групп мышей, включающих контрольных и подвергавшихся воздействию аурумакрила животных. Размер группы составлял 6 особей грызунов, при 8–10 животных в контроле.

Модели опухолей животных. В качестве тест-систем служили солидные опухоли — карцинома легких Льюис, аденокарцинома молочной железы Са-755 (мыши BDF₁), аденокарцинома толстой кишки Акатол (мыши Balb/c). Перевивка опухолей осуществлялась в соответствии со стандартной методикой под кожу правого бока мышей измельченными фрагментами опухолевой ткани, содержащейся в 0,3 мл физиологического раствора хлористого натрия [17].

Оценка противоопухолевого эффекта *in vivo*. Показателями ретардирующего эффекта препаратов служили различия в кинетике роста опухолей и средней продолжительности жизни у леченых (Т) и контрольных (С) животных. Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО, %) определялся из соотношения $TPO = (P_C - P_T) / P_C (\%)$, где P_C и P_T — средняя масса опухоли мышей в группах контрольных (С) и леченых (Т) животных. Изменение средней продолжительности жизни ($\Delta\tau$, %) определялось как $\Delta\tau = (\tau_C - \tau_T) / \tau_C (\%)$, где τ_C и τ_T — средняя продолжительность жизни мышей в группах контрольных (С) и леченых (Т) животных [11, 12].

Культуры клеток. Для сравнительной оценки цитотоксического эффекта аурумакрила *in vitro* в отношении клеток опухолей человека различного генеза использованы 4 линии клеточных культур: эстро-

ген-положительная карцинома молочной железы (линия MCF-7), меланома (линия Mel Mo), эпителиоидный рак легкого (линия A549), аденокарцинома толстой кишки (линия HCT116), полученных из банка опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Цитотоксичность аурумакрила оценивалась путем определения доли выживших клеток по отношению к контролю с использованием стандартного МТТ-теста [17] в соответствии с ранее описанной методикой [18].

Изучение влияния аурумакрила на пролиферацию опухолевых клеток проведено иммуноцитохимическим методом с использованием маркера клеточного деления — белка Ki-67 в культуре клеток карциномы молочной железы MCF-7. Этот белок, как известно, присутствует в ядрах делящихся клеток, но отсутствует в покоящихся клетках [13, 14].

Фармакокинетика. Распределение аурумакрила в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) определялось путем измерения содержания золота в тканях опухоли и органов (кровь, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП). Аурумакрил вводился в дозе 100 мг/кг в/б однократно на 7-е сутки развития опухоли. Образцы биологического материала отбирались через 0,5; 1; 3; 4; 24 и 48 ч после введения аурумакрила. Проводилось определение массы извлеченных для исследования тканей, а также разделение крови на плазму и сыворотку путем центрифугирования в течение 10 мин при 3000 об/мин. Параллельно осуществлялись исследования контрольных животных, не получавших препарат [19]. Процедура МС-ИСП определения золота в биологических материалах проводилась в соответствии с ранее описанной методикой [20].

Статистический анализ результатов. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 и Statistica 8.0. Результаты представлены как среднее из 12 индивидуальных измерений для каждого экспериментального животного. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена помощью t-критерия Стьюдента. Различия признаются достоверными при условии, что вычисленные значения t превышают значения критерия Стьюдента $t_{0,1}$ для определенных уровней значимости ($p \leq 0,01$) при заданном числе степеней свободы f [17].

Результаты исследования

Противоопухолевая активность аурумакрила *in vivo*

Противоопухолевая активность аурумакрила установлена на моделях солидных опухолей мышей —

карциноме легких Льюис, аденокарциноме толстой кишки Акатол, аденокарциноме молочной железы Са-755, при ежедневном введении препарата в суточной дозе 20 мг/кг в/б, 5-кратно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли.

Отметим, что применявшаяся суточная доза препарата в 5 раз меньше максимально переносимой дозы аурумакрила, равной при его однократном в/б введении 100 мг/кг, в то время как срединная летальная доза (LD_{50}) аурумакрила для мышей составляет 150 мг/кг.

Как видно из представленных на рис. 1 и в табл. 1 данных, аурумакрил тормозит развитие всех 3 изученных солидных опухолей мышей — карциномы легких Льюис, аденокарциномы Акатол и аденокарциномы Са-755 — на 80–90 %. При этом средняя продолжительность жизни животных с аденокарциномой Са-755 увеличивается на 31 % по сравнению с контролем.

Эффективность аурумакрила *in vitro*

Исследование эффектов аурумакрила в условиях *in vitro* включало сравнительную оценку цитотоксического эффекта аурумакрила в отношении клеток опухолей человека различного генеза (меланома Mel Mo, рак молочной железы MCF-7, рак легкого A549, аденокарцинома толстой кишки HCT116), а также изучение его влияния на кинетику клеточной пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток MCF-7.

Установлено, что аурумакрил обладает цитотоксическим действием на опухолевые клетки, вызывая их гибель, выраженность которой зависит от времени воздействия препарата, его концентрации и природы опухолевых клеток.

Выживаемость опухолевых клеток в зависимости от концентрации аурумакрила охарактеризована данными, представленными на рис. 2 и демонстрирующими, что аурумакрил оказывает дозозависимое цитотоксическое действие на клетки всех изученных опухолей — даже в сравнительно небольших концентрациях. При применении препарата в наиболее высокой из изученных концентраций, равной 0,25 мг/мл, доля погибших клеток составляет 63–92 %, изменяясь в этих пределах в зависимости от типа культур опухолевых клеток.

Полученные данные позволяют дифференцировать клетки опухолей человека различной природы по чувствительности к препарату аурумакрил. Так, наибольшую чувствительность к действию аурумакрила проявляют клетки меланомы Mel Mo — доля погибших клеток составила более 90 %. Максимальная гибель клеток рака легкого A549 и рака молочной железы MCF-7 составляет 74 %. Наименьшей чувствительностью к аурумакрилу обладают клетки рака толстой кишки HCT116, гибель которых отмечена на уровне 63 % (табл. 2).

Расчетные значения концентрации аурумакрила, вызывающей гибель 50 % опухолевых клеток ($ИК_{50}$) (см. табл. 2), показывают, что цитотоксичность аурумакрила наиболее выражена в отношении клеток рака легкого A549, меланомы Mel Mo и молочной железы MCF-7. Для этих клеточных культур показатель $ИК_{50}$ изменяется в пределах от 60 до 80 мкг/мл. Существенно меньшую цитотоксичность аурумакрил проявляет в отношении клеток рака толстой кишки HCT116, $ИК_{50}$ для данной линии клеток составляет 180 мкг/мл.

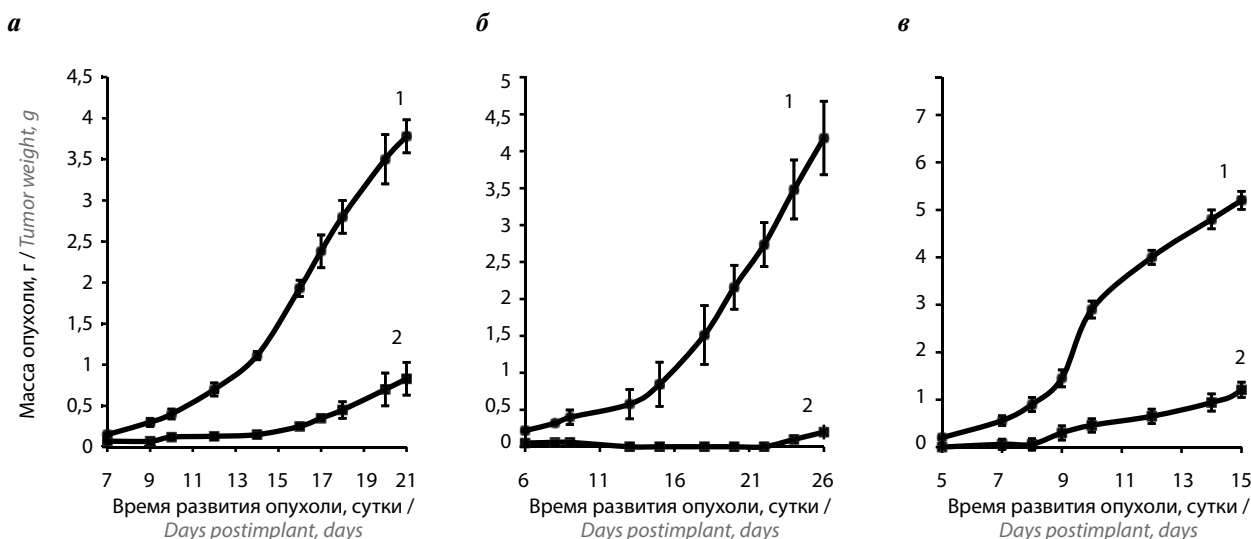


Рис. 1. Противоопухолевая активность аурумакрила на моделях карциномы легких Льюис (а), аденокарциномы Акатол (б), аденокарциномы Са-755 (в): 1 — контроль, 2 — аурумакрил, 20 мг/кг/сутки, в/б, 1–5-е сутки после перевивки опухоли

Fig. 1. Aurumacryl antitumor activity against Lewis lung carcinoma (a), Acatol adenocarcinoma (б) and Ca-755 adenocarcinoma (в): 1 — control, 2 — aurumacryl, 20 mg/kg/day, intraperitoneally (i/p), 1–5 days postimplant

Таблица 1. Противоопухолевая активность аурумакрила на моделях солидных опухолей мышей (введение препарата в суточной дозе 20 мг/кг, 1–5-е сутки развития опухоли, в/б)

Table 1. Antitumor activity of aurumacryl against the murine solid tumor models (intraperitoneal injection at a daily dose of 20 mg/kg, from day 1 to 5 post implantation)

Штамм опухоли Tumor strain	Время оценки эффекта (сут) The time of the effect evaluation (day)	Средняя масса опухоли (г) The mean tumor weight (g)		Торможение роста опухоли (ТРО, %) Coefficient of the tumor growth inhibition (TGI, %)	Критерий Стьюдента Student t -criteria, $f = 11$ $p \leq 0,01$
		Леченные мыши Treated mice	Контрольные мыши Control mice		
Карцинома легких Льюис Lewis lung carcinoma	21	$0,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,5$	80	$t = 21,4 > t_{0,1} = 4,44$
Аденокарцинома Акатол Acatol adenocarcinoma	27	$0,5 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,6$	90	$t = 24,7 > t_{0,1} = 4,44$
Аденокарцинома Ca-755 Ca-755 adenocarcinoma	15	$1,2 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,5$	77*	$t = 28,5 > t_{0,1} = 4,44$

*На модели аденокарциномы Ca-755 увеличение средней продолжительности жизни леченых животных составляет 31 % по сравнению с контролем. Средняя продолжительность жизни мышей в группах леченых и контрольных животных составляет $35,2 \pm 6,8$ и $26,8 \pm 7,2$ сут соответственно.

*The mean life span of treated animals with Ca-755 adenocarcinoma was extended by 31 % compared with the control. The mean life span of mice in groups of treated and control animals was 35.2 ± 6.8 and 26.8 ± 7.2 days, respectively.

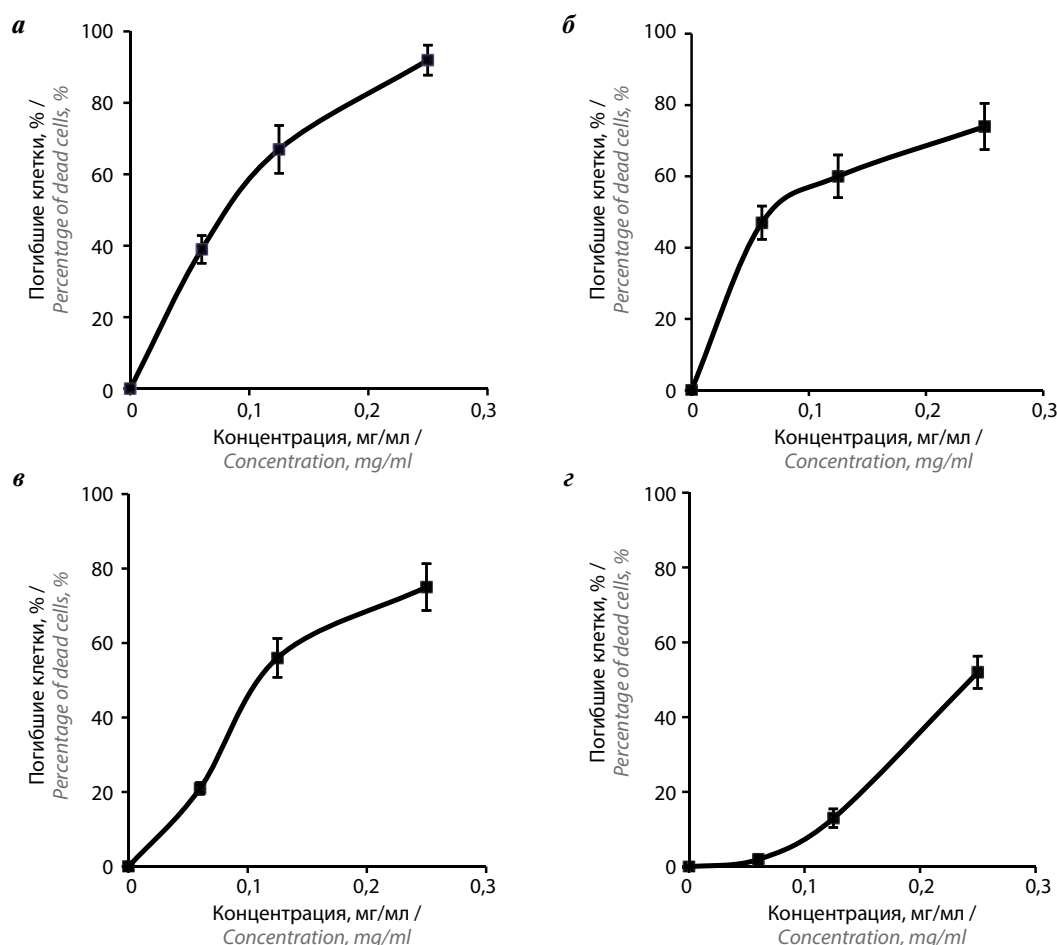


Рис. 2. Изменение доли погибших клеток в зависимости от концентрации аурумакрила для ряда клеточных культур опухолей человека: а – меланома Mel Mo; б – рак легкого A549; в – рак молочной железы MCF-7; г – аденокарцинома толстой кишки HCT116

Fig. 2. Variation in the percentage of died cells vs. aurumacryl concentration in cell cultures of human tumors: а – Mel-Mo melanoma; б – A549 lung carcinoma; в – MCF-7 breast; г – HCT116 colon adenocarcinoma

Таблица 2. Цитотоксический эффект аурумакрила для клеток ряда опухолей человека *in vitro*

Table 2. The aurumacryl cytotoxic effect against some human tumor cells *in vitro*

Клеточная линия опухоли человека Human tumor cell line	Максимальная доля погибших клеток (%) * The maximal percentage of died cells (%) *	ИК ₅₀ (мкг/мл) IC ₅₀ (μg/mL)
Рак легкого A549 A549 lung carcinoma	74	60
Меланома Mel Mo Mel-Mo Melanoma	92	80
Рак молочной железы MCF-7 MCF-7 breast carcinoma	74	90
Рак толстой кишки HCT116 HCT116 colon adenocarcinoma	63	180

*Концентрация аурумакрила — 250 мкг/мл.

*Aurumacryl concentration — 250 μg/mL.

Примечание. ИК₅₀ — концентрация аурумакрила, вызывающая гибель 50 % опухолевых клеток (расчетные значения).

Note. IC₅₀ — the aurumacryl concentration that causes 50 % tumor cell death (calculated values).

Влияние аурумакрила на кинетику клеточной пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток MCF-7 иллюстрируют данные, представленные на рис. 3 и 4. Как видно из рисунков, интенсивность пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток претерпевает под влиянием аурумакрила значительные изменения по сравнению с контролем, наиболее выраженные при применении препарата в самой высокой из изученных доз — 1 мг/мл.

Показано, что препарат вызывает накопление клеток, находящихся в фазе пролиферативного покоя G₀. Доля «покоящихся» клеток через 24 ч инкубации возрастает с 40 %, наблюдающихся в контроле, до 93 %, регистрируемых на этот срок при воздействии препарата в концентрации 1 мг/мл (см. рис. 3). Наряду с этим, среди выживших клеток наблюдается уменьшение под влиянием аурумакрила доли делящихся клеток. Так, после инкубации опухолевых клеток с препаратом в концентрации 1 мг/мл на протяжении 24 ч доля делящихся клеток уменьшается с 60 %, регистрируемых в это время в контроле, до 7 % (см. рис. 4).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что аурумакрил обладает выраженным цитотоксическим и цитостатическим действием, вызывая как гибель клеток, так и значительные изменения интенсивности клеточной пролиферации выжившей

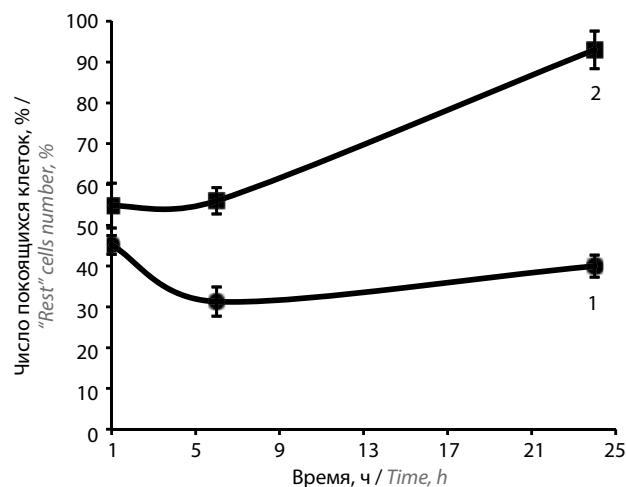


Рис. 3. Влияние аурумакрила на кинетику изменения доли покоящихся клеток MCF7: 1 — контроль; 2 — аурумакрил, 1 мг/мл

Fig. 3. Kinetics of the alteration of the MCF7 "rest" (G₀) cells number under action of aurumacryl: 1 — control; 2 — aurumacryl, 1 mg/ml

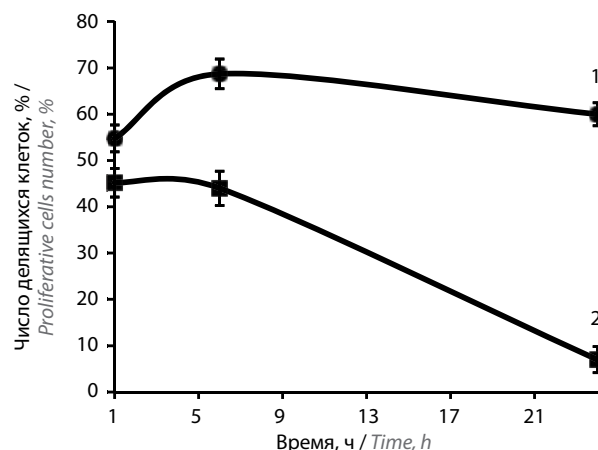


Рис. 4. Влияние аурумакрила на кинетику изменения доли делящихся клеток MCF7: 1 — контроль; 2 — аурумакрил, 1 мг/мл

Fig. 4. Kinetics of the alteration of the MCF7 proliferative cells number under action of aurumacryl: 1 — control; 2 — aurumacryl, 1 mg/ml

фракции опухолевых клеток, что подтверждается снижением доли делящихся клеток.

Фармакокинетика аурумакрила

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

Фармакокинетические кривые, характеризующие распределение аурумакрила в организме животных с карциномой легких Льюис, представлены на рис. 5.

Анализ приведенных зависимостей свидетельствует о том, что препарат после в/б внесосудистого введения обнаруживается через 30 мин в кровяном русле, в опухоли и в исследуемых органах (печень, почки,

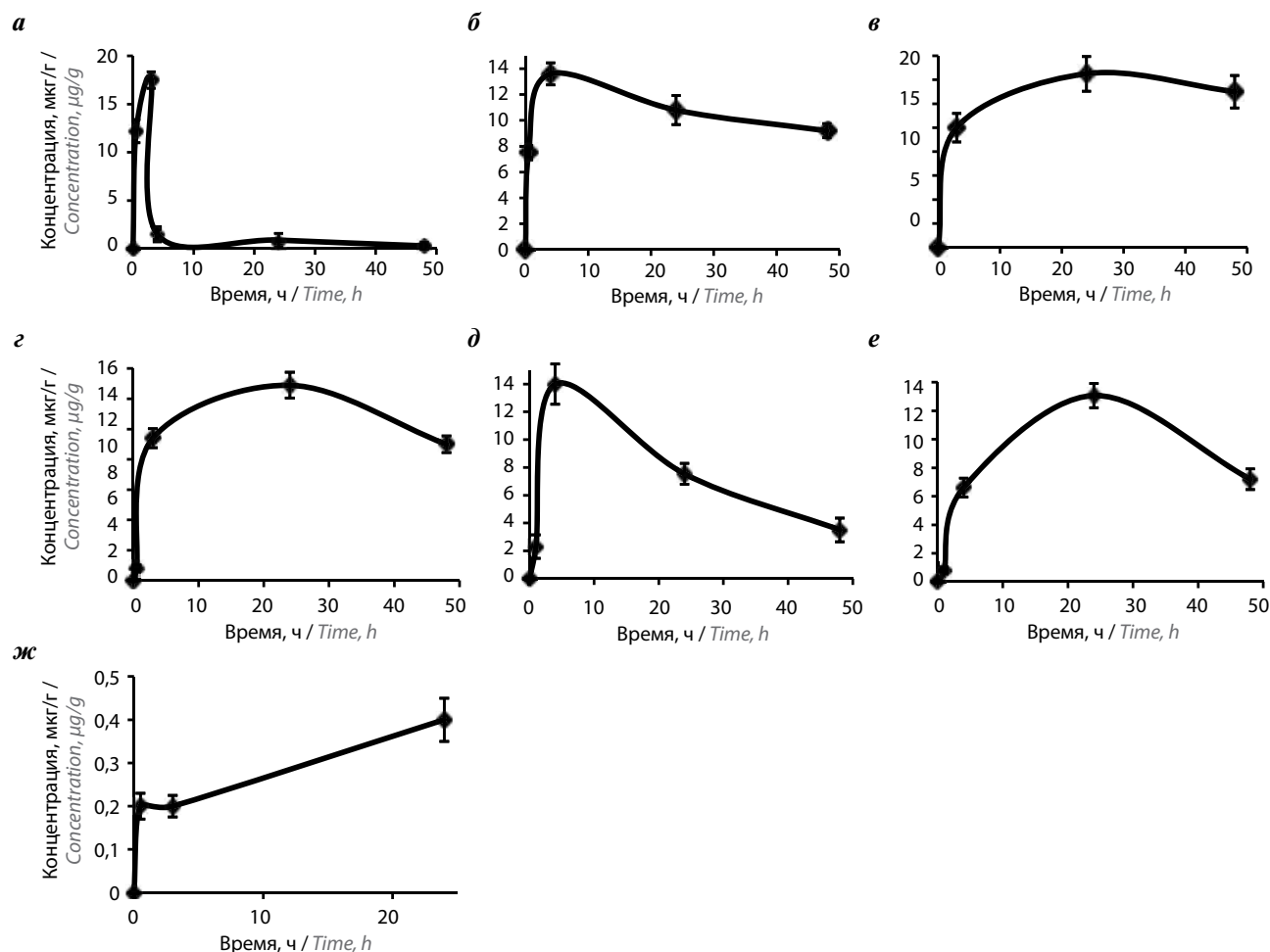


Рис. 5. Кинетика изменения содержания золота в крови (а), опухоли (б), печени (в), почках (г), легких (д), селезенке (е) и мозге (ж) мышей после однократного введения аурумакрила в дозе 100 мг/кг, в/б на 7-е сутки развития опухоли (карцинома легких Льюис)

Fig. 5. The kinetics of change in the gold content in (a) blood plasma, (б) tumor, (в) liver, (г) kidney, (д) lungs, (е) spleen, and (ж) brain in mice with Lewis lung carcinoma after a single intraperitoneal injection of aurumacryl at a dose of 100 mg/kg on 7th day

легкие, селезенка) животных, где детектируется на протяжении всего периода наблюдения в течение 48 ч.

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

Максимальная концентрация золота (C_{max}), как видно из представленных данных (см. рис. 5, табл. 3), наблюдается в плазме крови через 3 ч после в/б введения аурумакрила (кривая 1), в опухоли и в легких — через 4 ч (кривые 2 и 5 соответственно), в печени, почках, селезенке и в мозге — через 24 ч после применения препарата (кривые 3, 4, 6, 7 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. Показатель C_{min} для различных органов и опухоли возрастает в следующей последовательности: плазма крови—легкие—селезенка—опу-

холь—печень—почки, что свидетельствует об увеличении в указанной последовательности времени нахождения препарата в исследованных тканях (см. рис. 5, табл. 3).

Кумулятивный фармакокинетический показатель, позволяющий оценить биодоступность тканей различных органов и опухоли для аурумакрила, — площадь под фармакокинетической кривой (S) — охарактеризован данными, представленными в табл. 3. В соответствии со значениями этого интегрального показателя, возрастание содержания золота в различных тканях происходит в такой последовательности: мозг — плазма крови — легкие — селезенка — опухоль — печень — почки.

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 (см. рис. 5, табл. 3). Столь низкое содержание золота в тканях мозга свидетельствует об отсутствии способности

Таблица 3. Фармакокинетические параметры распределения аурумакрила в организме животных с карциномой легких Льюис (введение препарата в/б в дозе 100 мг/кг)

Table 3. The pharmacokinetic parameters of aurumacryl distribution in the body of mice with Lewis lung carcinoma (intraperitoneal injection at a dose of 100 mg/kg)

Пробы тканей Tissue samples	C_{\max} (мкг/г) C_{\max} , $\mu\text{g/g}$	T_{\max} (ч) T_{\max} , h	C_{\min}^* (мкг/г) C_{\min}^* , $\mu\text{g/g}$	S (мкг/г \times ч) S , $\mu\text{g/g} \times \text{h}$	Коэффициент ОБ ($\text{ОБ} = S_o/S_k$) RB factor ($\text{RB} = S_o/S_k$)
Плазма крови Blood plasma	15,6	3	0,9	88,1	—
Опухоль Tumor	13,6	4	9,2	522,8	5,93
Печень Liver	14,5	24	13,0	602,2	6,83
Почки Kidneys	129,0	24	90,0	5099,0	57,87
Легкие Lungs	14,0	4	3,5	372,6	4,23
Селезенка Spleen	13,1	24	7,2	452,1	5,13
Мозг Brain	0,36	24	—	6,8	0,08

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

*The minimum values of gold concentration recorded 48 h after aurumacryl administration.

Примечание. C_{\max} , C_{\min} — значения максимальной и минимальной концентрации золота соответственно; T_{\max} — показатель времени достижения максимальной концентрации золота; S — площадь под фармакокинетической кривой; $\text{ОБ} = S_o/S_k$ — коэффициент относительной биодоступности аурумакрила, где S_o и S_k — площади под фармакокинетическими кривыми для исследуемых органов (либо опухоли) и крови соответственно.

Note. C_{\max} , C_{\min} — the maximum and the minimum concentrations of gold, respectively; T_{\max} — the time of the maximum gold concentration achievement; S — the area under the pharmacokinetic curve; $\text{RB} = S_o/S_b$ — the relative bioavailability factor of tissues of various organs and tumors for aurumacryl, which is defined as the ratio between the areas under the curves for the organ under examination or the tumor (S_o) and blood (S_b).

у препарата преодолевать гематоэнцефалический 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 тканей различных органов и опухоли для аурумакрила ($\text{ОБ} = S_o/S_k$), определяемый как соотношение показателей площадей под кривыми (см. рис. 5) для исследуемого органа или опухоли (S_o) и крови (S_k), также свидетельствует о преимущественном накоплении аурумакрила в почках. Величина коэффициента ОБ для почек на порядок выше, чем значения этого показателя для всех других исследованных органов (печень, легкие, селезенка) и для опухоли (см. табл. 3). 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 противоопухолевого, так и для токсического действия препарата.

При рассмотрении данных, характеризующих биодоступность аурумакрила для опухоли, следует

отметить, что препарат после внесосудистого в/б введения обнаруживается в подкожно развивающейся опухоли практически одновременно с поступлением вещества в кровь, регистрируется в максимальной концентрации через 3 ч и сохраняется в тканях опухоли в концентрации, близкой к максимальной, на протяжении всего периода наблюдения, в течение 48 ч (см. рис. 5, табл. 3).

Как уже упоминалось ранее, 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 коэффициент ОБ опухоли, равный 5,93, численно несколько превышает значения ОБ, установленные для селезенки (5,13) и легких (4,23), но уступает величине ОБ, регистрируемой для печени (6,83) (см. табл. 3).

Установленная величина коэффициента ОБ опухоли для аурумакрила, равная 5,93, соответствует известным значениям этого показателя для ряда других противоопухолевых препаратов, которые изменяются в пределах от 1,6 до 10,5 [19].

Таким образом, изучение распределения потенциального противоопухолевого препарата аурумакрил

в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) позволило установить, что аурумакрил после в/б 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 результатов

Проведенные исследования позволили установить, что аурумакрил эффективно, на 80–90 %, ингибирует развитие солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Ca-755) *in vivo*, а также вызывает гибель от 60 до 90 % клеток опухолей человека различного генеза (меланома Mel Mo, рак молочной железы MCF-7, рак легкого A549, аденокарцинома толстой кишки HCT116) *in vitro*.

Обнаруженные в работе клеточные эффекты аурумакрила свидетельствуют не только о весьма значительном цитотоксическом эффекте аурумакрила, но демонстрируют также угнетающее влияние препарата на пролиферативную активность выжившей фракции опухолевых клеток, что указывает на выраженное цитостатическое действие препарата. Кинетика пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток MCF-7 претерпевает существенные изменения, выражающиеся в преимущественном накоплении клеток (93 %) в фазе пролиферативного покоя G₀ и в значительном уменьшении доли (7 %) делящихся клеток. Полученные данные могут быть расценены как свидетельство утраты выжившими клетками репродуктивной способности после воздействия аурумакрила.

Исследование фармакокинетики аурумакрила позволило установить, что аурумакрил после в/б введения мышам с развивающейся подкожно карциномой легких Льюис всасывается из брюшной полости и попадает в кровяное русло животных. В исследованных органах (печень, почки, легкие, селезенка) и в опухоли золото детектируется через 30 мин после в/б введения и продолжает определяться в течение 48 ч. Анализ полученных 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 на невозможность проникновения полимерного препарата через гематоэнцефалический барьер.

Для понимания механизмов действия ЛС важное значение имеет исследование их метаболизма в ор-

ганизме, выявление активных метаболитов и путей их взаимодействия с биомакромолекулами.

Известно, что полиакрилат золота, будучи эффективным гемостатиком, обладает высокой специфичностью взаимодействия с молекулой альбумина, образуя при этом интерполимерный комплекс [21]. 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 органов и опухоли, где происходит дальнейшее взаимодействие этого комплекса с внутриклеточными макромолекулами. Очевидно, что процессы биodeградации и метаболизма аурумакрила должны быть предметом специальных исследований.

Остаются пока невыясненными возможные молекулярные мишени и механизмы противоопухолевого действия аурумакрила, что необходимо для позиционирования препарата в соответствии с современными подходами к противоопухолевой химиотерапии.

Согласно существующим представлениям, биомишенями для золотосодержащих препаратов могут служить белки, участвующие в регуляции клеточной пролиферации опухолевых клеток, в развитии процессов апоптоза и ангиогенеза [6–8].

Показано, в частности, на ряде моделей стабильных клеточных линий опухолей человека высокоспецифичное ингибирование под влиянием препаратов золота такого фермента семейства пиридиннуклеотид оксиредуктазы, как митохондриальная тиоредоксин-редуктаза, имеющая в активном центре селен, который высокочувствителен к действию тяжелых металлов. Результатом такого взаимодействия является повреждение митохондриальной мембраны, выход в цитозоль цитохрома c и индукция апоптоза [22, 23].

Обнаружено также модулирование препаратами золота активности протеосом и уменьшение содержания антиапоптотических белков, что приводит к стимуляции процессов апоптоза клеток. Высока вероятность влияния золота на белки, входящие в сигнальный каскад трансдукции митогенных сигналов, что может вести к подавлению клеточной пролиферации и гибели клеток [7, 8, 24].

Необходимо отметить, что аурумакрил является первым и пока единственным полимерным соединением среди изученных золотосодержащих веществ, очевидно, способным в определенных условиях формировать наноразмерные частицы золота в полимерной матрице, что, возможно, вносит свой вклад в особенности метаболизма этого препарата в физиологических условиях [25].

Кроме того, исходя из известных представлений о некоторой преимущественной предрасположенности опухолевых клеток к взаимодействию

с полианионами, можно рассчитывать на некоторую возможность избирательного взаимодействия полиакрилата золота, как выраженного полианиона, с клетками опухоли [26]. Можно также предположить, что, взаимодействуя в качестве полианиона с положительно заряженными белками, в частности с гистонами, аурумакрил способен вызывать повреждение хроматина с последующим нарушением функций ДНК [24].

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

Изучение детального механизма и мишеней противоопухолевого действия аурумакрила — одна из основных задач дальнейших исследований этого перспективного препарата.

Заключение

Установлена значительная противоопухолевая активность препарата полиакрилата золота (аурумакрил), представляющего новый для онкологии класс соединений — металлопроизводные полиакриловой кислоты.

Аурумакрил вызывает торможение роста солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Са-755) на 80–90 % по сравнению с контролем *in vivo*, гибель от 60 до 90 % клеток опухолей человека различного

генеза (меланома Mel Mo, рак молочной железы MCF-7, рак легкого A549, аденокарцинома толстой кишки HCT116) *in vitro*, а также потерю репродуктивной способности клетками выжившей фракции линии MCF-7.

Изменения в кинетике пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток MCF-7 под влиянием препарата выражаются в преимущественном накоплении клеток (93 %) в фазе пролиферативного покоя G_0 и в значительном уменьшении (7 %) доли делящихся клеток.

Проведено изучение распределения препарата аурумакрил в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) с помощью метода МС-ИСП. Установлено, что препарат обнаруживается через 30 мин после в/б внесосудистого введения 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. Показано преимущественное накопление аурумакрила в почках при крайне низком содержании золота в мозге и относительно равномерном распределении препарата между тканями опухоли, печени, легких и селезенки.

Совокупность полученных нами данных о противоопухолевой активности, клеточных эффектах аурумакрила и фармакокинетики препарата свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения этого соединения в качестве потенциального противоопухолевого средства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабин В.Н., Белоусов Ю.А., Борисов В.И. и др. Ферроцены как потенциальные противоопухолевые препараты. Факты и гипотезы (Обзор). Изв. РАН. Сер. Хим. 2014;63(11):2405–22. DOI: 10.1007/s11172-014-0756-7. [Babin V.N., Belousov Yu.A., Borisov V.I. et al. Ferrocenes as potential anticancer drugs. Facts and hypotheses. (Review). Izv. RAN Ser. khim = Russian Chemical Bulletin 2014;63(11):2405–22. (In Russ.)].
2. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. 503 с. [Korman D. B. The Basics of Antitumor Chemotherapy. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2006. 503 p. (In Russ.)].
3. Markowska A., Kasprzak B., Jaszczynska-Nowinka K. et al. Nobel metals in oncology. Contemp Oncol (Pozn) 2015;19:271–5. DOI: 10.5114/wo.2015.54386.
4. Da Silva Maia P.I., Deflon V.M., Abram U. Gold (III) complexes in medicinal chemistry. Future Med Chem 2014;6:1515–36. DOI: 10.4155/fmc.14.87.
5. Nardon C., Pettenuzzo N., Fregona D. Gold complexes for therapeutic purpose: an update patent review (2010–2015). Curr Med Chem 2016;23:3374–403. DOI: 10.2174/0929867323666160504103843.
6. Nobili S., Mini E., Landini I. et al. Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology and preclinical studies. Med Res Rev 2010;30(3):550–80. DOI: 10.1002/med.20168.
7. Корман Д.Б., Островская Л.А., Кузьмин В.А. Золотосодержащие комплексные соединения — противоопухолевые свойства, мишени и механизмы действия (Обзор). Вопросы онкологии 2018;64(6):697–707. [Korman D.B., Ostrovskaya L.A., Kuz'min V.A. Gold complexes — antitumor properties, targets and mechanism of action (An Overview). Voprosy onkologii = Problems in oncology 2018;64(6):697–707. (In Russ.)].
8. Корман Д.Б., Островская Л.А., Кузьмин В.А. Индукция оксидативного стресса в опухолевых клетках — новый подход к лекарственному лечению злокачественных опухолей (Обзор). Биофизика 2019;64(3):552–62. DOI: 10.1134/S0006302919030165 [Korman D.B., Ostrovskaya L.A., Kuz'min V.A. Induction of Oxidative Stress in Tumor Cells: A New Strategy for Drug Therapy of Malignant Tumors (An Overview). Biophizika = Biophysics 2019;64(3):552–62. (In Russ.)].
9. Ostrovskaya L.A., Voronkov M.G., Korman D.B. et al. Experimental Study of Antitumor Activity of Polymetal-acrylates against Animal Transplantable

- Tumors. J of Cancer Therapy 2010;1(2):59–65. DOI: 10.4236/jct.2010.12010.
10. Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Bluhterova N.V. et al. Antitumor Activity of Polyacrylates of Noble Metals in Experiment. Biointerface Research in Applied Chemistry 2014;4:816–9.
 11. Островская Л.А., Воронков М.Г., Корман Д.Б. и др. Полиакрилаты благородных металлов как потенциальные противоопухолевые препараты. Биофизика 2014;59(4):785–89. DOI: 10.1134/S0006350914040216. [Ostrovskaya L.A., Voronkov M.G., Korman D.B. et al. Polyacrylates of Noble Metals as Potential Antitumor Drugs. Biophizika = Biophysics 2014;59(4):785–89. (In Russ.)].
 12. Островская Л.А., Варфоломеев С.Д., Воронков М.Г. и др. Полиметаллоакрилаты, ферроценсодержащие соединения и полисукцинимид как потенциальные противоопухолевые препараты. Изв. РАН. Сер. хим. 2014;5:1211–8. DOI: 10.1007/s11172-014-0575-x. [Ostrovskaya L.A., Varfolomeev S.D., Voronkov M.G. et al. Polymetalacrylates, ferrocene compounds, polysuccinimide as potential antitumor drugs. Izv. RAN Ser. khim. = Russian Chemical Bulletin 2014;5:1211–8. (In Russ.)].
 13. Островская Л.А., Корман Д.Б., Грехова А.К. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевого эффекта препарата аурумакрила. Изв. РАН. Сер. хим. 2017;66(12):2333–7. DOI: 10.1007/s11172-017-2025-z. [Ostrovskaya L.A., Grehova A.K., Korman D.B. et al. Experimental study of the antitumor effect of aurumacryl. Izv. RAN Ser. khim. = Russian Chemical Bulletin 2017;66(12):2333–7. (In Russ.)].
 14. Островская Л.А., Грехова А.К., Корман Д.Б. и др. Клеточные эффекты противоопухолевого препарата аурумакрил. Биофизика 2017;62(3):598–603. DOI: 10.1134/S0006350917030150. [Ostrovskaya L.A., Grehova A.K., Korman D.B. et al. Cellular Effects of the Antitumor Drug Aurumacryl. Biophizika = Biophysics 2017;62(3):598–603. (In Russ.)].
 15. Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В. и др. Металлополиакрилаты – новый класс потенциальных противоопухолевых препаратов. Химическая физика 2019;38(12):64–73. DOI: 10.1134/S0207401X19120161. [Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Bluhterova N.V. et al. Polyacrylates of metals are the new class of the potential antitumor drugs. Khimicheskaya fizika = Russ J Phys Chem B 2019;38(12):64–73. (In Russ.)].
 16. Смирнова М.С., Спиридонов В.В., Позднякова Н.В. и др. Способ получения полиакрилата золота, проявляющего противоопухолевую активность. Патент на изобретение РФ № 2690536 от 04.06.2019. [Smirnova M.S., Spiridonov V.V., Pozdniakova N.V. et al. Method of producing gold polyacrylate exhibiting anti-tumor activity. RF Patent of Invention № 2690536 from 04.06.2019. (In Russ.)].
 17. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. (Ред. А.Н. Миронов и др.). М.: Гриф и К. 2012. С. 642–57. [Treschalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. et al. Guidelines for Preclinical Study of Pharmacological Substances. Part one. (Ed. by A.N. Mironov). Moscow: Griff i K. 2012. Pp. 642–57. (In Russ.)].
 18. Корман Д.Б., Некрасова Е.И., Островская Л.А. и др. Чувствительность клеток опухолей человека к цитотоксическому действию полиакрилата золота (аурумакрил). Биофизика 2019;64(6):1138–45. DOI: 10.1134/S0006350919060125. [Korman D.B., Nekrasova E.I., Ostrovskaya L.A. et al. The sensitivity of human tumor cells to the cytotoxic action of aurum polyacrylate (aurumacril). Biophizika 2019;64(6):1138–45. (In Russ.)].
 19. Островская Л.А., Корман Д.Б., Бурмий Ж.П. и др. Экспериментальное изучение фармакокинетики противоопухолевого препарата аурумакрил. Биофизика 2018;63(3):606–14. DOI: 10.1134/S0006350918030181. [Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Burmij J.P. et al. An Experimental Study of the Pharmacokinetics of the Antitumor Drug Aurumacryl. Biophizika = Biophysics 2018;63(3):606–14. (In Russ.)].
 20. Karandashev V.K., Orlova T.A., Lezhnev A.E. et al. Use of the inductively coupled plasma mass spectrometry for element analysis of environmental objects. Inorganic Materials 2008;44(14):1491–1500. DOI: 10.1134/S0020168508140045.
 21. Абзаева К.А., Жилицкая Л.В., Белозерская Г.Г. и др. Влияние природы металла на гемостатическую активность водорастворимых нанокмозитов серебра и золота. Изв. РАН. Сер. хим. 2017;12:2314–6. DOI: 10.1007/s11172-017-2021-3. [Abzaeva K.A., Zhilitskaya L.V., Belozerskaya G.G. et al. Effect of the metal nature on hemostatic activity of water-soluble gold and silver nanocomposites. Izv RAN Ser khim = Russian Chemical Bulletin 2017;66(12): 2314–6. (In Russ.)].
 22. Ranconi L., Aldinucoi D.P., Fregona D. Latest insights into anticancer activity of gold(III)-dithiocarbamate complexes. Anti-Cancer Agents in Med Chem 2010;4(4):283–92. DOI: 10.2174/187152010791162298/.
 23. Saggioro D., Rigobello M.P., Paloschi L. et al. Gold (III)-dithiocarbamate complexes induce cancer cell death triggered by thioredoxin redox system inhibition and activation of ERK pathway. Chemistry & Biology 2007;14:1128–39. DOI: 10.1016/j.chembiol.2007.08.016.
 24. Casini A., Messori L. Molecular mechanisms and proposed targets for selected anticancer gold compounds. Curr Top Med Chem 2011;11:2647–60. DOI: 10.2174/156802611798040732.
 25. Западский Б.И., Котова А.В., Матвеева И.А. и др. Индуцированный УФ облучением процесс формирования наноразмерных частиц золота в трехмерной полимерной матрице. Химическая физика 2010;29(10):87–97. [Zapadinskii B.I., Kotova A.V., Matveeva I.A. et al. Uv radiation induced formation of gold nanoparticles in threedimensional. Khimicheskaya fizika = Russ J Phys Chem B 2010;29(10):87–97. (In Russ.)].
 26. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 293 с. [Plate N.A., Vasilyev A.E. Physiologically Active Polymers. Moscow: Khimiya, 1986. 293 p. (In Russ.)].

ORCID авторов/ ORCID of authors

Л.А. Островская /L.A. Ostrovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9484-5578>

Д.Б. Корман /D.B. Korman: <https://orcid.org/0000-0002-8890-1924>

Н.В. Блюхтерова /N.V. Bluhterova: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6950>

М.М. Фомина /M.M. Fomina: <https://orcid.org/0000-0002-5202-5088>

В.А. Рыкова /V.A. Rikova: <https://orcid.org/0000-0001-6163-2923>

А.К. Чигасова /A.K. Chigasova: <https://orcid.org/0000-0001-7288-7155>

Е.И. Некрасова /E.I. Nekrasova: <https://orcid.org/0000-0002-1703-5010>

К.А. Абзаева /K.A. Abzaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5659-7078>

О.О. Рябая /O.O. Riabaya: <https://orcid.org/0000-0001-6295-3497>

Ж.П. Бурмий /J.P. Burmiy: <http://orcid.org/0000-0003-4195-9392>

Вклад авторов

Л.А. Островская: разработка дизайна исследования, анализ экспериментальных и литературных данных, написание статьи (текст, рисунки, таблицы);

Д.Б. Корман: обзор публикаций по теме статьи, анализ экспериментальных и литературных данных, участие в написании раздела «Обсуждение результатов»;

Н.В. Блюхтерова, М. М. Фомина, В. А. Рыкова: проведение экспериментальных исследований *in vivo*;

А.К. Чигасова, Е.И. Некрасова, О.О. Рябая: проведение экспериментальных исследований *in vitro*;

К.А. Абзаева: синтез и физико-химическая характеристика препарата аурумакрил;

Ж.П. Бурмий: участие в экспериментальном изучении фармакокинетики препарата аурумакрил.

Authors' contributions

L.A. Ostrovskaya: study design, analysis of the experimental results and literary data, preparation of the paper (text, tables, figures);

D.B. Korman: review of the publications on the paper topic, participation in the analysis of the experimental results and literary data as well as in the preparation of the section "Discussion" of the paper;

N.V. Bluhterova, M.M. Fomina, V.A. Rikova: participation in the experimental study of the drug *in vivo*;

A.K. Chigasova, E.I. Nekrasova, O.O. Riabaya: participation in the experimental study of the drug *in vitro*;

K.A. Abzaeva: synthesis, physical and chemical characteristics of the aurumacryl;

J.P. Burmiy: participation in the experimental study of the aurumacryl pharmacokinetics.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Statement on the welfare of animals. All applicable international, national, and institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

Финансирование. 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 (26 сентября 2017 г.).

Financing. The work was financially supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in the framework of the Federal Target Program "Research and Development in Priority Areas for the Development of Russia's Science and Technology Complex for 2014–2020". Project № 14.607.21.0199 (26th September 2017).

Статья поступила: 19.06.2020. Принята к публикации: 02.10.2020.

Article submitted: 19.06.2020. Accepted for publication: 02.10.2020.