

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ С АНТИПИРИНОМ

И.С. Голубева¹, Н.П. Яворская¹, М.А. Барышникова¹, Д.А. Афанасьева¹, А.А. Рудакова¹,
Г.Н. Апрышко¹, Н.С. Рукк², А.Ю. Скрыбина²

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

² ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (МИТХТ); Россия, 119454 Москва, проспект Вернадского, 78

Контакты: Ирина Сергеевна Голубева irinagolubewa52@mail.ru

Цель работы — исследование потенциальной противоопухолевой активности координационных соединений редкоземельных элементов.

Материалы и методы. Исследованы цитотоксическая (*in vitro*) и противоопухолевая (*in vivo*) активность 28 координационных соединений редкоземельных элементов — иодиды и перхлораты, содержащие в качестве лиганда антипирин.

Результаты. Исследованные соединения в концентрации 100 мкМ не оказывали цитотоксического действия на клетки опухолей человека 5 линий различного гистогенеза. Однако в экспериментах на животных с солидными перевиваемыми опухолями обнаружена противоопухолевая активность для двух комплексов — антипириновых производных иодидов гадолиния и неодима.

Заключение. Полученные данные указывают на целесообразность более углубленного изучения противоопухолевой активности 2 комплексов (антипириновых производных иодидов гадолиния и неодима) на большем количестве мышей, с изменением доз, в том числе на асцитных опухолях, а также при подкожном и пероральном путях введения.

Ключевые слова: комплексы лантаноидов с антипирином, цитотоксичность, противоопухолевая активность

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-89-95

POTENTIAL ANTITUMOR ACTIVITY STUDIES ON SOME COORDINATION COMPOUNDS OF RARE EARTH ELEMENTS WITH ANTIPYRINE

I.S. Golubeva¹, N.P. Yavorskaya¹, M.A. Baryshnikova¹, D.A. Afanasieva¹, A.A. Rudakova¹,
G.N. Apryshko¹, N.S. Rukk², A.Yu. Skryabina²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe Sh., Moscow, 115478, Russia;

² Moscow Technological University (MITHT); 78 Prospekt Vernadskogo, Moscow, 119454, Russia

The aim of this study was to examine the anticancer activity of rare earth elements complexes with antipyrine.

Materials and methods. We have studied the cytotoxic activity of *in vitro* and antineoplastic activity *in vivo* of 28 iodides and perchlorates containing as a ligand antipyrine.

Results. Here we show, that none of tested compounds exert cytotoxic action on 5 human cancer cell lines of different histogenesis at a concentration of 100 μ M. However, we observe that two complexes of antipyrine derivatives with iodides of gadolinium and neodymium possess anti-tumor activity in experiments with transplantable solid tumors.

Conclusion. The data obtained indicate the feasibility of further studies of these two complexes on a larger number of mice, with changing doses and routes of administration. We also suggest the investigation of these compounds on ascites tumors.

Key words: lanthanide complexes with antipyrine, cytotoxicity, antitumor activity

Введение

В последние годы растет интерес к исследованию координационных соединений редкоземельных элементов (РЗЭ) как потенциальных средств для диагностики и лечения рака [1–8].

В обзорах обобщены данные литературы о комплексных соединениях РЗЭ, проявляющих противоопухолевую активность [9, 10]. Цитотоксическую и антипролиферативную активность проявляют комплексные соединения РЗЭ с некоторыми органическими

лигандами, многие из которых являются биологически активными соединениями (плюмбагин; 3,5-пиразолдикарбоновая кислота; 2-тиоацетатбензотиазол; производные геспертина, порфирина, 8-оксигинолина, кумарина, пиразолона, 5-фторурацила и фталоцианина; лиганды, содержащие ацетилацетонатные, 1,10-фенантролиновые фрагменты, и др.). Интересно, что в большинстве случаев противоопухолевая активность комплексов выше в сравнении с активностью лигандов и исходных солей РЗЭ и часто превышает активность цисплатина и других лекарственных препаратов. Кроме взаимодействия с ДНК, сообщалось о таких механизмах действия цитотоксических комплексов РЗЭ, как ингибирование кальциевых потоков, антиоксидантные свойства, гидролитическое расщепление фосфатно-эфирных связей, ингибирование тиоредоксинредуктазы, разрушение митохондрий, индукция апоптоза [2].

Значительный интерес представляют комплексы антипирина (2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он, AP) и его производных с РЗЭ. В работах исследованы строение и физико-химические свойства комплексов иодидов и перхлоратов РЗЭ с антипирином [5, 11]. Изучение цитотоксичности на линиях клеток NCTC clone L929 (фибробласты, полученные из клеток подкожной соединительной ткани мышей С3Н/Ап) и клеток Нер-2 (эпидермоидная карцинома гортани человека) показало, что комплексы при равных концентрациях ингибируют клетки обоих типов в большей степени, чем несвязанный антипирин [5].

Цель работы — исследовать потенциальную противоопухолевую активность координационных соединений РЗЭ, синтезированных в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова» (переименован в ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», МИТХТ), *in vitro* и *in vivo* по методикам, применяемым в ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина») при поиске новых противоопухолевых средств.

Материалы и методы

Исследование противоопухолевой активности соединений проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под ред. А.Н. Миронова [12].

При исследовании противоопухолевой активности *in vitro* (цитотоксичности) использовали клеточные линии 5 опухолей человека различного гистогенеза: карциномы толстой кишки НСТ116, аденокарциномы простаты РС3, аденокарциномы легкого А549, аденокарциномы молочной железы MCF-7, Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat — полученные

из Банка клеточных линий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Цитотоксичность оценивали с помощью МТТ-теста [13].

Для постановки МТТ-теста клеточные линии культивировали в 96-луночных плоскодонных планшетах (Costar, USA) в течение суток в среде RPMI-1640, содержащей 10 % телячьей эмбриональной сыворотки, L-глутамин, пенициллин-стрептомицин, аминокислоты, пируват натрия и раствор витаминов («ПанЭко», Россия), при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂. Затем в каждую лунку добавляли исследуемые соединения в конечной концентрации 100 мкМ. Клетки инкубировали в присутствии изучаемых соединений в течение 72 ч в 5 % CO₂ при 37 °С. Эксперименты с каждым соединением повторяли трижды. Водорастворимые соединения растворяли в воде, нерастворимые или плохо растворимые — в диметилсульфоксиде, так, чтобы концентрация диметилсульфоксида или воды в лунке не превышала 1 %. В качестве контроля использовали лунки с клетками, содержащие 1 % диметилсульфоксида или воды в полной ростовой среде.

Процент ингибирования роста клеток (И) рассчитывали по формуле:

$$И = (1 - (O_o/O_k)) \times 100 \%,$$

где O_о — оптическая плотность в опытных лунках, O_к — оптическая плотность в контрольных лунках.

Соединение считали активным, если оно подавляло рост клеток более чем на 50 % в концентрации ≤ 100 мкМ (ИК₅₀ ≤ 100 мкМ).

Противоопухолевую активность *in vivo* исследовали на перевиваемых опухолях мышей. Использованы традиционно применяемые при первичном изучении противоопухолевой активности перевиваемые опухоли: асцитная форма лимфоцитарного лейкоза Р-388, асцитная форма опухоли Эрлиха, солидные опухоли — аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ, меланома В-16, рак легкого Льюис. Штаммы перевиваемых опухолей получены из Банка опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Опухоли поддерживались *in vivo* путем внутримышечной перевивки (меланома В-16 и рак легкого Льюис — на мышцах линии С57В1/6, рак толстой кишки АКАТОЛ — на мышцах линии BALB/С), а также внутрибрюшинной перевивки (лимфоцитарный лейкоз Р-388 — на мышцах линии DBA₂, опухоль Эрлиха — на беспородных мышцах).

В терапевтических опытах использованы мыши (самки) разведения отдела лабораторных животных ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» следующих линий: гибриды первого поколения (С57В1/6j x DBA₂) F1 (В6D2F1), BALB/С и DBA₂ в возрасте 1,5–2 мес с начальной массой 19–23 г.

Мышей содержали в виварии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в помещении с дневным освещением, контролем температуры и влажности воздуха, на брикетированном корме с постоянным доступом к воде. Все эксперименты проводили в соответствии с правилами работы с животными согласно международным и российским нормам [14].

Перед опытами мышей распределяли по группам. В контрольной группе с опухолью без специфического воздействия было 10 мышей, в опытных группах — 6–7 животных. Наблюдение за мышами проводили до их гибели.

Для терапевтического эксперимента клетки лейкоза Р-388 и опухоли Эрлиха перевивали по стандартной методике гибридам В6D2F1 внутрибрюшинно — по 10^6 клеток на мышь в 0,4 мл питательной среды 199. Средняя продолжительность жизни мышей с привитыми асцитными опухолями составила 9–11 дней (для лейкоза Р-388) и 12–20 дней (для опухоли Эрлиха).

Солидные опухоли перевивали, инокулируя подкожно в правую подмышечную область каждой мыши по 50 мг опухолевой взвеси в среде 199 в разведении 1: 10 (5×10^6 клеток) рака толстой кишки АКАТОЛ — мышам линии BALB/C, меланомы В-16 и рака легкого Льюис — мышам гибридной линии В6D2F1.

Лечение мышей с асцитными опухолями начинали через 24 ч, а мышей с солидными опухолями — через 48 ч после перевивки опухолей. Дозы рассчитывали индивидуально на мышь. Растворы субстанций изучаемых соединений готовили непосредственно перед их введением.

Мышам с асцитными опухолями исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 5 дней через 24 ч (лимфолейкоз Р-388 — в дозе 150 мг/кг, опухоль Эрлиха — 120–100 мг/кг). Мышам с солидными опухолями соединения вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 5 дней через 24 ч в дозах 100 мг/кг (меланома В-16) и 120 мг/кг (рак толстой кишки АКАТОЛ и рак легкого Льюис).

Результаты лечения оценивали по показателям торможения роста опухоли (ТРО) и увеличения продолжительности жизни. ТРО (%) вычисляли по формуле:

$$\text{ТРО} = (V_k - V_0) / V_k \times 100 \%,$$

где V_k и V_0 — средний объем опухолей (мм^3) в контрольной и опытной группах, который для каждой солидной опухоли определяли как произведение размеров 3 перпендикулярных диаметров опухолевого узла. Измерение объема опухолей проводили на разных сроках после окончания лечения.

Увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) леченых животных по сравнению с контрольной группой вычисляли по формуле:

$$\text{УПЖ} = (\text{СПЖ}_0 - \text{СПЖ}_k) / \text{СПЖ}_k \times 100 \%,$$

где СПЖ₀ и СПЖ_к — средняя продолжительность жизни (сутки) мышей в опытной и контрольной группах. Показатели эффективности изучаемых соединений определяли в сравнении с контрольной группой.

Активными в противоопухолевом отношении считали дозы соединений, вызывающие ТРО ≥ 50 % продолжительностью не менее 16 дней после окончания лечения или УПЖ ≥ 25 %.

Токсичность доз соединений оценивали по срокам гибели леченых животных в сравнении с гибелью животных в контрольной группе. Состояние животных визуально оценивали ежедневно.

Для исследования потенциальной противоопухолевой активности были переданы синтезированные ранее [5, 15] 28 соединений РЗЭ, из которых 14 — иодида, а 14 — перхлораты координационных соединений лантаноидов (кроме прометия), содержащих в качестве лиганда антипирин (табл. 1). На рисунке представлены примеры структурных формул изученных соединений.

Для сравнения была исследована цитотоксичность чистого 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 (антипирина) и 3 его производных (табл. 2).

Результаты и обсуждение

В табл. 3 представлены показатели ингибирования роста клеточных линий под действием изученных соединений.

Из приведенных данных видно, что в концентрации 100 мкМ ни одно из соединений не ингибировало рост опухолевых клеток 5 использованных линий на 50 %. Поскольку согласно критерию, указанному в [12], активными считаются вещества с $\text{ИК}_{50} \leq 100$ мкМ, можно сделать вывод, что исследованные соединения цитотоксическую активность не проявили.

Влияние иодидов координационных соединений лантаноидов, содержащих в качестве лигандов антипирин, было изучено ранее с использованием МТТ-теста в культурах мышинных фибробластов L929, клон NCTN, и клеток эпидермоидного рака человека Нер-2 [5]. Исследованы 4 концентрации: 0,001; 0,01; 0,1 и 1,0 мг/мл. Пересчет на молярные концентрации показал, что выживаемость фибробластов в присутствии 530 мкМ антипирина составляла $81,3 \pm 4,8$ % (т. е. всего около 20 % торможения роста клеток), а все исследованные координационные соединения приблизительно в тех же молярных концентрациях ингибировали рост фибробластов в большей степени. Наиболее активным было соединение лутетия, в присутствии 590 мкМ которого выживаемость фибробластов снижалась до $39,0 \pm 8,6$ %, что соответствует около 60 % торможения

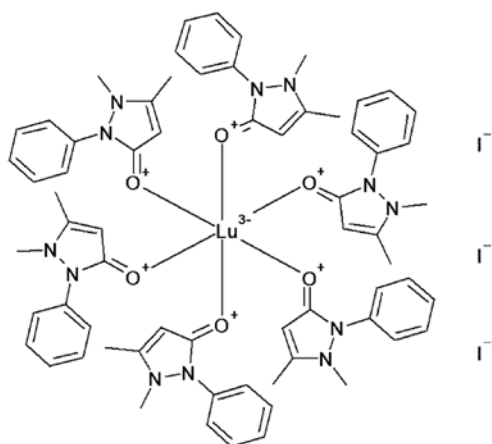
Таблица 1. Изученные координационные соединения лантаноидов

Химическое название соединения	Шифр
Иодиды:	
иодид гексакис (антипирин) лантана (III) $[\text{La}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	57-I
иодид гексакис (антипирин) церия (III) $[\text{Ce}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	58-I
иодид гексакис (антипирин) празеодима (III) $[\text{Pr}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	59-I
иодид гексакис (антипирин) неодима (III) $[\text{Nd}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	60-I
иодид гексакис (антипирин) самария (III) $[\text{Sm}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	62-I
иодид гексакис (антипирин) европия (III) $[\text{Eu}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	63-I
иодид гексакис (антипирин) гадолиния (III) $[\text{Gd}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	64-I
иодид гексакис (антипирин) тербия (III) $[\text{Tb}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	65-I
иодид гексакис (антипирин) диспрозия (III) $[\text{Dy}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	66-I
иодид гексакис (антипирин) гольмия (III) $[\text{Ho}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	67-I
иодид гексакис (антипирин) эрбия (III) $[\text{Er}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	68-I
иодид гексакис (антипирин) тулия (III) $[\text{Tm}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	69-I
иодид гексакис (антипирин) иттербия (III) $[\text{Yb}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	70-I
иодид гексакис (антипирин) лютеция (III) $[\text{Lu}(\text{AP})_6]\text{I}_3$	71-I
Перхлораты:	
перхлорат гексакис (антипирин) лантана (III) $[\text{La}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	57-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) церия (III) $[\text{Ce}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	58-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) празеодима (III) $[\text{Pr}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	59-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) неодима (III) $[\text{Nd}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	60-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) самария (III) $[\text{Sm}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	62-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) европия (III) $[\text{Eu}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	63-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) гадолиния (III) $[\text{Gd}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	64-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) тербия (III) $[\text{Tb}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	65-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) диспрозия (III) $[\text{Dy}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	66-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) гольмия (III) $[\text{Ho}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	67-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) эрбия (III) $[\text{Er}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	68-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) тулия (III) $[\text{Tm}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	69-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) иттербия (III) $[\text{Yb}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	70-Cl
перхлорат гексакис (антипирин) лютеция (III) $[\text{Lu}(\text{AP})_6](\text{ClO}_4)_3$	71-Cl

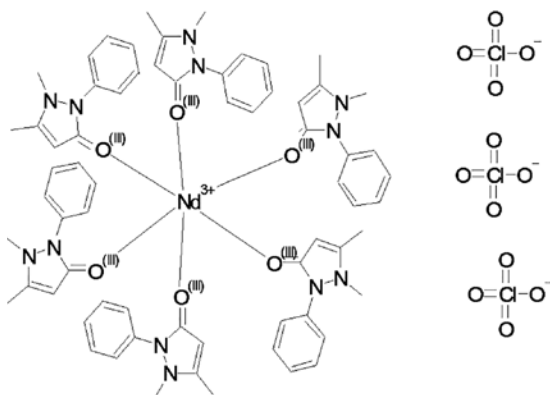
Таблица 2. Изученные производные антипирина

Химическое название соединения	Шифр
1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 (антипирин) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	AP
2- (4-хлорфенил) – 5-метил-4Н-пиразол-3-он $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$	AP-Me-Cl
4-амино-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразол-3-он $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	AAP
5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-он $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	AP-Me

Иодид гексакис(антипирин)лютеция(III)



Перхлорат гексакис(антипирин)неодима(III)



Примеры структурных формул изученных соединений

роста клеток. Аналогичная тенденция увеличения способности роста клеток при переходе от антипирин к содержащим его координационным соединениям РЗЭ наблюдалась в культуре клеток линии Нер-2.

Несовпадение полученных нами отрицательных результатов оценки цитотоксичности с данными литературы может быть обусловлено использованием в эксперименте [5] более высоких концентраций испытуемых соединений.

На основании результатов [5] 2 соединения — иодид гексакис (антипирин) неодима (III) (60-I) и иодид гексакис (антипирин) гадолиния (III) (64-I) — были изучены *in vivo*. Выбор в качестве комплексообразователей неодима и гадолиния обусловлен особенностями их электронного строения, приводящего к возникновению «гадолиниевого излома» и вторичной периодичности [16].

Подбор доз для исследования соединений проводили на асцитных опухолевых моделях мышей — лимфолейкозе Р-388 и опухоли Эрлиха. Для терапевтических экспериментов были выбраны переносимые дозы 100 и 120 мг/кг.

Таблица 3. Результаты скрининга *in vitro*

Концентрация соединений 100 мкМ	Ингибирование роста клеточных линий, %				
	HCT-116	Jurkat	MCF-7	PC-3	A549
64-I	1	19	−4	28	−7
60-I	12	26	−5	30	1
57-I	5	8	5	19	6
62-I	1	5	3	30	7
59-I	15	9	17	46	16
58-I	7	5	17	20	10
63-I	3	16	0	32	5
65-I	0	7	7	35	7
66-I	2	6	9	27	5
67-I	−14	−3	−8	26	−10
68-I	−2	−1	−2	20	1
69-I	1	0	−2	15	8
70-I	4	−2	8	14	8
71-I	4	0	0	12	12
57-Cl	23	−1	6	17	2
58-Cl	19	−6	−1	21	1
59-Cl	19	−4	19	26	−4
60-Cl	21	−5	11	9	7
62-Cl	23	−11	12	24	6
63-Cl	24	−7	13	17	5
64-Cl	23	−7	13	27	3
65-Cl	27	−4	11	7	5
66-Cl	25	2	1	26	13
67-Cl	16	−5	7	24	−1
68-Cl	24	3	5	21	7
69-Cl	24	−2	5	19	8
70-Cl	25	−2	12	24	17
71-Cl	23	5	10	19	10
AP	17	2	12	10	4
AP-Me-Cl	35	−21	2	23	−11
AAP	17	5	7	10	4
AP-Me	20	−4	4	26	10

При исследовании на солидной опухоли меланоме В-16 (табл. 4) доза 100 мг/кг, вводимая ежедневно внутривенно 5 раз через 24 ч, показала наличие противоопухолевого эффекта по окончании лечения животных у соединения 64-I (ТРО = 78 %), эффект

Таблица 4. Противоопухолевая активность соединений на модели меланомы В-16

Соединение	Доза, мг/кг 5 × 24 ч	ТРО, %							ПЖ, дни	СПЖ, дни	УПЖ, %	Средний вес опухоли, г	Гибель, n/n
		дни после окончания лечения											
		1	4	8	12	15	19	22					
64-I	100	78*	23	53*	59*	50*	54*	35	29—45	38,3	-	9,2	0/6
60-I	100	48*	+28	29	38*	62*	49*	32	35—49	43,3	-	12,3	0/6
Контроль									31—72	50		10	

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: ТРО – торможение роста опухоли, ($p \leq 0,05$), ПЖ – продолжительность жизни животных (минимум – максимум), СПЖ – средняя продолжительность жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни. * Статистически достоверно по сравнению с контролем, п/п – количество павших животных / количество выживших животных; введение препарата – внутрибрюшинное.

Таблица 5. Противоопухолевая активность соединений на модели рака толстой кишки АКАТОЛ

Соединение	Доза, мг/кг 5 × 24 ч	ТРО, %									ПЖ, дни	СПЖ, дни	УПЖ, %	Средний вес опухоли, г	Гибель, п/п
		дни после окончания лечения													
		1	4	8	13	16	20	23	27	29					
64-I	120	39*	53*	49*	47*	54*	48*	52*	42*	38*	64—73	68	-	5	0/7
60-I	120	39*	55*	57*	59*	60*	52*	52*	54*	44*	61—77	68	-	5	0/7
Контроль											63—73	68		8	

Таблица 6. Противоопухолевая активность соединений на модели рака легкого Льюис

Соединение	Доза, мг/кг 5 × 24 ч	ТРО, %							ПЖ, дни	СПЖ, дни	УПЖ, %	Средний вес опухоли, г	Гибель, п/п
		дни после окончания лечения											
		1	4	8	12	15	19	22					
64-I	120	46*	54*	57*	60*	53*	54*		25–31	29	11	10	0/6
60-I	120	57*	48*	53*	57*	48*	41*		23–31	27	5	11	0/6
Контроль									20–31	26		12	

сохранялся в процессе наблюдения на уровне 54 % до 19-го дня. Соединение 60-I не проявило противоопухолевого эффекта в этой дозе.

В табл. 5 представлены результаты определения противоопухолевой активности на модели рака толстой кишки АКАТОЛ. В дозе 120 мг/кг при введении ежедневно внутрибрюшинно 5 раз через 24 ч оба соединения оказывали на опухоль АКАТОЛ небольшое противоопухолевое действие (ТРО = 53–52 % для 64-I и ТРО = 55–54 % для 60-I), сохраняющиеся до 23 и 27-го дня наблюдения после окончания лечения, соответственно.

Результаты, полученные на модели рака легкого Льюис, показали, что оба соединения обладают пороговой активностью, сохраняющейся для соединения 64-I до 19-го дня, а для соединения 60-I – до 12-го дня наблюдения после окончания лечения (табл. 6).

Заключение

Все изученные соединения не оказывали цитотоксического действия на клетки опухолей человека линий НСТ-116, РС-3, А549, МСF-7, Jurkat *in vitro* в концентрации 100 мкМ.

Обнаружено противоопухолевое действие *in vivo* соединения 64-I на мышинные рак толстой кишки АКАТОЛ, рак легкого Льюис и меланому В-16 и соединения 60-I на мышинные рак толстой кишки АКАТОЛ и рак легкого Льюис.

Результаты исследования указывают на целесообразность дальнейшего изучения противоопухолевой активности соединений 64-I и 60-I при других режимах и способах введения (подкожном и пероральном). Возможно также исследование противоопухолевой активности *in vivo* других координационных соединений лантаноидов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Рукк Н.С., Скрябина А.Ю., Апрышко Г.Н. Поиск потенциальных противоопухолевых комплексных соединений редкоземельных металлов. Российский биотерапевтический журнал 2009;2:14–5.
2. Baran E.J. La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XVIII. Compuestos de Lantánidos. Lat Am J Pharm 2007;26(4):626–34.
3. Karthikeyan G., Mohanraj K., Elango K.P., Girishkumar K. Synthesis, spectroscopic characterization and antibacterial activity of lanthanide – tetracycline complexes. Transition Met Chem 2004;29(1):86–90.
4. Liu Y., Wang Z., Zhang Z. et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of ternary complexes of all-trans retinoic acid with earth metals. J Coord Chem 1999;47(3):441–50.
5. Rukk N.S., Albov D.V., Shamsiev R.S. et al. Synthesis, X-ray crystal structure and cytotoxicity studies of lanthanide(III) iodide complexes with antipyrine. Polyhedron 2012;44:124–32.
6. Xi P.-X., Xu Z.-H., Liu X.-H. et al. Synthesis, characterization, antioxidant activity, and DNA-binding studies of 1-Cyclohexyl-3-tosylurea and its Nd (III), Eu (III) complexes. Chem Pharm Bull 2008;56(4):541–6. PMID:18379105.
7. Yang L., Tao D., Yang X. et al. Synthesis, characterization, and antibacterial activities of some rare earth metal complexes of pipemidic acid. Chem Pharm Bull 2003;51(5):494–8. PMID: 12736446.
8. Zhang J., Yang M. Research progress on drugs of rare earth complexes. Chin.J. Rare Metals 2005;29(6):919–26.
9. Рукк Н.С., Апрышко Г.Н., Скрябина А.Ю. Перспективность создания противоопухолевых лекарств на основе координационных соединений элементов ПИВ группы. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(2):47–50.
10. Teo R.D., Termini J., Gray H.B. Lanthanides: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. J Med Chem 2016 Jul 14;59(13):6012–24. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01975. PMID: 26862866.
11. Rukk N.S., Albov D.A., Shamsiev R.S. et al. Antipyrine complexes of rare earth iodides and perchlorates: structure and properties. Chem Listy 2012;106:991.
12. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. С. 642–657.
13. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 1983;65(1–2):55–63. PMID: 6606682.
14. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».
15. Рукк Н.С., Шамсиев Р.С., Кравченко В.В. и др. Спектральное и квантово-химическое исследование антипириновых производных некоторых комплексных соединений РЗЭ. Вестник МИТХТ 2012;7(6):69–74.
16. Бандуркин Г.А., Джурицкий Б.Ф., Тананаев И.В., Пахомов В.И. Особенности кристаллохимии соединений редкоземельных элементов. М.: Наука, 1984. С. 229.