

КАТИОН НИТРОЗОНИЯ КАК КОМПОНЕНТ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ

© 2021 г. А.Ф. Ванин*, **, Л.А. Островская***, Д.Б. Корман***, Н.В. Блюхтерова***, В.А. Рыкова***, М.М. Фомина***

*Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

**Институт регенеративной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

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

E mail: larros@list.ru

Поступила в редакцию 05.08.2021 г.

После доработки 16.09.2021 г.

Принята к публикации 17.09.2021 г.

Исследована противоопухолевая эффективность сочетанного применения экзогенного донора цитотоксических катионов нитрозония, биядерных динитрозильных комплексов железа с глутатионом и диэтилдитиокарбамата натрия на модели карциномы легких Льюис мышей. Установлено, что торможение роста опухоли под влиянием динитрозильных комплексов железа (2 мкМ/кг, внутривенно), диэтилдитиокарбамата натрия (250 мкМ/кг, внутрибрюшинно) и при их совместном применении составило 48, 76 и 57% соответственно. Предполагается, что этот эффект обусловлен способностью диэтилдитиокарбамата натрия разрушать в опухолях эндогенные динитрозильные комплексы железа с высвобождением из них катионов нитрозония, что и приводило к некоторому усилению противоопухолевого действия препаратов при их совместном применении.

Ключевые слова: биядерный динитрозильный комплекс железа с глутатионом, диэтилдитиокарбамат натрия, противоопухолевая активность *in vivo*, карцинома легких Льюис мышей.

DOI: 10.31857/S0006302921060181

Ранее нами было обнаружено, что генерирующие оксид азота моно- и биядерные формы динитрозильных комплексов железа с различными тиолсодержащими лигандами (М- и Б-ДНКЖ, формулы их основных резонансных структур соответственно $[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO, NO^+)]$ и $[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO^+)_2(NO)_2]$) обладают способностью задерживать развитие ряда солидных опухолей мышей (карцинома легких Льюис, аденокарциномы Акатол и Са-755). Противоопухолевый эффект изученных препаратов проявлялся при их введении как внутрибрюшинно (в/б), так и внутривенно (в/в) и колебался в пределах от 60 до 90% торможения роста опухоли, изменяясь в зависимости от дозового режима, схемы применения, времени оценки эффекта и природы опухолевого штамма

Сокращения: М- и Б-ДНКЖ — моно- и биядерные формы динитрозильных комплексов железа, в/б — внутрибрюшинное введение, в/в — внутривенное введение, ДЭТК — диэтилдитиокарбамат натрия, Б-ДНКЖ-GSH — биядерные динитрозильные комплексы железа с глутатионом, GS-NO — S-нитрозоглутатион.

[1–8]. Показан также определенный цитотоксический эффект некоторых из комплексов Б-ДНКЖ в отношении клеток опухоли человека (культура MCF7) [8, 9].

В принципе противоопухолевое и цитотоксическое действие ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами может определяться их способностью высвобождать при распаде как нейтральные молекулы NO, так и катионы нитрозония (NO^+) [10].

Нейтральные молекулы NO, связываясь с ионами супероксида, продуцируют анионы пероксинитрита, продукты распада протонированной формы которых — гидроксильные радикалы и диоксид азота — оказывают токсическое действие на клетки и ткани.

Катионы нитрозония NO^+ могут оказывать цитотоксическое действие, благодаря способности инициировать S-нитрозирование тиолсодержащих белков, нарушающее нормальное функционирование этих белков, что и приводит к негативным для клеток и тканей последствиям.

Выяснение вопроса о том, какой из указанных компонентов ДНКЖ — молекулы оксида азота NO или катионы нитрозония NO^+ — может оказывать решающее цитотоксическое действие на опухолевые клетки, требует специальных исследований.

Как было показано в работах [9, 11], ответить на этот вопрос можно, проводя изучение влияния производных дитиокарбамата, в частности диэтилдитиокарбамата (ДЭТК, формула $[\text{C}_2\text{H}_5]_2\text{N-CS}_2$), на цитотоксическое действие ДНКЖ.

При контакте с биядерными динитрозильными комплексами железа с глутатионом (Б-ДНКЖ-GSH) ДЭТК перехватывает на себя из железо-динитрозильной группы комплекса железо-мононитрозильный фрагмент с образованием устойчивых ЭПР-регистрируемых мононитрозильных комплексов железа с ДЭТК, практически не высвобождающих нейтральные молекулы NO. Что касается судьбы второго нитрозильного лиганда в железо-динитрозильной группе — он высвобождается в форме катиона нитрозония NO^+ , связывающегося с тиолами различного происхождения с образованием соответствующих S-нитрозотиолов, что и может определять цитотоксическое действие ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами в присутствии ДЭТК.

Именно таким путем было показано, что цитотоксическое действие Б-ДНКЖ-GSH или Б-ДНКЖ с меркаптосукцинатом на опухолевые клетки MCF7 [8, 9], а также цитотоксическое действие Б-ДНКЖ-GSH на бактерии *Escherichia coli* [11] определяется способностью этих комплексов выступать в качестве доноров катиона нитрозония NO^+ .

Задача предпринятого нами исследования состояла в исследовании роли катионов нитрозония NO^+ (с использованием вышеописанного подхода) в реализации противоопухолевого эффекта Б-ДНКЖ-GSH в условиях *in vivo*. С этой целью проведено изучение противоопухолевой эффективности сочетанного применения Б-ДНКЖ-GSH и ДЭТК на модели карциномы легких Льюис.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

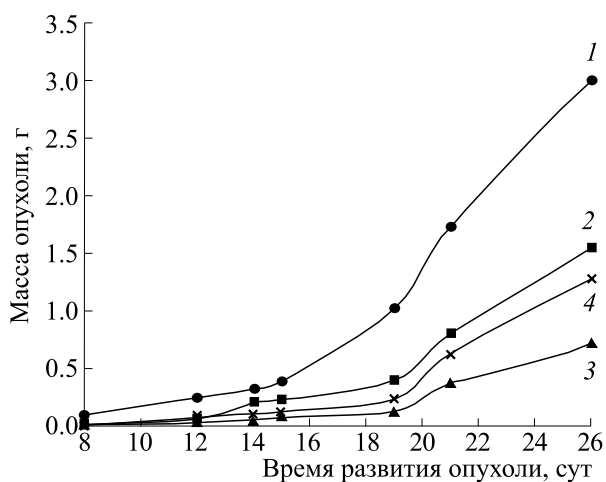
Препараты. В экспериментах использовали конвенциональный препарат диэтилкарбамата натрия (Sigma, США), ферросульфат железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (Fluka, Швейцария), восстановленный глутатион и нитрит натрия (Sigma, США). Газообразный NO получали в реакции ферросульфата железа с нитритом натрия в 0.1 М растворе HCl с последующим разделением NO и примесного диоксида азота (NO_2) методом низ-

котемпературной сублимации жидкой смеси этих газов в вакуумированной системе [8, 9].

Синтез Б-ДНКЖ-GSH проводили согласно описанному ранее «простейшему» методу синтеза ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами [8, 9, 12]. В соответствии с этим методом синтез 5 мМ раствора ДНКЖ с глутатионом проходил следующим образом. К 10 мл дистиллированной воды на воздухе добавляли 62 мг глутатиона (20 мМ), вызывавшего подкисление раствора до pH 4.0, с последующим введением в него 28 мг (10 мМ) сернокислого железа, приводившего к дальнейшему снижению pH до 3.8. После этого в раствор добавляли 6.9 мг (10 мМ) нитрита натрия, что приводило к розовому окрашиванию раствора, обусловленного образованием S-нитрозоглутатиона (GS-NO). Судя по интенсивности оптического поглощения на 334 нм, характерного для GS-NO, реакция заканчивалась через 1.5 ч с образованием 10 мМ этого соединения. После этого pH раствора повышали до 7.2, что приводило к оранжевому окрашиванию раствора, обусловленному начавшимся процессом образования Б-ДНКЖ-GSH в растворе при участии GS-NO, Fe^{2+} и глутатиона [12]. Для полного превращения GS-NO в Б-ДНКЖ-GSH требовалось несколько часов. После удаления образовавшегося за это время осадка гидроокиси трехвалентного железа путем фильтрации раствора через фильтровальную бумагу полученный раствор замораживали в жидком азоте и использовали (после размораживания) в экспериментах на животных. Оценку полученного количества Б-ДНКЖ-GSH (мол. масса 846 Да) проводили оптическим методом по интенсивности характерных для этого комплекса полос поглощения на 310 и 360 нм, характеризующихся коэффициентами экстинкции ϵ , равными соответственно 9200 и $7400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [9]. Согласно этой оценке концентрация Б-ДНКЖ-GSH в растворе составляла ~ 2.5 мМ (или 5 мМ в пересчете на один атом железа в комплексе).

Противоопухолевая активность *in vivo*. Эксперименты проведены на 50 инбредных мышах линии BDF₁ — гибридах первого поколения $f_1(\text{C}_{57}\text{Bl}/6 \times \text{DBA}_2)$, самках с массой тела 18–20 г, разведения питомника «Филиал «Столбовая» НЦБМТ ФМБА России». В качестве опухолевой тест-системы служила солидная опухоль мышей — карцинома легких Льюис, перевиваемая подкожно в соответствии со стандартной методикой [13].

Препараты Б-ДНКЖ-GSH вводили животным в виде водных растворов пятикратно в/в (в хвостовую вену мышей) на первые, четвертые, седьмые, десятые и тринадцатые сутки после перевивки опухоли в суточной дозе 2 мкг/кг. Растворы ДЭТК вводили в суточной дозе 50 мг/кг в/б через один час после введения Б-ДНКЖ-GSH.



Влияние сочетанного применения Б-ДНКЖ и ДЭТК на кинетику развития карциномы легких Льюис: 1 – контроль; 2 – Б-ДНКЖ, 2 мкМ/кг, в/в; 3 – ДЭТК, 50 мг/кг (250 мкМ/кг), в/б; 4 – ДНКЖ, 2 мкМ/кг, в/в + ДЭТК, 50 мг/кг, в/б с интервалом в 1 ч. Введение препаратов пятикратно на первые, четвертые, седьмые, десятые и тринадцатые сутки после перевивки опухоли.

Оценка противоопухолевой активности препаратов проведена при сопоставлении кинетики роста опухолей в группах контрольных и леченых животных. Показателем ростигибирующего эффекта препарата служил коэффициент торможения роста опухоли (ТРО, %), который определялся из соотношения: $TPO = (P_C - P_T)/P_C$, где P_C и P_T – объем (или масса) опухоли в группах контрольных и леченых животных соответственно. Для изучения кинетики роста опухолей проводили измерение двух взаимно перпендикулярных размеров опухолевого узла на протяжении всего периода развития опухолей. Объем опухоли вы-

числяли в соответствии с формулой для эллипсоида как $V = ab^2/2$, где a – длина, b – ширина и высота опухолевого узла. При оценке массы опухоли использовали величину плотности опухолевой ткани, равную 1 г/см^3 [13].

Каждая группа животных, получавших терапевтическое воздействие, состояла из шестисемью мышей при 8–10 животных в контроле. Наблюдение за животными продолжалось в течение всего периода развития опухоли, вплоть до гибели животных.

Статистическая обработка данных проведена путем оценки размеров опухолей (массы опухолей) у контрольных и леченых животных с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние Б-ДНКЖ-GSH и ДЭТК на развитие карциномы легких Льюис при отдельном и сочетанном введении мышам характеризуют данные, представленные на рисунке и в таблице.

Как видно, Б-ДНКЖ-GSH при пятикратном (на первые, четвертые, седьмые, десятые и тринадцатые сутки после перевивки опухоли) введении, в/в, в суточной дозе 2 мкМ/кг вызывал 50%-е торможение роста по сравнению с контролем. ДЭТК, введенный пятикратно, в/б, в суточной дозе 50 мг/кг, вызывал торможение роста опухоли почти на 80% по сравнению с контролем. Эффект совместного применения Б-ДНКЖ-GSH и ДЭТК (через один час после введения Б-ДНКЖ-GSH) соответствовал 60%-му ингибированию опухолевого роста по сравнению с контролем (рисунок, таблица).

Таким образом, сочетанное применение ДЭТК и Б-ДНКЖ в условиях наших опытов приводило лишь к незначительному повышению противоопухолевого эффекта Б-ДНКЖ (с 50 до 60%). При этом введение одного ДЭТК оказалось

Влияние сочетанного применения ДНКЖ и ДЭТК на развитие карциномы легких Льюис

Препарат	Доза	Время оценки эффекта, сут	Средняя масса опухоли, г	Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО, %)
ДНКЖ	2 мкМ/кг в/в	26	1.55 ± 0.1	48
ДЭТК	50 мг/кг в/б	26	0.72 ± 0.2	76
ДНКЖ + ДЭТК	2 мкМ/кг в/в + + 50 мг/кг в/б	26	1.28 ± 0.3	57
Контроль	—	26	3.00 ± 0.3	—

наиболее эффективным (80%) по сравнению с влиянием других воздействий. Во всех этих случаях подавление роста опухоли наблюдалось в течение недели после окончания введения животным указанных агентов (тринадцатые сутки после перевивки опухоли), после чего начинался постепенный рост опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем перейти к обсуждению полученных результатов, следует отметить существенное различие в концентрации Б-ДНКЖ-GSH, при котором достигалось подавление роста опухоли на начальной его стадии в экспериментах, проводившихся *in vivo* (на мышах) в настоящей работе, а также в наших предыдущих исследованиях [5–8], с одной стороны, и в экспериментах *in vitro*, проводившихся нами на культуре опухолевых клеток MCF7, с другой стороны [8, 9].

В экспериментах *in vivo* рост карциномы Льюис полностью блокировался на несколько недель при пятикратном в/в введении Б-ДНКЖ-GSH в дозе 2 мкМ/кг, тогда как 50%-я гибель клеток в культуре (в экспериментах *in vitro*) достигалась при концентрации Б-ДНКЖ-GSH более 2 мМ. Очевидно, что это различие было обусловлено влиянием на противоопухолевое действие Б-ДНКЖ-GSH функционирующей в организме мышей иммунной системы — иммунокомпетентных клеток, опосредовавших действие Б-ДНКЖ-GSH на развитие перевиваемой опухоли. Эти клетки, поглощая вводившиеся комплексы, обеспечивали их концентрированное, избирательное поступление в опухоль, чем и достигалось ингибирующее действие Б-ДНКЖ-GSH на опухоль в сравнительно низких дозах.

Предположение о том, что иммунокомпетентные клетки способны эффективно поглощать ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, основывается на результатах исследования польских ученых, продемонстрировавших включение ДНКЖ в макрофаги RAW 264,7 [14]. Что касается передачи ДНКЖ в опухолевые клетки, этот эффект был продемонстрирован французскими исследователями, обнаружившими накопление этих комплексов при сокультивировании клеток лейкоза L1210 с макрофагами мышей, генерировавших ДНКЖ после их обработки бактериальными липополисахаридами [15].

Встает вопрос, почему примерно через неделю после окончания в/в введения мышам Б-ДНКЖ-GSH, как в отсутствие, так и при дополнительном введении животным ДЭТК, начинался рост опухоли? Ответ на этот вопрос очевиден: это означа-

ет только одно — в организме животных сохранялся клон опухолевых клеток, устойчивых к действию Б-ДНКЖ-GSH, как самих по себе, так и полностью распадающихся под действием ДЭТК. Такими клетками могли оказаться злокачественные клетки с делецией гена апоптоза, так что было бы интересно проверить, не приведет ли последующее введение животным Б-ДНКЖ-GSH, особенно в присутствии ДЭТК, к гибели и этих клеток. Тем самым будет получен ответ на вопрос, способны ли цитотоксические компоненты ДНКЖ — катионы нитрозония — полностью подавлять пролиферацию злокачественных опухолей.

Такого рода эксперимент можно было бы провести, исходя из обнаруженного в настоящей работе факта противоопухолевого действия ДЭТК на развитие опухоли *in vivo* при в/б введении мышам только одного этого агента (кривая 3 на рисунке).

Дело в том, что факт временного совпадения противоопухолевых эффектов Б-ДНКЖ-GSH и Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК, с одной стороны, и ДЭТК, с другой стороны (кривые 2–4 на рисунке) дает основание предполагать, что при действии на животных только одного ДЭТК его цитотоксическое действие, так же как при введении и Б-ДНКЖ-GSH, и Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК, обусловлено катионами нитрозония.

Последнее, естественно, должно было бы обеспечиваться появлением в опухолях динитрозильных комплексов железа эндогенного происхождения. О том, что такое вполне возможно, свидетельствуют зарегистрированные многими исследователями [16–19], в том числе и нами в опытах с карциномой Льюис [2], факты обнаружения в образцах злокачественных опухолей сигналов ЭПР нитрозильных комплексов гемопротеинов. Появление последних свидетельствует об усиленной генерации оксида азота иммунокомпетентными клетками как реакции организма на появление у мышей злокачественных клеток.

В работе американских исследователей [20] было показано, что при появлении NO в клетках макрофагов в них в первую очередь формируются ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, как парамагнитные (ЭПР-регистрируемые, М-ДНКЖ), так и диамагнитные (ЭПР-нерегистрируемые, Б-ДНКЖ). Из макрофагов эти комплексы могут переходить в опухолевые клетки, в которых они способны прочно связываться с экспрессируемой в присутствии NO глутатион-S-трансферазой [21, 22]. Это связывание стабилизирует динитрозильные комплексы железа, предотвращая их распад и

тем самым высвобождение из этих комплексов катионов нитрозония NO^+ , способных вызывать гибель опухолевых клеток. Такой распад могли инициировать молекулы ДЭТК, образующие, как об этом мы говорили во введении, прочно связанные моонитрозильные комплексы железа с ДЭТК, с одновременным высвобождением из ДНКЖ катионов нитрозония NO^+ .

Таким образом, если в предполагаемых экспериментах при повторной серии введения ДЭТК мышам-опухоленосителям (например, на девятинадцатые-двадцатые сутки после перевивки опухоли, как это следует из данных, представленных рисунке) окажется, что рост опухоли будет заблокирован, это будет означать, что сохранившиеся после первой серии введения мышам ДЭТК клетки, в действительности, чувствительны к губительному действию на них катионов нитрозония NO^+ . Исходя из этого, можно ожидать, что при таких последовательно повторяющихся сериях введения ДЭТК мышам-опухоленосителям, получившим ранее Б-ДНКЖ-GSH, опухоль может быть полностью ликвидирована.

Это ожидание подкрепляется еще и специфическим характером апоптотических процессов, вызываемых в клетках ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами. Как следует из работы российских и немецких исследователей [23], один из представителей таких комплексов — М-ДНКЖ с тиосульфатом — инициировал в клетках лейкоза человека (линия Jurkat) апоптоз по непонятному пока механизму. Инициированный этим комплексом апоптоз не подавлялся ни антиапоптотическим белком Bcl-2, ни ингибиторами каспазы-3, -6 или -8. Такое подавление характерно, как известно, для большинства индукторов апоптоза.

В заключение отметим, что обнаруженный в данной работе факт сохранения и даже некоторого повышения противоопухолевой активности Б-ДНКЖ-GSH при совместном применении с ДТЭК, являющимся «ловушкой» для молекул NO, можно рассматривать как свидетельство того, что эффект ингибирования роста опухоли обусловлен присутствием катионов нитрозония (NO^+).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных при выполнении работы были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **59**, 508 (2014).
2. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **60**, 152 (2015).
3. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **60**, 1157 (2015).
4. A. F. Vanin, L. A. Ostrovskaya, and D. B. Korman, Austin J. Reprod. Medicine & Infertility **2**, 1109 (2015).
5. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **62**, 591 (2017).
6. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **64** (6), 1216 (2019).
7. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **65** (1), 1 (2020).
8. А. Ф. Ванин, Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Биофизика **65** (5), 1009 (2020).
9. A. F. Vanin, V. A. Tronov, and R. R. Borodulin, Cell Biochem. Biophys. **79** (1), 93 (2021).
10. A. F. Vanin, *Dinitrosyl Iron Complexes as a "Working Form" of Nitric Oxide in Living Organisms* (Cambridge Scholars Publishing, Cambridge, UK, 2019).
11. A. F. Vanin, D. I. Telegina, V. D. Mikoyan, and S. V. Vasilieva, Cell Biochem. Biophys. (2021), in press.
12. R. R. Borodulin, L. N. Kubrina, V. O. Shvydkiy, et al., Nitric Oxide Biol. Chem. **35**, 110 (2013).
13. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., в кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*, под ред. А. Н. Миронова и др. («Гриф и К», М., гл. 39 (2012), сс. 642–657.
14. H. Lewandowska, T. M. Stepkowski, S. Meszynska-Wielgosz, et al. J. Inorg. Biochem. **188**, 29 (2018).
15. J. C. Drapier, C. Pellat, and Y. Henry, J. Biol. Chem. **266**, 10162 (1991).
16. N. M. Emanuel, A. N. Saprin, V. A. Shabalkin, et al., Nature **222**, 165 (1969).
17. T. Maruyama, N. Kataoka, S. Nagase, et al., Cancer Res. **31**, 179 (1971).
18. N. R. Bastian, C. Y. Yim, J. B. Hibbs, et al., J. Biol. Chem. **269**, 5127 (1994).
19. M. C. R. Symons and I. J. Rowland, Free Rad. Res. Comms. **21**, 197 (1994).
20. J. R. Hickok, S. Sahni, H. Shen, et al., Free Rad. Biol. Med. **51**, 1559 (2011).
21. H. C. Lok, Y. S. Rahmanto, C. L. Hawkins, et al., J. Biol. Chem. **287**, 507 (2012).
22. H. C. Lok, S. Sahni, P.J. Jansson, et al., J. Biol. Chem. **291**, 27042 (2016).
23. A. L. Kleschyov, S. Strand, S. Schmitt, et al., Free Rad. Biol. Med. **40**, 1340 (2006).

Nitrosonium Cation as a Component of Dinitrosyl Iron Complexes Acts as an Inducer of the Antitumor Effect

A.F. Vanin^{*, **}, L.A. Ostrovskaya^{***}, D.B. Korman^{***}, N.V. Bluhterova^{***},
V.A. Rykova^{***}, and M.M. Fomina^{***}

^{*}*Semenov Federal Research Center of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

^{**}*Institute of Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia*

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

In this study, we explored the antitumor efficacy of combined use of an exogenous donor of cytotoxic nitrosonium cations of binuclear dinitrosyl iron complexes with glutathione and sodium diethyldithiocarbamate in a mouse model with Lewis lung carcinoma cell lines. It was found that the inhibitory effect of dinitrosyl iron complex (2 $\mu\text{M/kg}$, i/v), sodium diethyldithiocarbamate (250 $\mu\text{M/kg}$, i/p) and their combination on tumor growth was 48%, 76% and 57%, respectively. These results suggest that the inhibitory effect was observed due to the ability of sodium diethyldithiocarbamate to decompose endogenous dinitrosyl iron complexes in tumors leading to a release of nitrosonium cations from these complexes, thereby enhancing to some extent the antitumor effect of drugs when they were given together.

Keywords: binuclear dinitrosyl iron complexes with glutathione, sodium diethyldithiocarbamate, in vivo antitumor activity, murine Lewis lung carcinoma