

УДК 577.3

## ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЕБРА

© 2022 г. Д.Б. Корман\*, Л.А. Островская\*<sup>\*,#</sup>, Н.В. Блюхтерова\*,  
В.А. Рыкова\*, М.М. Фомина\*

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

<sup>#</sup>E mail: larros@list.ru

Поступила в редакцию 28.04.2022 г.

После доработки 28.04.2022 г.

Принята к публикации 04.05.2022 г.

В обзоре обобщены экспериментальные данные, связанные с изучением цитотоксической активности серебросодержащих соединений в отношении клеточных культур опухолей человека. Рассматриваются возможные механизмы наблюдающихся эффектов.

*Ключевые слова:* серебросодержащие соединения, цитотоксичность, клеточные культуры опухолей человека.

DOI: 10.31857/S0006302922040093, EDN: ITMGRO

Соединения, содержащие ионы благородных металлов — золота и серебра, как показали исследования последних десятилетий, обладают значительной биологической, в том числе цитотоксической, генотоксической, гемостатической и противоопухолевой активностью, что указывает на перспективность их изучения в качестве потенциальных противоопухолевых, антимикробных и гемостатических средств [1–6].

Хорошо известно, что предметы из серебра использовали для предохранения воды, пищевых продуктов и вина от порчи еще в античной Греции и древнем Риме.

В течение сотен лет серебро и его соединения использовали в медицине качестве антисептических средств при лечении ран, язв, ожогов.

До введения в медицинскую практику антибиотиков серебросодержащие соединения были самыми мощными антимикробными агентами.

Наиболее известные препараты серебра — азотнокислое серебро (нитрат серебра, или ляпис), сульфодиазин серебра (Dermaxine) и сульфатиазол серебра (Argosulfan). Широко применяются также препараты коллоидального серебра (колларгол и протаргол). Лечебные свойства всех этих средств определяются специфической биологической активностью ионов серебра Ag(I), которые образуются в результате распада этих соединений [7].

Следует заметить, что серебро в следовых количествах обнаружено в 29 различных тканях че-

ловека, однако физиологическая роль серебра в организме остается невыясненной [8].

Одним из главных фармакологических свойств препаратов серебра является их антимикробная активность, благодаря чему они используются в основном как антисептики, прежде всего в медицине для предупреждения инфицирования, в частности, в качестве покрытия при изготовлении искусственных клапанов сердца и катетеров, а также в фармацевтической, пищевой, косметологической и текстильной промышленности [7, 8].

Важной фармакологической особенностью препаратов на основе серебра является также их гемостатическое кровоостанавливающее действие [6, 9].

В последние годы установлено, что препараты серебра наряду с антимикробной и гемостатической активностью обладают также цитотоксическим и генотоксическим действием на нормальные и опухолевые клетки человека и животных.

Показано, что цитотоксический и генотоксический эффект препаратов серебра обусловлен воздействием ионов серебра на различные интрацеллюлярные органеллы и молекулярные структуры.

Мишенями для действия ионов серебра могут служить тиолсодержащие белки и молекулы в цитоплазме, плазматическая, митохондриальная, лизосомные мембраны, а также ДНК. Ионы серебра вызывают перекисидацию липидов мембран, приводящую к повышению их проницаемости. Повреждение плазматической мембраны вызывает выход из клетки содержимого цитозоля

Сокращение: АФК — активные формы кислорода.

и некротическую гибель клетки. Повреждение мембраны лизосом приводит к выделению катепсина и индукции аутофагии. Повреждение митохондрий сопровождается нарушением транспорта электронов, ингибированием синтеза АТФ, увеличением продукции активных форм кислорода (АФК), генерацией оксидативного стресса. Ионы серебра способны индуцировать также различные повреждения ДНК. Все эти процессы ведут к апоптотической гибели клетки.

Обнаружение цитотоксических свойств препаратов серебра стимулировало их исследование в качестве потенциальных противоопухолевых агентов [11, 12].

В представленном обзоре рассматриваются цитотоксические эффекты различных соединений, содержащих серебро, в отношении культур опухолевых и нормальных клеток человека и животных.

Серебро, будучи переходным металлом, способно образовывать комплексные соединения. Синтез и исследование подобных веществ в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов интенсивно развиваются в течение последних двух десятилетий. Показано, что активность таких соединений во многом зависит от природы лиганда, входящего в структуру этих веществ. При этом особое значение придается использованию лигандов, обладающих собственной биологической активностью. Предполагается, что сочетание в одном соединении двух биологически активных компонентов – ионов серебра и лиганда – способно обеспечить достижение эффекта синергизма при действии препарата [12].

**Полиакрилат серебра (аргакрил).** Примером такого рода соединения может служить серебрясодержащий препарат на основе биологически активного полимера – полиакриловой кислоты, имеющий условное название аргакрил.

Полиакрилат серебра (аргакрил), представляет собой неполную металлическую соль полиакриловой кислоты, содержащую одновалентный ион серебра.

Показано, что аргакрил обладает значительной противоопухолевой активностью, вызывая *in vivo* торможение развития солидных опухолей мышей: карциномы легких Льюис – на 90%, аденокарциномы молочной железы Са-755 – на 70%, аденокарциномы Акатол – на 55%, а также увеличение средней продолжительности жизни мышей на 46% по сравнению с контролем (карцинома легких Льюис). Этот эффект достигается при применении препарата в диапазоне доз 2–6 мг/кг в сутки, внутривентриально, в течение 5–9 суток, начиная со следующих суток после перевивки опухоли ( $LD_{50}$  составляет 30 мг/кг) [2, 4, 5].

Установлен значительный цитотоксический эффект аргакрила в отношении клеточных куль-

тур опухолей человека (рак молочной железы MCF-7, рак легкого А-549, рак толстой кишки НСТ116, меланома Mel Me). Показатель цитотоксического эффекта  $IC_{50}$  варьирует в пределах от 25 до 180 мкг/мл, изменяясь в зависимости от типа опухолевых клеток. Наибольшую чувствительность к действию препарата проявляют клетки рака молочной железы MCF-7. Отмечено цитотоксическое действие аргакрила и на нормальные фибробласты кожи человека линии hFb-hTERT6 ( $IC_{50} = 25$  мкг/мл) [2, 3].

**Нитрат серебра (азотнокислое серебро).** Результаты многочисленных исследований, проведенных с нитратом серебра ( $AgNO_3$ ), свидетельствуют о способности ионов серебра оказывать цитотоксическое действие на опухолевые и нормальные клетки. При этом отмечается дозо- и время-зависимый характер гибели клеток под влиянием препарата.

Так, нитрат серебра при применении в концентрациях 1000 и 20 мкМ вызывает гибель 90 и 80% клеток рака легкого человека линии А549 соответственно, а при применении в концентрации менее 10 мкМ утрачивает цитотоксическое действие [13–16]. Аналогичную зависимость отметили при культивировании с нитратом серебра фибробластов эмбриона крыс линии H-ras 5RP7 [12].

Цитотоксический эффект нитрата серебра связывают в первую очередь с образованием иона серебра ( $Ag^+$ ), генерирующего АФК и индуцирующего оксидативный стресс, что ведет к повреждениям, вызывающим клеточную гибель [10]. После 72-часовой инкубации клеток рака легкого человека А549 с нитратом серебра в концентрации, при которой гибнет 50% клеток (индекс цитотоксичности  $IC_{50}$ ), зарегистрированы гиперпродукция АФК, деполяризация потенциала митохондриальной мембраны, повреждения ДНК и признаки раннего и позднего апоптоза опухолевых клеток. Установлена достоверная корреляция между степенью повреждения митохондрий и интрацеллюлярным уровнем АФК [13, 15].

Считается, что нитрат серебра мало токсичен для нормальных клеток. Однако при инкубации с препаратом фибробластов эмбриона крыс (линия H-ras5RP7) и мышей (линия NIH/3T3) в течение 24 ч зарегистрирована дозозависимая апоптотическая гибель клеток с  $IC_{50}$ , равным 6.75 и 12.3 мкМ соответственно. После 24-часового культивирования с нитратом серебра клеток H-ras5RP7 число апоптотических клеток увеличилось с 3.4% в контроле до 48.3% [14].

Следует отметить, что карбонат серебра ( $Ag_2CO_3$ ), в отличие от нитрата серебра, оказывает незначительное цитотоксическое действие на герминогенные клетки мышей линии С18-4. При культивировании этих клеток с карбонатом се-

ребра, примененным в диапазоне концентраций до 100 мкг/мл, гибели клеток не наблюдалось;  $IC_{50}$  препарата составил 408 мкг/мл [17].

Обнаружение цитотоксичности нитрата серебра в отношении опухолевых клеток послужило основанием для синтеза и изучения на наличие цитотоксической активности в отношении различных линий опухолевых и нормальных клеток разнообразных серебросодержащих комплексных соединений.

Важно отметить, что цитотоксический эффект многих серебросодержащих комплексов в отношении опухолевых клеток сопоставим или даже превосходит активность комплексного соединения платины (цис-диамин-дихлорплатина, или «цисплатина»), являющегося стандартным высокоэффективным противоопухолевым препаратом, а также некоторых других противоопухолевых препаратов (5-фторурацил, тамоксифен) [18].

Для ряда Ag(I)-содержащих комплексов показано отсутствие перекрестной резистентности с цисплатиной. Например, на клетках рака легкого A549, резистентных к препаратам платины, зарегистрирована высокая цитотоксичность Ag(I) комплексов, содержащих в качестве лигандов N-гетероциклические карбены [19].

Изучено несколько десятков комплексных соединений, в которых ионы серебра были координированы с лигандами, представляющими химические соединения разных классов (карбоновые кислоты, аминокислоты, доноры азота, фосфора или сульфогрупп, гетероциклические карбены и др.). Цитотоксический эффект этих соединений связывают с интрацеллюлярным выделением из них ионов серебра, в то время как лиганды рассматриваются в качестве структур, обеспечивающих доставку серебра в клетки [20].

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

Показано, что цитотоксическое действие этих комплексов зависит как от природы лиганда, соединенного с ионом серебра, так и от типа клеток, причем, как правило, цитотоксичность в отношении всех опухолевых клеток существенно превосходит действие препаратов на разнообразные нормальные клетки.

Следует отметить, что зарегистрирована селективность цитотоксического действия серебросодержащих комплексных соединений в отношении определенных опухолевых клеток в зависимости от типа лиганда, координированного с ионами серебра.

Например, показано, что комплексы, имеющие в качестве лиганда доноры атомов фосфора, демонстрируют высокую цитотоксичность на клетках карциномы и саркомы и существенно меньшую активность на клетках аденокарциномы. В то же время комплексы с лигандами на основе карбоксильной кислоты наиболее активны в отношении клеток аденокарциномы [20].

**Серебросодержащие фосфины.** Показано, что ряд фосфинов серебра вызывают апоптотическую гибель клеток рака молочной железы человека линии MCF-7 [21].

Двухъядерный фторсодержащий комплекс  $Ag^+$  с трифенилфосфином оказывал выраженное цитотоксическое действие на клетки рака колоноRECTАЛЬНОГО РАКА ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ HCT116 ( $IC_{50}$  составлял 4.9 мкМ) и трижды-негативного рака молочной железы линии MBA-MB-331 ( $IC_{50}$  равнялся 4.2 мкМ). Показано, что этот комплекс способен электростатически связываться с ДНК путем взаимодействия ионов серебра с фосфатной группой ДНК, выделенной из тимуса теленка [22].

Комплекс серебра с тиоцианат-4-метоксифенилфосфином индуцировал апоптотическую гибель клеток плоскоклеточного рака пищевода линии SNO, ассоциированную с повреждением митохондрий. Культивирование клеток с этим комплексом приводило к деполяризации митохондриальной мембраны, снижению уровня АТФ, усилению продукции АФК, выходу в цитозоль цитохрома *c* и распаду каспазы-9 [23].

При культивировании клеток SNO с фосфиновым комплексом серебра с цианидом зарегистрирована более высокая цитотоксичность комплекса по сравнению с цисплатиной —  $IC_{50}$  составлял 4.02 и 47.39 мкМ соответственно [18].

При исследовании цитотоксичности комплексов  $Ag^+$  с пиридолфосфинами на панели культивируемых клеток рака яичников человека установлена связь между цитотоксическим эффектом этих комплексов и их гидрофильностью. В зависимости от величины коэффициента растворения в системе октанол/вода  $IC_{50}$  изученных соединений колебался в пределах от 0.18 до 1500 мкМ [24].

**Карбен-содержащие соединения серебра.** Синтезировано и протестировано на наличие противоопухолевой активности большое число разнообразных комплексов серебра с N-гетероциклическими карбенами [25, 26].

Показана цитотоксичность трех Ag(I)-N-гетероциклических карбеновых комплексов на основе 4,5-дихлор-1H-имидазола в отношении клеточных культур рака яичников OVCAR-3 и рака молочной железы MB157. Показатель  $IC_{50}$  для ис-

следовавшихся культур через 72 ч инкубирования клеток с препаратами составил 20–35 и 8–20 мкМ соответственно, изменяясь в указанном диапазоне концентраций в зависимости от структуры соединения. Следует отметить, что в отношении указанных клеток приведенные показатели цитотоксичности протестированных комплексов сопоставимы с индексами цитотоксичности цисплатины и нитрата серебра, для которых  $IC_{50}$  изменялся в пределах 12–25 и 25–35 мкМ соответственно. Отмечено также, что в условиях более короткой инкубации (36 ч) при применении комплексов в концентрации 50 мкМ их цитотоксичность превосходила действие цисплатины и нитрата серебра [8].

Зависимость цитотоксического эффекта этих комплексов от типа опухоли подтверждается практически полным отсутствием их цитотоксичности для клеток рака шейки матки линии HeLa, в то время как и цисплатина, и нитрат серебра, в отличие от изученных комплексов, оказались для этих клеток высокотоксичными ( $IC_{50}$  составил 25 мкМ для обоих агентов).

В эксперименте *in vivo* с ксенографтами рака яичников OVCAR-3, в котором комплексы вводили мышам подкожно в области опухоли три раза в течение 10 суток в суммарной дозе 1000 мг/кг, при оценке эффекта по результатам гистологического исследования обнаружена значительная гибель клеток в опухоли при отсутствии видимых повреждений в нормальных тканях [8].

Цитотоксичность комплексов Ag(I) с N-гетероциклическими карбенами обнаружена также в отношении клеток рака молочной железы линий MCF-7 и MDA-MB-231, клеток колоректального рака линии HCT116 и клеток рака предстательной железы линии DU-145 [25,27]. Отмечена высокая чувствительность к подобным соединениям клеток рака молочной железы линии MDA-MB-231 ( $IC_{50}$  составлял 1 мкМ) [27].

Комплексы Ag(I) с N-гетероциклическими карбенами оказались менее цитотоксичными для нормальных мышинных жировых клеток линии L-929 по сравнению с опухолевыми клетками (MCF-7, MDA-MB-231, DU-145) [27].

Сообщалось о синтезе и изучении флуоресцирующего серебросодержащего карбенового комплекса ( $[Ag(EIA)_2]Cl$ ), содержащего 2-антраценил-флуоресцентный зонд. На клетках нейробластомы человека линии SM-SYSY показана цитотоксичность этого соединения, которая определялась уровнем его интернализации в клетку. Механизм цитотоксического действия комплекса связывают с ковалентным связыванием одного или двух карбеновых лигандов с C-терминальным декапептидом антиоксидантного фермента тиоредоксин редуктазы (hTrxR9488-

499) с сопутствующим выделением катиона серебра, что ведет к ингибированию активности фермента [28].

Выраженная цитотоксичность аналогичного комплекса обнаружена в отношении клеток колоректального рака линии SW480, рака легкого линии A549, гепатоцеллюлярного рака линии HepG2. При этом также показано, что антипролиферативное действие комплекса может быть связано с подавлением активности тиоредоксин редуктазы. Кроме того, в этих экспериментах обнаружено связывание комплекса с ДНК [29].

Следует заметить, что тиоредоксинредуктаза является мишенью для реализации цитотоксического действия и комплексных соединений одно- и трехвалентного золота. Однако в этом случае эффект обусловлен связыванием ионов золота с селеном, входящим в каталитический центр фермента. В результате также ингибируется активность фермента, что ведет к развитию оксидативного стресса и гибели клетки [1].

Цитотоксичность серебросодержащих комплексов может реализовываться также в результате индукции некроза клеток. На клетках РЛ А549 показано, что при культивировании клеток с пиразол/пиридин-Ag(I)-комплексами с N-гетероциклическими карбенами в качестве лигандов происходит каспазо-независимая некротическая гибель клеток, ассоциированная с усилением внутриклеточной продукции АФК и снижением потенциала митохондриальной мембраны [19].

Еще одной мишенью для противоопухолевого действия серебросодержащих комплексов может быть убиквитин-протеосомная система. Показано, что комплекс серебра с дисульфирамом (антабус) ингибирует деубиквитиназы протеосомы 19S (USP14 и UCHL5) и не влияет на активность пептидаз протеосомы 20S. При инкубации клеток рака легкого линий А549 и Н1299 с этим комплексом регистрировалась выраженная апоптотическая гибель клеток с  $IC_{50}$ , составляющим 0.49 и 0.60 мкМ соответственно. Для клеток нормально легочного эпителия (линия 16НВЕ) цитотоксичность комплекса была существенно меньше –  $IC_{50}$  равнялся 2.59 мкМ. На ксенографтах линий А549 и Н1299 показано, что комплекс обладает противоопухолевой активностью – внутрибрюшинное введение мышам комплекса в дозе 2.5 мг/кг/сутки в течение двух недель приводило к достоверному торможению роста опухолей в течение этого времени [16].

**Кумарин-содержащее соединение серебра.** Комплекс одновалентного серебра с 4-окси-3-нитрокумарин-бис(фенантролин)ом  $[Ag(hnc)(phen)_2]$  проявляет дозо- и время-зависимое антипролиферативное действие в отношении культур клеток рака почки линии А-498 и гепатоцеллюлярного рака линии HepG2, тогда как этот эффект не

наблюдается в отношении опухолевых клеток почек линии НК-2 и печени линии Chang. В отношении клеток HepG2 комплекс оказался в четыре раза активнее цисплатины. Показано, что комплекс не интеркалирует ДНК, но снижает ее синтез. Гибель клеток при действии комплекса происходит путем апоптоза [20].

**Гидразон-содержащие соединения серебра.** Цитотоксические свойства исследованы у ряда комплексных соединений серебра с бензоилпиридин-производными гидразонов, в которых к иону серебра присоединены в качестве лигандов гидразон и нитрат.

Культивирование клеток меланомы мышей линии В16F10 с этими комплексами привело к дозозависимой гибели клеток с  $IC_{50}$ , равным 2.0–2.4 мкМ, тогда как при применении цисплатины  $IC_{50}$  составлял 10.0 мкМ. Цитотоксичность этих комплексов в отношении неопухолевых меланцитов (линия MelanA) оказалась в четыре-десять раз меньше, чем в отношении опухолевых клеток.

Обнаружено, что эти комплексы интеркалируют ДНК тимуса теленка за счет взаимодействия лигандов с ДНК, тогда как ковалентное связывание  $Ag^+$  с ДНК не зарегистрировано.

Показано также, что изученные комплексы связываются альбуминами сыворотки крови человека [31].

**Комплексное соединение серебра с тиосульфатом натрия.** Исследована цитотоксичность серебросодержащего комплекса с тиосульфатом натрия ( $Na_3[Ag(S_2O_3)_2]^{3-}$ ).

Известно, что тиосульфат натрия обладает антиоксидантной активностью и используется в качестве антидота при отравлении цианидами и для предупреждения некоторых побочных явлений при лечении рядом противоопухолевых препаратов.

При культивировании с этим соединением клеток рака молочной железы MCF-7 и клеток миелоидного лейкоза K562 зарегистрирована дозозависимая цитотоксичность, более выраженная у клеток MCF-7 (гибель клеток наблюдалась в диапазоне концентраций 12–120 мкМ при  $IC_{50}$ , равном 21.3 мкМ) по сравнению с клетками K562 (достоверная гибель клеток отмечена только при концентрации препарата, равной 120 мкМ).

Культивирование опухолевых клеток с этим комплексом сопровождалось возрастанием интрацеллюлярного уровня АФК, снижением уровня глутатиона, блоком клеточного цикла в фазе G<sub>1</sub>/S, снижением экспрессии маркера клеточной пролиферации PCNA.

В то же время комплекс не проявлял цитотоксичности при всех изученных концентрациях в

отношении клеток нормального эпителия молочной железы человека (линия НМЕС) и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека (линия НМСС) [32].

**Комплексные соединения серебра на основе известных лекарственных препаратов.** При исследовании противоопухолевых и цитотоксических свойств серебросодержащих соединений большое внимание уделяется синтезу и изучению комплексных соединений серебра, имеющих в своей структуре в качестве лигандов вещества, которые уже используются в медицинской практике как лекарственные препараты.

**Комплексные соединения серебра и метронидазола.** Проводится синтез и изучение цитотоксичности комплексных соединений серебра, содержащих в своей структуре в качестве лигандов производные имидазола, в частности метронидазол, который применяется при лечении бактериальных и протозойных инфекций, а также производные пиридина, имеющие широкое медицинское применение [12].

При сравнительном исследовании цитотоксичности нитрата серебра, комплекса серебра с метронидазолом и комплекса серебра с 4-гидроксиметилпиридином установлено, что все три соединения подавляют рост клеток рака поджелудочной железы линий PANC-1 и 1.2B4. Показано, что индекс  $IC_{50}$  этих соединений для клеток линии PANC-1 составляет 16.2, 14.5 и 13.1 мкМ соответственно, а для клеток линии 1.2B4 – 8.8, 10.0 и 8.8 мкМ соответственно. Для сравнения отметим, что  $IC_{50}$  для цисплатины в этом эксперименте составил 11.8 и 19.7 мкМ. Показано, что метронидазол и 4-гидроксиметилпиридин практически не подавляют рост опухолевых клеток.

Отмечается зависимость цитотоксичности этих комплексов от типа опухолевых клеток. Все три вещества проявляют более выраженную цитотоксичность в отношении клеток линии 1.2B4 по сравнению с действием на клетки линии PANC-1. При этом в отношении клеток линии 1.2B4 цитотоксичность изученных соединений значительно превышает цитотоксичность цисплатины. Показано, что инкубация клеток обеих линий с изученными донорами ионов серебра сопровождается дозозависимым повреждением ДНК и индукцией апоптоза [12].

Инкубация клеток гепатоцеллюлярного рака линии HepG2 с этими соединениями в течение 72 ч также сопровождалась значительной дозозависимой гибелью клеток с  $IC_{50}$ , равным 6.4, 7.6 и 6.5 мкМ соответственно.

В то же время для нормальных клеток (фибробласты мышей линии Balb/c3T3) цитотоксичность этих сравниваемых соединений оказалась почти в два раза значительнее, чем для опухоле-

вых клеток —  $IC_{50}$  составлял соответственно 2.2, 3.4 и 2.1 мкМ.

Авторы полагают, что обнаруженное различие в чувствительности опухолевых и нормальных клеток к изучавшимся препаратам серебра обусловлено особенностями этих клеток — фибробласты относятся к неметаболизирующим клеткам, тогда как клетки гепатоцеллюлярного рака — к метаболизирующим [33].

*Комплексные соединения серебра с нестероидными противовоспалительными препаратами.* Установлена высокая цитотоксичность комплексов Ag(I) с известными нестероидными противовоспалительными препаратами — диклофенаком и нифлуминовой кислотой — в отношении трех линий клеток опухолей человека: рака молочной железы MCF-7, гепатоцеллюлярного рака HepG2 и колоректального рака HT-29.

При культивировании этих клеток с обоими комплексами показана дозозависимая клеточная гибель, выраженность которой определялась типом опухоли. Наибольший цитотоксический эффект для комплекса с диклофенаком и препарата с нифлуминовой кислотой зарегистрирован на клетках MCF-7 ( $IC_{50}$  составил 20.6 и 29.2 мкМ соответственно), наименьший эффект — на клетках HT-29 ( $IC_{50}$  равен 53.2 и 71.0 мкМ соответственно).

Следует отметить, что цитотоксичность этих комплексов в отношении опухолевых клеток в данном исследовании была сопоставима с цитотоксичностью карбоплатина (производное цисплатины).

Цитотоксичность обоих комплексов в отношении мышинных фибробластов линии 3T3-L1 была незначительной ( $IC_{50}$  — 151.8 мкМ) и на порядок меньшей, чем у карбоплатина ( $IC_{50}$  — 16.1 мкМ).

Оба комплекса вызывают апоптотическую гибель клеток (линия MCF-7), что связывают с индукцией оксидативного стресса, ассоциированного с генерацией АФК, повреждением мембраны митохондрий и ингибированием активности ряда ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при возрастании активности супероксиддисмутазы [34].

Обнаружена цитотоксичность, сопоставимая с действием цисплатины, у гетеролептических комплексов Ag(I) с еще одним нестероидным противовоспалительным препаратом — напроксеном и с терпиридинами в отношении клеток рака молочной железы MCF-7, рака шейки матки HeLa, гепатоцеллюлярного рака HepG2, эпителиомы линии Hep-2. Апоптотическая гибель клеток при культивировании их с этими соединениями была примерно оди-

наковой у разных клеток —  $IC_{50}$  находилась в пределах 7–9 мкМ.

Для нормальных фибробластов кожи человека линии NHDF цитотоксичность препаратов была незначительной ( $IC_{50} > 100$  мкМ).

При исследовании механизмов цитотоксичности этих соединений на клетках гепатоцеллюлярного рака HepG2 установлено, что они способны интеркалировать ДНК, связываться с рецепторами факторов роста EGFR и VEGFR2, вызывать блок клеточного цикла в  $G_0/G_1$  [35].

Однако цитотоксичность гетеролептических комплексов Ag(I) с напроксеном и тиосемикарбазонами в отношении клеток рака молочной железы линий MCF-7, MDA-MB-231 и клеток рака поджелудочной железы линии PANC-1, оказалась намного меньше ( $IC_{50}$  колебался в пределах от 73 до 107 мкМ) и почти в два раза уступала цитотоксичности цисплатины и карбоплатины. Для нормальных эпителиальных клеток молочной железы человека (линия MCF-10a) эти соединения оказались также малотоксичными ( $IC_{50} > 100$  мкМ) [36].

*Комплексные соединения серебра с глицином и никотинамидом.* Серебросодержащие комплексы с глицином и никотинамидом проявляют в три раза более высокую цитотоксичность, чем цисплатина, в отношении клеток лейкемии L-1210. Этот эффект, как полагают, обусловлен связыванием комплексов с ДНК (установлено в экспериментах с ДНК тимуса теленка) и с подавлением активности топоизомераз [37].

При сравнительном исследовании цитотоксичности в отношении клеток меланомы В16 серии из шести серебросодержащих комплексов, различающихся лигандами, обнаружено, что  $IC_{50}$  у этих соединений различался на порядок и колебался в диапазоне от 2.44 до 28.65 мкМ. Следует отметить, что только один из этих шести комплексов, содержащий в качестве лиганда производное пиридина, существенно превосходил по активности нитрат серебра и цисплатину.

Культивирование изученных комплексов с мышинными фибробластами линии 10T1/2 в концентрации, соответствующей  $IC_{50}$  для клеток В16, практически не сопровождалось гибелью фибробластов [38].

## ВЫВОДЫ

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

Для большинства изученных соединений степень цитотоксичности, которую принято харак-

теризовать величиной индекса цитотоксичности  $IC_{50}$ , соответствует общепринятым критериям, с помощью которых фиксируют наличие у препарата цитотоксических свойств [39].

Однако если руководствоваться только этим критерием, исходя из накопленных к настоящему времени данных невозможно выделить структуру, наиболее перспективную для дальнейшей разработки в качестве потенциального лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей.

Очевидно, что для принятия обоснованного решения по этому вопросу нельзя ограничиться только результатами исследований *in vitro*, но следует провести экспериментальное изучение противоопухолевой эффективности серебросодержащих веществ в отношении широкого спектра перевиваемых опухолей животных и ксенографтов опухолей человека *in vivo*.

К сожалению, подобные исследования с серебросодержащими комплексами пока не проводились. Исключение, по-видимому, представляет препарат полиакрилата серебра (аргакрил), для которого была показана, помимо цитотоксичности *in vitro*, способность существенно тормозить рост опухолей животных *in vivo*.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Д. Б. Корман, Л. А. Островская и В. А. Кузьмин, *Вопр. онкологии*, **64** (6), 697 (2018).
- Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова и др., *Биофизика*, **66** (5), 978 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921050161
- Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова и др., *Биофизика*, **67** (1), 82 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922010070
- L. A. Ostrovskaya, M. G. Voronkov, D. B. Korman, et al., *J. Cancer Ther.*, **1** (2), 59 (2010). DOI: 10.4236/jct.2010.12010
- L. A. Ostrovskaya, D. B. Korman, N. V. Bluhterova, et al., *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **4** (4), 816 (2014).
- К. А. Абзаева, Л. В. Жилицкая, Г. Г. Белозерская и Л. А. Островская, *Изв. РАН. Сер. хим.*, **66** (12), 2314 (2017).
- L. Xu, Y. Y. Wang, J. Huang, et al., *Theranostics*, **10** (20), 8996 (2020). DOI: 10.7150/Lhno.45413
- D. A. Medvetz, K. M. Hindi, M. J. Panzher, et al., *Metal-Based Drugs*, **2008**, ID384010 (2008). DOI: 10.1155/2008/384010.
- К. А. Абзаева, М. Г. Воронков, Л. В. Жилицкая и др., *Хим.-фармацевт. журн.*, **46** (4), 11 (2012).
- N. Miura and Y. Shinohara, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **390**, (3), 733 (2009). DOI: 10.106/j.bbrc.2009.10.039
- W. Yang, H. Veroniaia, X. Qi, et al., *Adv. Ther. (Weint.)*, **3** (1), 201900102 (2020). DOI: 10.1002/adtp.201900102
- D. Zyro, A. Sliwinska, I. Szymczak, et al., *Cancers (Basel)*, **12** (120), 3848 (2020). DOI: 10.3390/cancers12123848
- R. Foldbjerg, D. A. Dang, and H. Antrup, *Arch. Toxicol.*, **85** (7), 743 (2011). DOI: 10.1007/S00204-010-0545-5
- A. Kaplan, G. A. Ciffci, and H. M. Kultu, *Cytotechnology*, **68** (5), 1727 (2016). DOI: 1007/S106-015-9922-5
- A. Kaplan, G. A. Ciffci, and H. M. Kultu, *Tumor Biol.*, **1** (12), (2017). DOI: 10.1177/1010428317695033
- X. Chen, Q. Yang, J. Chen, et al., *Cell Physiol. Biochem.*, **49**, 780 (2018). DOI: 10.1159/000493041
- L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. J. Schlager, et al., *Toxicol. Sci.*, **88** (2), 412 (2005). DOI: 10.1093/toxsci/kfi256
- Z. Human-Engelbrect, R. Meijboom, M. J. Cronje, *Cytothechnology*, **69** (4), 591 (2017). DOI: 10.1007/s10616-017-0070-y
- C. Chen, L. Zhou, B. Xie, et al., *Dalton Trans.*, **49** (8), 2505 (2020). DOI: 10.1039/c9dt04751d
- C. Banti and S. K. Hadjikakou, *Metallomics*, **5**, 569 (2013). DOI: 10.1039/c3mt00046j
- E. Ferreira, A. Munyaneza, B. Omondi, et al., *Biometals*, **28** (4), 765 (2015). DOI: 10.1007/s10534-015-9865-5
- M. Zheng, F. Bigdeli, L. Gao, et al., *Int. J. Nanomedicine*, **15**, 953 (2020). DOI: 10.2147/IJN.5225038
- Z. Engelbrecht, R. Meijboom, and M. Cronje, *Biomed.*, **31** (2), 189, (2018). DOI: 10.1007/s1053-017-0051-9
- S. Bemers-Price, R. J. Bowen, and P. Galettis, *Coordination Chem. Rev.*, **185–186**, 823, (1999). DOI: 10.1016/s0010-854(99)00039-9
- M. Asif, M. A. Igbal, M. A. Hussein, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **108**, 177 (2016). DOI: 10/1016/j.ejmach.2015.11.034
- S. Kankala, N. Thota, F. Bjokling, et al., *Drug Devel. Res.* **80** (2), 188 (2018). DOI: 10.1002/ddr.21478
- S. Sin-Bolukbasi, N. Sahin, N. N. Tahir, et al., *Organ. Chim. Acta*, **486**, 711 (2019). DOI: 10.1016/j.ica.2018.11.044
- C. Fabbrini, D. Girri, A. Pratesi, et al., *Chem. Medchem.*, **14** (1), 182 (2019). DOI: 10/1002/cm dc.2018000672

29. F. Guarra, N. Busto, A. Guerri, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **205**, 110998 (2020). DOI: 10.11016/j.jinorg-bio.2020.110998
30. B. Thati, A. Noble, B. S. Creaven, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **602**, 303 (2009). DOI: 10/1016/j.ej-phar.2008.11.020
31. A. F. Sanros, I. P. Ferreira, C. B. Pinheiro, et al., *ACS Omega*, **3** (6) 7027 (2018). DOI: 10.1021/acsomega.8800533
32. A. Ota, M. Tajima, K. Mor, et al., *Pharmacol. Rep.*, **73**, 847 (2021). DOI: 10/1007/s43440-021-00260-0
33. L. Radko, S. S. Stypula-Treba, A. Posyniak, et al., *Molecules*, **24**, 1949 (2019). DOI: 10.3390/molecules.24101949
34. A. Altay, S. Caglar, and B. Caglar, *Arch. Physiol. Biochem.*, ser. 13, 1 (2019). DOI: 10.1080/13813455.2019
35. D. Mahendiran, R. S. Kumar, and A. K. Rahiman, *Mater. Sci. Engineer.* **c76**, 601 (2017). DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.085
36. S. Bharathi, D. Mahendiran, R. S. Kumar, et al., *Toxicol. Res.* **9**, 28 (2020). DOI: 10.1093/toxres/tfaa001
37. M. Rendesova, Z. Vargova, J. Kuchar, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **168**, 1 (2017). DOI: 10/1016/j.inorg-bio.2016.12.003
38. U. Kalinowska-Lis, A. Felczak, L. Checinska, et al., *Molecules*, **21** (2), 87 (2016). DOI: 10.3390/molecules.21020087
39. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., в сб. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, под ред. А. Н. Миронова и др., ч. 1 («Гриф и К», М., 2012), с. 642.

## Cytotoxicity of Silver Compounds

**D.B. Korman\***, **L.A. Ostrovskaya\***, **N.V. Bluhterova\***, **V.A. Rikova\***, and **M.M. Fomina\***

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

The purpose of this review is to sum up experimental data obtained from the study of cytotoxic activity of silver-containing compounds against human tumor cell lines. The potential mechanisms related to the observed effects are considered.

*Keywords: silver-containing compounds, cytotoxicity, human tumor cell lines*