

УДК 577.3

## ПОЛИАКРИЛАТЫ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ – ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ЦИСПЛАТИНЕ И ДОКСОРУБИЦИНУ

© 2022 г. Л.А. Островская\*,#, Д.Б. Корман\*, Е.И. Некрасова\*, Ю.А. Хоченкова\*\*,  
Н.В.Блюхтерова\*, К.А. Абзаева\*\*\*

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

#E mail: larros@list.ru

\*\*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,  
Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Россия

\*\*\*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033, Россия

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

После доработки 14.06.2022 г.

Принята к публикации 30.06.2022 г.

Проведено изучение цитотоксической активности металлополиакрилатов, содержащих золото (аурумакрил) и серебро (аргакрил), на чувствительном (MCF-7) и резистентных к цисплатине (MCF-7/CP) и доксорубину (MCF-7/ADR) вариантах культуры клеток рака молочной железы человека с параллельной оценкой цитотоксичности для этих линий клеток препаратов цисплатины и доксорубина. Установлено, что резистентные к цисплатине и доксорубину клетки сохраняют в полной мере чувствительность к цитотоксическому действию аурумакрила и аргакрила. Обнаружено отсутствие перекрестной резистентности у препаратов металлополиакрилатов с цисплатиной и с доксорубином на модели культуры клеток рака молочной железы человека MCF-7.

*Ключевые слова:* полиакрилат золота (аурумакрил), полиакрилат серебра (аргакрил), цисплатина, доксорубин, цитотоксический эффект, резистентность, культуры клеток MCF-7, MCF-7/CP, MCF-7/ADR.

DOI: 10.31857/S0006302922050118, EDN: JIVQVD

Как показали проведенные в последние годы исследования, соединения, содержащие благородные металлы золото и серебро, обладают разносторонней биологической, в частности, противоопухолевой активностью [1, 2].

Среди веществ, оказывающих такой эффект, особое внимание привлекают полиакрилаты благородных металлов, к числу которых относятся и изучаемые нами препараты аурумакрил (полиакрилат золота) и аргакрил (полиакрилат серебра) [3–7].

Аурумакрил и аргакрил проявляют значительную противоопухолевую активность на моделях солидных опухолей животных (карцинома легких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Са-755) *in vivo*, обладают цитотоксической эффективностью в отношении клеточных линий опухолей человека (рак молочной железы MCF-7, рак легкого А-549, рак толстой кишки НСТ116, меланома Mel Me) *in vitro* [8–11].

Принципиальные отличия в химической структуре этих соединений, представляющих со-

бой золото- и серебросодержащие полимеры на основе полиакриловой кислоты, от других широко исследуемых металлокомплексов дают основания полагать, что мишени и механизмы реализации противоопухолевого эффекта аурумакрила и аргакрила, возможно, иные, чем у ряда известных, клинически апробированных лекарственных средств, таких, в частности, как цисплатина [12].

Доклинические исследования новых потенциальных противоопухолевых препаратов включают в качестве одного из этапов изучение их противоопухолевой и цитостатической активности в отношении опухолевых моделей с приобретенной резистентностью к известным химиотерапевтическим агентам.

Цель представленной работы состояла в оценке наличия перекрестной резистентности между металлополиакрилатами (аурумакрил и аргакрил) и широко применяемыми в клинической практике противоопухолевыми препаратами цисплатиной и доксорубином.

**Таблица 1.** Показатели цитотоксического эффекта препаратов в отношении культуры клеток рака молочной железы человека, обладающих чувствительностью (MCF-7) и резистентностью к действию цисплатины (MCF-7/CP) и доксорубицина (MCF-7/ADR)

Препарат	Линия клеток	Диапазон концентраций, мкг/мл	$IC_{96}$	$IC_{50}$
Цисплатина	MCF-7	0.122–500	250	2
	MCF-7/CP	1.953–500	500*	20
	MCF-7/ADR	0.976–500	500	7
Доксорубицин	MCF-7	0.007–1000	P500	0,12
	MCF-7/CP	0.061–1000	1000	5
	MCF-7/ADR	0.122–500	500	5
Аурумакрил	MCF-7	7.812–1000	500 (40)**	125 (10.0)
	MCF-7/CP	0.976–1000	1000 (80)	120 (9.6)
	MCF-7/ADR	0.488–1000	500 (40)	75 (6.0)
Аргакрил	MCF-7	7.812–2000	500 (40)	50 (4.0)
	MCF-7/CP	1.953–2000	1000 (160)	40 (3.2)
	MCF-7/ADR	0.976–2000	500 (40)	40 (3.2)

Примечание. \* – Указанная концентрация цисплатины вызывает гибель 91% клеток линии MCF-7/CP. \*\* – Курсивом в скобках указаны значения концентраций  $IK_{50}$  и  $IK_{96}$  для препаратов аурумакрил и аргакрил в пересчете на содержание золота и серебра соответственно.

С этой целью проведено сравнительное изучение цитотоксической активности указанных препаратов на чувствительном (MCF-7) и резистентных к цисплатине (MCF-7/CP) и доксорубицину (MCF-7/ADR) вариантах культуры клеток рака молочной железы человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Препараты.** Исследовавшиеся полиметаллоакрилаты представляют собой неполные металлические соли полиакриловой кислоты, содержащие ионы благородных металлов в количестве 8 масс. %. Аурумакрил – неполная золотая соль полиакриловой кислоты, отвечающая общей формуле  $(-CH_2-CHCOOH-)_n(-CH_2CHCOOAgCl_3H-)_m$ , аргакрил – неполная серебряная соль полиакриловой кислоты, отвечающая формуле  $(-CH_2-CHCOOH-)_n(-CH_2CHCOOAgCl_3H-)_m$ , где  $n = 12000-35000$ ,  $m = 1650-6650$ . Молекулярная масса полимеров составляет 100–300 кДа. Инфракрасные спектры препаратов содержат полосы поглощения карбоксильной и карбоксилатной групп при 1720 и 1570  $cm^{-1}$ . Субстанции препаратов представляют собой стекловидные пластинки золотистого (аурумакрил) и серебряного (аргакрил) цвета, хорошо растворимые в воде [4, 5]. Оценка цитотоксического эффекта препаратов *in vitro* была проведена при их концентрациях в диапазоне от 0.488 до 1000 мкг/мл для аурумакрила и от 0.976 до 2000 мкг/мл для аргакрила (табл. 1).

Использованные в исследовании конвенционные препараты цисплатина (Teva, Израиль) и доксорубицин (Pfizer, США) применяли в концентрациях, изменяющихся в диапазоне 0.122–500 мкг/мл и 0.007–1000 мкг/мл соответственно (табл. 1).

**Культуры клеток.** Изучение цитотоксичности аурумакрила и аргакрила в отношении клеток опухоли человека с приобретенной резистентностью к цисплатине и доксорубицину проведено с использованием сублиний культуры клеток рецептор-положительной карциномы молочной железы MCF-7.

Протестированные в работе культуры клеток, обладающие исходной чувствительностью к препаратам (MCF-7) и резистентностью к цисплатине (MCF-7/CP) и к доксорубицину (MCF-7/ADR), получены из банка опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

**Оценка цитотоксического эффекта.** Исследование цитотоксичности аурумакрила, аргакрила, цисплатины и доксорубицина проведено на указанных линиях клеточных культур путем определения доли выживших после воздействия препаратов клеток по отношению к контролю с использованием стандартного МТТ-теста [13, 14].

Клетки ( $8 \cdot 10^4$  клеток/лунка) вносили в 96-луночный планшет в полной среде DMEM (арт. 41965039, Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин («ПанЭко», Россия) и 10 Ед/мл пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Рос-

сия), в конечном объеме 200 мкл на лунку и помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор.

Через 24 ч клеткам заменяли среду и добавляли исследуемые препараты в указанных выше концентрациях (табл. 1). В контрольную группу клеток препараты не вносили. Клетки инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 48 ч, затем добавляли в каждую лунку по 20 мкл раствора МТТ-реагента (3-[4,5-диметилтриазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид) (AppliChem, Германия) в конечной концентрации 0.5 мг/мл. Клетки инкубировали в течение 3 ч, затем среду отбирали и добавляли к ним по 200 мкл ДМСО до растворения кристаллов формазана (37°, 10 мин, при встряхивании).

Долю выживших клеток определяли в соответствии с показателем оптической плотности раствора формазана, измеряемой спектрофотометрически при длине волны 570 нм на анализаторе Multiscan FC (Thermo Scientific, США).

В качестве показателя цитотоксического действия препаратов служило соотношение между числом выживших клеток в тестируемой, подвергнутой воздействию веществ, и контрольной группах клеток, выраженное в процентах. Выживаемость клеток, подвергнутой воздействию препаратов, определяли в соответствии с формулой: (ОП экспериментальной группы / ОП контрольной группы) × 100%, где ОП – оптическая плотность раствора.

Результаты экспериментов представлены в виде кривых «концентрация–эффект», характеризующих изменение доли погибших клеток в зависимости от концентрации препаратов и позволяющих определить общепринятый показатель цитотоксичности IC<sub>50</sub> (значение концентрации вещества, которая вызывает гибель 50% клеток) в отношении изучавшихся клеточных культур.

**Статистический анализ результатов.** Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Statistica 6.0, Statistica 8.0 и Excel for Windows. Результаты представлены как среднее из шести индивидуальных измерений для культивируемых клеток. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена с использованием *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  $f$  [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение цитотоксической активности полиакрилатов проведено на чувствительном (MCF-7) и резистентных к цисплатине (MCF-7/CP) и доксорубину (MCF-7/ADR) вариантах

культуры клеток рака молочной железы человека с параллельной оценкой цитотоксичности для этих линий клеток препаратов цисплатины и доксорубина.

Исходная культура клеток MCF-7 обладает высокой чувствительностью к цисплатине и, особенно, к доксорубину, о чем свидетельствуют данные, представленные на рис. 1а и 2а, а также значения коэффициента IC<sub>50</sub>, равные 2.0 и 0.12 мкг/мл соответственно (табл. 1, рис. 1а, 2а).

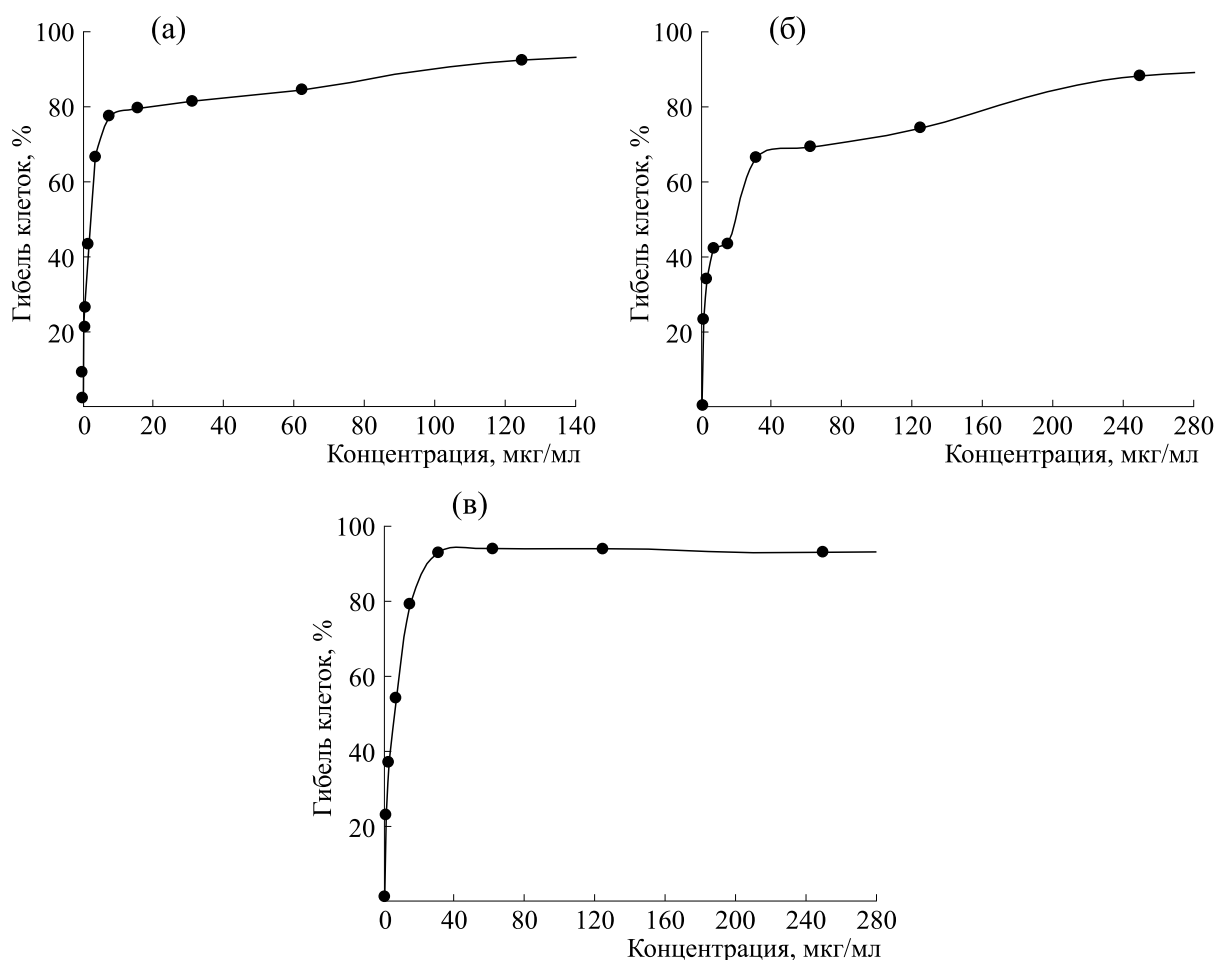
Развитие резистентности клеток к указанным препаратам подтверждается существенным снижением их цитотоксического эффекта в отношении исходно чувствительной культуры. Так, показатель IC<sub>50</sub> цисплатины в отношении резистентной к ней культуры клеток MCF-7/CP составляет 20 мкг/мл, увеличиваясь в 10 раз по сравнению с исходным значением, равным 2 мкг/мл для культуры MCF-7 (рис. 1а,б, табл. 1). Для доксорубина коэффициент IC<sub>50</sub> в отношении резистентной к нему культуры клеток MCF-7/ADR составляет 5 мкг/мл, увеличиваясь более, чем в 40 раз по сравнению с исходным значением, равным 0.12 мкг/мл для культуры MCF-7 (рис. 2а,б, табл. 1).

Необходимо отметить, что линии клеток с приобретенной резистентностью к цисплатине и доксорубину обладают перекрестной устойчивостью к действию этих препаратов. Цитотоксичность цисплатины по отношению к резистентным к доксорубину клеткам MCF-7/ADR снижается в 3.5 раза: значения коэффициента IC<sub>50</sub> составляют 7.0 и 2.0 мкг/мл для культур MCF-7/ADR и MCF-7 соответственно (табл. 1, рис. 1а,в). Цитотоксичность доксорубина по отношению к резистентным к цисплатине клеткам MCF-7/CP снижается более чем в 40 раз по сравнению с его активностью в отношении исходных клеток MCF-7: значения коэффициента IC<sub>50</sub> составляют 5.0 и 0.12 мкг/мл соответственно (табл. 1, рис. 2а,в).

Результаты изучения цитотоксической активности аурумакрила и аргакрила в отношении исходной культуры клеток MCF-7 и сублиний, резистентных в цисплатине MCF-7/CP и доксорубину MCF-7/ADR, представлены в виде зависимостей «концентрация–эффект» на рис. 3 и 4 соответственно, а также в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных данных, аурумакрил и аргакрил, так же как цисплатина и доксорубин, обладают дозозависимым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, вызывая их гибель, выраженность которой зависит от концентрации вещества.

Аурумакрил и аргакрил, подобно цисплатине и доксорубину, вызывают гибель до 96% опухолевых клеток при применении в сопоставимых



**Рис. 1.** Цитотоксический эффект цисплатины в отношении чувствительных и резистентных клеток культуры MCF-7: (а) – исходная линия клеток MCF-7, (б) – резистентная к цисплатине линия клеток MCF-7/CP, (в) – резистентная к доксорубину линия клеток MCF-7/ADR. По оси абсцисс – концентрация препарата, мкг/мл; по оси ординат – доля погибших клеток, %.

концентрациях. Так, показатель  $IC_{96}$  (минимальная концентрация вещества, вызывающая максимальную гибель клеток) в отношении клеток MCF-7 составляет 500 мкг/мл для аурумакрила, аргакрила и доксорубина и 250 мкг/мл для цисплатины. В отношении клеток, резистентных к действию цисплатины MCF-7/CP, показатель  $IC_{96}$  составляет 1000 мкг/мл для аурумакрила, аргакрила и доксорубина и 500 мкг/мл для цисплатины. Клетки, резистентные к доксорубину MCF-7/ADR, практически полностью (96%) погибают при воздействии изученных препаратов в концентрации 500 мкг/мл (табл. 1, рис. 1–4).

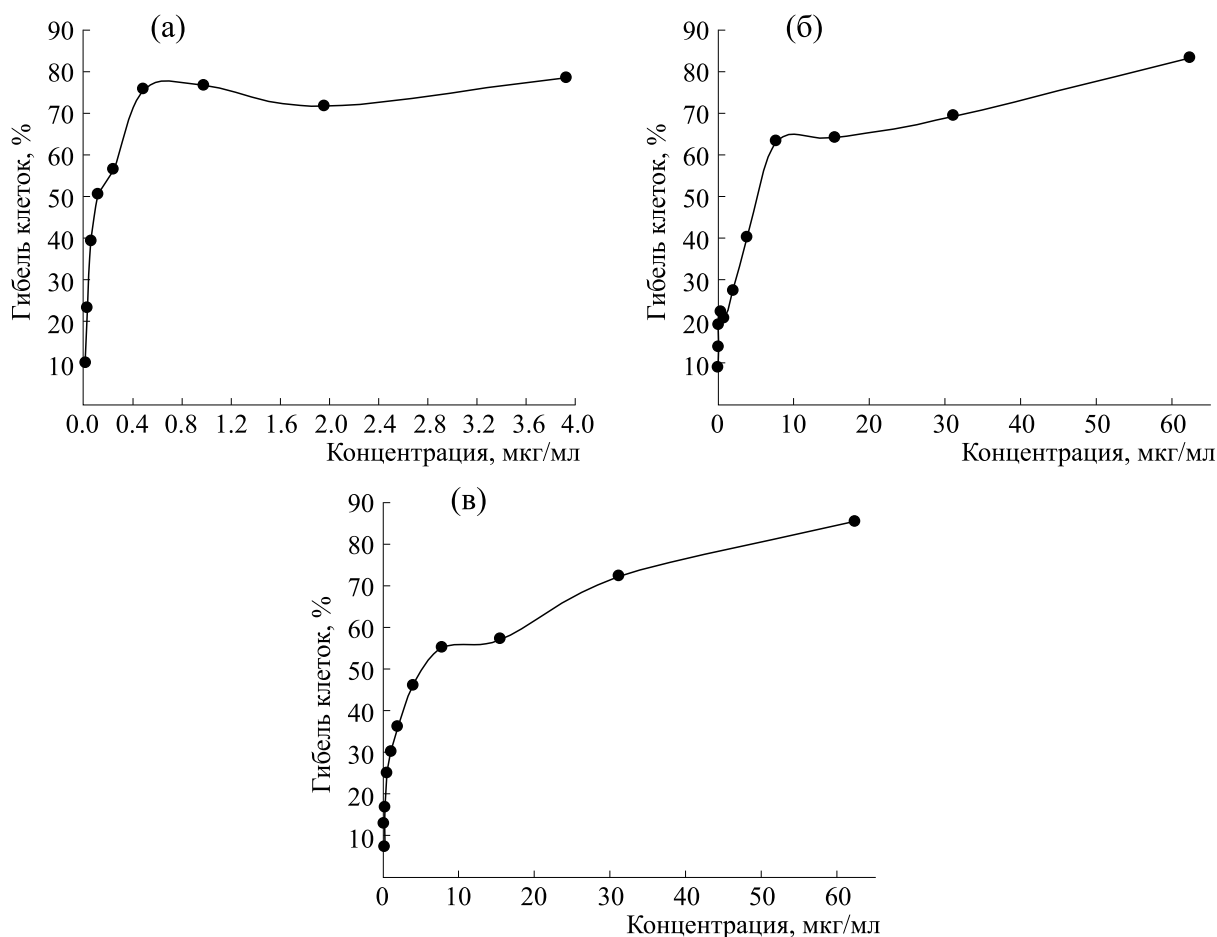
Рассматривая действие аурумакрила и аргакрила, необходимо отметить как принципиально важный результат, полученный в данном исследовании, сохранение практически одинаковой цитотоксической активности полиакрилатов в

отношении чувствительных и резистентных к действию цисплатины и доксорубина клеток.

Характеризуя цитотоксический эффект аурумакрила, отметим, что коэффициент  $IC_{50}$  для чувствительных MCF-7 и резистентных к цисплатине клеток MCF-7/CP имеет практически одинаковые значения, равные 125 и 120 мкг/мл, а для клеток с резистентностью к доксорубину MCF-7/ADR показатель  $IC_{50}$  равен 75 мкг/мл (табл. 1, рис. 3).

Для аргакрила значения коэффициента  $IC_{50}$  составляют 50 мкг/мл в отношении чувствительных клеток MCF-7 и 40 мкг/мл в отношении резистентных клеток MCF-7/CP и MCF-7/ADR (табл. 1, рис. 4).

Учитывая, что аурумакрил и аргакрил являются полимерами на основе полиакриловой кислоты с массовым содержанием металлов в количе-



**Рис. 2.** Цитотоксический эффект доксорубицина в отношении чувствительных и резистентных клеток культуры MCF-7: (а) – исходная линия клеток MCF-7, (б) – резистентная к доксорубицину линия клеток MCF-7/ADR, (в) – резистентная к цисплатине линия клеток MCF-7/CP. По оси абсцисс – концентрация препарата, мкг/мл; по оси ординат – доля погибших клеток, %.

стве 8%, а противоопухолевый эффект этих соединений связывают в основном с действием образующихся наночастиц благородных металлов, представляется уместным характеризовать цитотоксическую активность этих препаратов соответствующими показателями в пересчете на содержание золота и серебра, соответственно [15].

Значения общепринятого критерия оценки цитотоксического эффекта  $IC_{50}$  для аурумакрила и аргакрила в пересчете на содержание металла, наряду с аналогичными показателями для цисплатины и доксорубицина, для удобства сравнения активности препаратов выделены в отдельную таблицу (табл. 2).

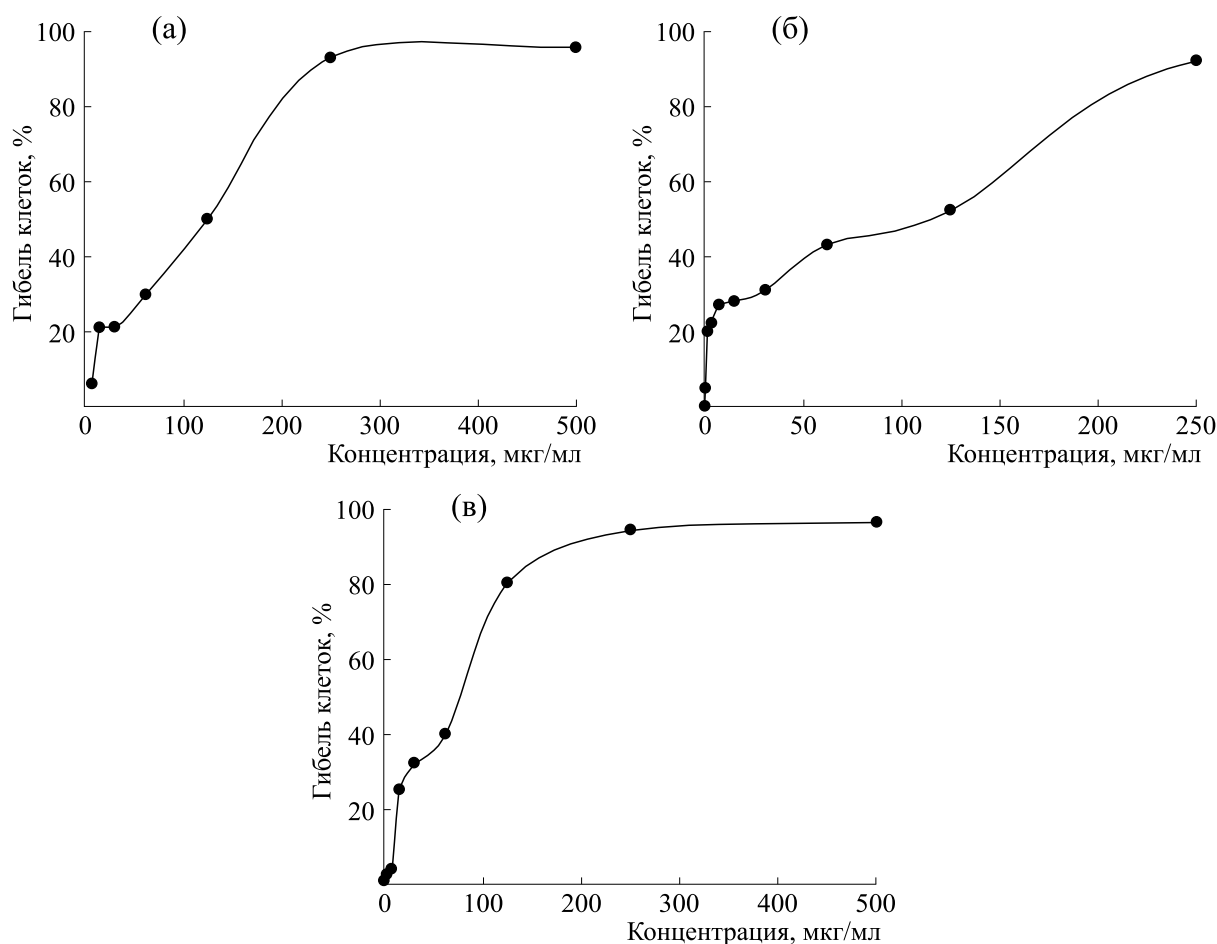
Сопоставление активности препаратов в соответствии со значениями критерия оценки цитотоксического эффекта  $IC_{50}$  в отношении изученных моделей чувствительных и резистентных опухолевых клеток позволяет сделать следующие выводы (табл. 2).

В отношении чувствительных клеток линии MCF-7 эффективность препаратов снижается в ряду: доксорубицин – цисплатина – аргакрил – аурумакрил.

В отношении клеток, резистентных к действию цисплатины MCF-7/CP и доксорубицина MCF-7/ADR, активность препаратов убывает в последовательности: аргакрил – доксорубицин – аурумакрил – цисплатина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что резистентные к цисплатине и доксорубицину клетки рака молочной железы человека сохраняют в полной мере чувствительность к цитотоксическому действию полиакрилатов – аурумакрила и, особенно, аргакрила (табл. 2).

Иными словами, в результате проведенных исследований обнаружено отсутствие перекрестной резистентности у препаратов полиакрилатов (аурумакрил и аргакрил) с цисплатиной и с доксорубицином.



**Рис. 3.** Цитотоксический эффект аурумакрила в отношении чувствительных и резистентных клеток культуры MCF-7: (а) – исходная линия клеток MCF-7, (б) – резистентная к цисплатине линия клеток MCF-7/CP, (в) – резистентная к доксорубину линия клеток MCF-7/ADR. По оси абсцисс – концентрация препарата, мкг/мл; по оси ординат – доля погибших клеток, %.

бицином на модели культуры клеток рака молочной железы человека MCF-7.

### ОБСУЖДЕНИЕ

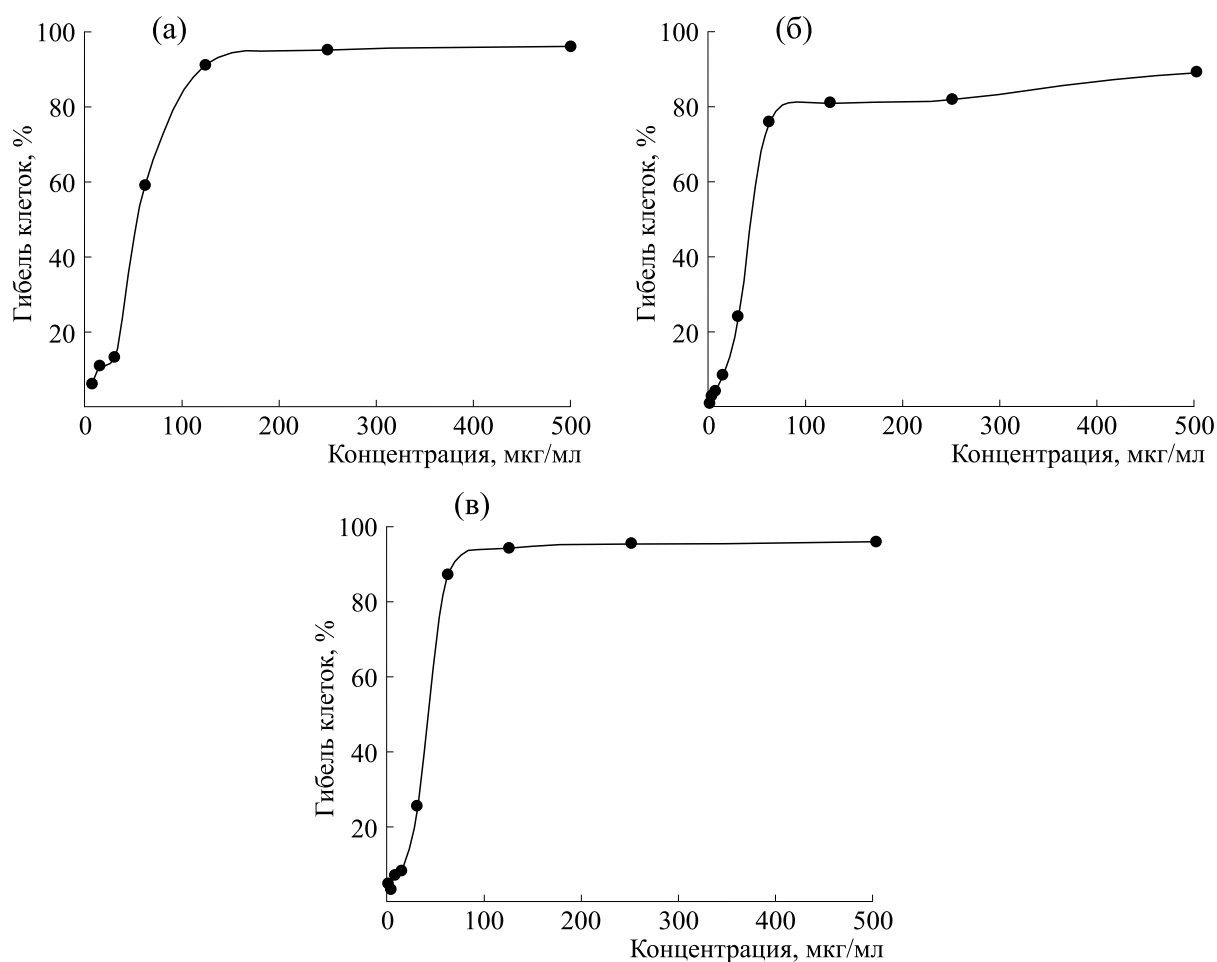
Обнаруженное в проведенном исследовании сохранение чувствительности к цитотоксическому действию полиакрилатов благородных металлов у клеток, обладающих резистентностью к цисплатине и доксорубину, может рассматриваться в качестве свидетельства, подтверждающего предположение о наличии определенных особенностей в механизме противоопухолевого эффекта этих соединений.

Необходимо отметить, что аурумакрил и аргакрил являются единственными полимерными соединениями среди изученных биологически активных веществ, содержащих золото и серебро, которые способны формировать наночастицы металлов в полимерной матрице, что возможно

вносит свой вклад в особенности метаболизма этих препаратов в физиологических условиях [16].

Рассматривая механизм действия металлополиакрилатов, отметим, что полимерные комплексы, которые содержат в своем составе ионогенные группы и наночастицы металла, способны к комплементарным конформационным превращениям и кооперативному связыванию, а также к не валентным взаимодействиям с биологическими объектами. Эти свойства определяют возможный широкий спектр фармакологической активности полимерных композитов, содержащих наночастицы благородных металлов, в том числе в качестве потенциальных лекарственных препаратов [15].

Цитотоксическое действие наночастиц золота и серебра на опухолевые клетки может реализовываться путем апоптоза или некроза, индуцируе-



**Рис. 4.** Цитотоксический эффект аргакрила в отношении чувствительных и резистентных клеток культуры MCF-7: (а) – исходная линия клеток MCF-7, (б) – резистентная к цисплатине линия клеток MCF-7/CP, (в) – резистентная к доксорубину линия клеток MCF-7/ADR. По оси абсцисс – концентрация препарата, мкг/мл; по оси ординат – доля погибших клеток, %.

**Таблица 2.** Значения показателя  $IC_{50}$  аурумакрила, аргакрила (в пересчете на содержание металла), цисплатины и доксорубина в отношении чувствительных (MCF-7) и резистентных (MCF-7/CP, MCF-7/ADR) клеток культуры рака молочной железы человека

Препарат	Культура клеток		
	MCF-7	MCF-7/CP	MCF-7/ADR
	$IC_{50}$ , мкг/мл		
Аурумакрил	10	9.6	6
Аргакрил	4	3.2	3.2
Доксорубин	0.12	5	5
Цисплатина	2	20	7

мых разрушением ультраструктуры клеток в результате усиления продукции активных форм кислорода, что приводит к развитию оксидативного стресса, сопровождающегося повреждением митохондрий, ДНК, инактивацией ферментов и нарушениями со стороны регуляторных сигнальных путей.

Следует заметить, что индукция в опухолевых клетках оксидативного стресса рассматривается в настоящее время как одно из новых перспективных направлений в лекарственной терапии рака [17].

Согласно существующим представлениям, биомиметиками для золото- и серебро содержащих препаратов могут служить белки, участвующие в регуляции клеточной пролиферации опухолевых клеток, в развитии процессов апоптоза и ангиогенеза [1, 2].

Показано, в частности, высокоспецифичное ингибирование под влиянием такого рода препаратов митохондриального фермента тиоредоксин редуктазы, имеющей в активном центре селен, который высокочувствителен к действию тяжелых металлов. Результатом такого взаимодействия является усиление продукции активных форм кислорода, повреждение митохондриальной мембраны, выход в цитозоль цитохрома *c* и индукция апоптоза [1, 2].

Обнаружено также модулирование препаратами золота и серебра активности протеасомы и уменьшение содержания антиапоптотических белков, что приводит к стимуляции процессов апоптоза клеток. Высока вероятность влияния такого рода соединений на белки, входящие в сигнальный каскад трансдукции митогенных сигналов, что может вести к подавлению клеточной пролиферации и гибели клеток [1, 2].

Полученные в проведенном нами исследовании данные об отсутствии перекрестной резистентности у металлополиакрилатов (аурумакирил и аргакрил) с цисплатиной и с доксорубицином в отношении клеток опухоли человека дополняют имеющиеся результаты, свидетельствующие о противоопухолевой активности этих соединений, и указывают на целесообразность их дальнейшего изучения.

#### 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

1. Д. Б. Корман, Л. А. Островская, Н. В. Блюхтерова и др., *Биофизика*, **66** (6) 1229 (2021). DOI: 10.31857/S000630292106020X
2. Д. Б. Корман, Л. А. Островская и В. А. Кузьмин, *Вопр. онкологии*, **64** (6) 697 (2018).
3. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Н. В. Блюхтерова и др., *Хим. физика*, **38** (12), 64 (2019).
4. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Н. В. Блюхтерова и др., *Рос. биотерапевтич. журн.*, **19** (4), 74 (2020).
5. М. Г. Воронков, К. А. Абзаева, Л. В. Жилицкая и др. *Патент РФ № 2372091*, *Бюл. изобретений*, **31** (2009).
6. L. A. Ostrovskaya, D. B. Korman, N. V. Bluhterova, et al., *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **4** (4), 816 (2014).
7. L. A. Ostrovskaya, M. G. Voronkov, D. B. Korman, et al., *J. Cancer Therapy*, **1** (2), 59 (2010). DOI: 10.4236/jct.2010.12010
8. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, А. К. Грехова и др., *Изв. РАН. Сер. хим.*, **66** (12), 2333 (2017).
9. Л. А. Островская, М. Г. Воронков, Д. Б. Корман и др., *Биофизика*, **59** (4), 785 (2014).
10. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова и др., *Биофизика*, **66** (5) 978 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921050161
11. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова и др., *Биофизика*, **67** (1) 82 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922010070
12. Д. Б. Корман, *Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов* (Практическая медицина, М., 2014).
13. 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. («Гриф и К», М., 2012), ч. 1, сс. 642–657.
14. Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова, Л. А. Островская и др., *Биофизика*, **64** (6), 1138 (2019).
15. К. А. Абзаева, Л. В. Жилицкая, Г. Г. Белозерская и др., *Изв. РАН. Сер. хим.*, **66** (12), 2314 (2017).
16. Б. И. Западинский, А. В. Котова, И. А. Матвеева и др., *Хим. физика*, **29** (10), 87 (2010).
17. Д. Б. Корман, Л. А. Островская и В. А. Кузьмин, *Биофизика*, **64** (3), 552 (2019). DOI:10.1134/S0006350919030102



## Noble-Metal Polyacrylates: Cytotoxicity against Cisplatin and Doxorubicin-Resistant Tumor Cells

L.A. Ostrovskaya\*, D.B. Korman\*, E.I. Nekrasova\*, Yu.A. Khochenkova\*\*,  
N.V. Bluhterova\*, and K.A. Abzaeva\*\*\*

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

\*\*Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Kashirskoe Shosse 24, Moscow, 115478 Russia

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

The cytotoxic activity of metal polyacrylates containing gold (aurumacryl) and silver (argacryl) was studied on sensitive (MCF-7) and cisplatin (MCF-7/CP) and doxorubicin (MCF-7/ADR) resistant variants of human breast cancer cell culture with a parallel assessment of cytotoxicity for these cell lines of cisplatin and doxorubicin. It was found that cells resistant to cisplatin and doxorubicin retain full sensitivity to the cytotoxic effects of aurumacryl and argacryl. This study showed a lack of cross-resistance between metal polyacrylates and cisplatin, doxorubicin on the MCF-7 human breast cancer cell culture model.

*Keywords: gold polyacrylate (aurumacryl), silver polyacrylate (argacryl), cisplatin, doxorubicin, cytotoxic effect, resistance, MCF-7, MCF-7/CP, MCF-7/ADR cell cultures*