

Д.Б. Корман, Л.А. Островская, В.А. Кузьмин

Золотосодержащие комплексные соединения — противоопухолевые свойства, мишени и механизмы действия

ГУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Москва

Золотосодержащие комплексные соединения (ЗСК) проявляют противоопухолевую активность *in vivo* на моделях ксенографтов опухолей человека и перевиваемых опухолей животных, а также обладают цитотоксическим эффектом *in vitro*, установленным на широкой панели клеточных линий опухолей человека. ЗСК эффективны в отношении опухолей, резистентных к соединениям платины. Механизмы действия ЗСК и производных цисплатины имеют существенные различия. Основными мишенями для действия ЗСК, в отличие от соединений платины, являются белки, в том числе митохондриальная тиоредоксин-редуктаза и протеасома 26S, ингибирование которых препаратами золота ведет к индукции апоптоза.

Ключевые слова: противоопухолевая химиотерапия, золотосодержащие комплексы, тиоредоксин-редуктаза, протеасома 26S, ауранофин, аурумакрил

Случайное обнаружение в конце 1960-х годов высокой противоопухолевой активности цис-дихлордиаминоплатины (цисплатина, Ц) и последующее, в конце 1970-х годов, быстрое внедрение её в клиническую практику, привлекли внимание к возможности создания новых эффективных противоопухолевых препаратов на основе комплексных соединений, содержащих переходные металлы, обладающие несколькими степенями окисления. Как следствие этого, они способны в результате соединения с различными координационными лигандами образовывать трехмерные структуры, что позволяет функционировать различным частям соединения во взаимодействии с разными молекулярными мишенями, в том числе в биологических системах [19, 48].

Считается, что основной цитотоксический эффект таких комплексных соединений обусловлен влиянием центрального металла, тогда как органическая часть молекулы (лиганды) обеспечивает стабилизацию окислительного статуса металла, снижает системную токсичность, улучшает растворимость в воде и пр. В физиологических условиях положительно заряженный металличе-

ский центр способен связываться с отрицательно заряженными биомолекулами — ферментами, нуклеотидами. Существенное значение придается типу лигандов (доноры кислорода, азота, серы, хелатирующие соединения и др.), природе и степени окисления металлического центра, что в целом обеспечивает координационную геометрию молекулы и ее стереохимию [48].

Золотосодержащие комплексы по результатам экспериментальных исследований рассматриваются как потенциальные многообещающие противоопухолевые агенты. Для целого ряда подобных соединений показана высокая цитотоксическая активность *in vitro* на многих линиях клеток опухолей человека, а также значимая противоопухолевая активность на опухолевых моделях *in vivo*. Характерные химические свойства этих соединений, обусловленные наличием иона золота, определяют их особый фармакологический профиль и механизмы действия.

По данным С. Nardon et al., в 2010–2015 гг. было выдано 18 патентов на золото-содержащие соединения с показанной противоопухолевой активностью [49]. Золото в химических реакциях в соответствии с характерными для него двумя степенями окисления может выступать в роли Au^{+1} или Au^{+3} иона. Противоопухолевые свойства исследовались у комплексов, содержащих как Au^{+1} , так и Au^{+3} .

Среди изученных Au^{+1} содержащих соединений наиболее детально исследовано $Au(I)$ -содержащее производное тиоглюкозы и триэтилфосфина, которое под названием Ауранофин (А) было введено в клиническую практику ещё в 1985 г. для лечения ревматоидного артрита (препарат Ridaura®). Считалось, что терапевтический эффект А при этом заболевании обусловлен его противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [47]. Известно, что многие противоопухолевые препараты обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом и поэтому некоторые, в частности 6-меркаптопурин и циклофосфамид, использовались для лечения ревматоидного артрита. Исходя из этого, было предположено, что А может также обладать противоопухолевыми свойствами [60, 72].

Следует отметить, что опыт применения А при лечении ревматоидного артрита показал безопасность препарата для человека. К этому следует добавить, что в 2012 г. FDA одобрило применение А для лечения амебиоза, вызванного *Entameba histolytica* [29]. В то же время начаты клинические испытания (II фаза) эффективности А при лечении хронического лимфолейкоза, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого. Эти исследования проводятся в рамках программ реперофилирования лекарственных средств, организованных Национальным Институтом здоровья США и другими институтами [12, 28, 51].

Ауранофин представляет собой мономерный комплекс, состоящий из третичного фосфина и триоглюкозы, координированной с золотом. Триэтилфосфиновый лиганд обеспечивает прохождение препарата через мембрану, тетрааце-

тилглюкоза быстро отщепляется *in vivo* [20]. Исследование антипролиферативной активности А *in vitro* на панели большого числа разных линий опухолевых и лейкозных клеток показало, что А в микромолярных концентрациях оказывает выраженное цитотоксическое действие (табл. 1).

Исследования *in vivo* выявили противоопухолевый эффект ауранофина в отношении ксенографтов ряда солидных опухолей человека (табл. 2).

Синтезированы и изучены на наличие противоопухолевой активности ряд других Au(I)-содержащих комплексов, различающихся природой лигандов [20]. Для многих из этих соединений также показана антипролиферативная активность и способность индуцировать апоптоз. Обнаружены также определенные различия в механизмах действия этих веществ. Следует заметить, что существенным недостатком боль-

Таблица 1. Антипролиферативная активность ауранофина *in vitro*

	Опухоль (линия клеток)	Регистрируемые эффекты	Ссылки
1.	Хронический В-клеточный лейкоз человека (MEC-1)	Гибель клеток, апоптоз	[18]
2.	Клетки периферической крови больных хроническим лимфолейкозом	Гибель клеток, апоптоз	[18]
3.	Хронический миелолейкоз человека (клетки «дикого типа», клетки с мутацией T3151)	Гибель клеток, блок клеточного цикла G0/G1, нарушение проницаемости митохондриальных мембран, апоптоз (эффект одинаковый на обеих линиях)	[12,13]
4.	Острый лейкоз человека (Juakat)	Апоптоз	[59]
5.	Острый промиелоцитарный лейкоз человека	Гибель клеток, апоптоз, повышение уровня активированных форм кислорода	[23]
6.	Краткосрочные культуры клеток остеосаркомы человека	Торможение роста	[67]
7.	Рак молочной железы человека (MCF-7)	Подавление роста клеток	[33]
8.	Рак молочной железы человека (MDA-MB-231)	Гибель клеток, ингибирование активности STAT3	[25]
9.	Рак яичников человека (SKOV3)	Гибель клеток, индукция апоптоза, ингибирование IKK β — ингибитора опухолевого супрессора — транскрипционного фактора FOXO3	[53]
10.	Рак яичников человека (линия 2008-чувствительная к цисплатине, линия C13*-резистентная к цисплатине)	Гибель клеток, ингибирование активности тиоредоксин редуктазы, повышение внутриклеточного уровня пероксида водорода	[39]
11.	Меланома	Подавление роста, гибель клеток, увеличение уровня фосфорилирования ERK1/2	[62]
12.	Немелкоклеточный рак легкого (линии HCC366 и Calu3)	Гибель клеток, индукция апоптоза, ингибирование белков сигнального пути PI3K/AKT/mTOR	[29]
13.	Аденокарцинома легкого человека (A549)	Гибель клеток, снижение потенциала митохондриальных мембран, апоптоз	[17]
14.	Мезотелиома (линии ADO,CHO,Hmes)	Подавление пролиферации, апоптоз, некроз клеток, увеличение уровня супероксид радикала, снижение уровня глутатиона	[71]
15.	Множественная миелома	Блок клеточного цикла в фазе G1, ингибирование активности JAK2 и STAT3, подавление активности NF- κ B	[45]
16.	Гепатоцеллюлярный рак человека (Hep, Hep3B, HepG2)	Гибель клеток, апоптоз, ингибирование активности JAK2 и STAT3, ингибирование активности тиоредоксин редуктазы	[24, 34]
17.	Плоскоклеточный рак шейки матки (Hela)	Подавление пролиферации, апоптоз, некроз клеток, увеличение уровня супероксид радикала, снижение уровня глутатиона	[68]
18.	Рак предстательной железы человека (PC-3)	Гибель клеток, индукция апоптоза	[54]
19.	Лимфома Ходжкина человека (линии L-1236, L-428, KM-H2, HDLM-2, L-540)	Гибель клеток, индукция апоптоза	[11]
20.	Гастроэнтеростигиальные стромальные опухоли человека (линии GIST-T1, GIST-T1-10R, GIST 882)	Гибель клеток, индукция апоптоза, снижение активности TPP, увеличение внутриклеточного уровня АФК	[56]
21.	Нормальные клетки легких человека (Swan-1)	Гибель клеток (68%), апоптоз	[58]

Таблица 2. Противоопухолевый эффект ауранофина по влиянию на ксенографты опухолей человека

	Опухоль (линия клеток)	Регистрируемые эффекты	Ссылки
1.	Хронический лимфолейкоз (TCL-1, трансгенные мыши)	Уменьшение количества лейкозных клеток в перитонеальной жидкости, увеличение выживаемости мышей	[18]
2.	Лимфома Ходжкина человека (линия L-540)	Торможение роста опухолей на 73%, уменьшение микрососудистой сети в опухоли на 90%	[11]
3.	Остеосаркома человека (подкожная и интрафеморальная трансплантация)	Торможение роста первичной опухоли, уменьшение числа и размеров легочных метастазов	[67]
4.	Хронический миелолейкоз (подкожная трансплантация)	Ингибирование роста опухоли, снижение уровня Ki67	[12]
5.	Рак желудка (линии BGC-823, SGC-7901, KATO III)	Апоптоз опухолевых клеток	[75]
6.	Гепатоцеллюлярный рак HepG2	Торможение роста опухоли	[34]
7.	Рак молочной железы MCF-7	Торможение роста опухоли	[33]
8.	Немелкоклеточный рак легкого Calu3	Торможение роста опухоли на 67%	[29]

шинства изученных золото-содержащих комплексов является нерастворимость в воде, из-за чего в экспериментальных исследованиях, как правило, использовались растворы соединений в ДМСО.

Известно, что в реализации противоопухолевой активности цисплатины решающую роль играет плоско-квадратичная геометрия ее молекулы. Трехвалентное золото изоэлектронно с двухвалентной платиной и поэтому также способно образовывать в растворах плоскостные квадратичные комплексы [27]. В результате взаимодействия этих комплексов с биомолекулами могут возникать прочные координационные связи трехвалентного золота с биомолекулами или их окисление и последующее повреждение [50].

Среди огромного многообразия различных соединений, включающих трехвалентное золото, и рассматриваемых как потенциальные противоопухолевые агенты, наиболее изучены Au⁺³ дитиокарбоматные комплексы (ДТКК), по структуре напоминающие Ц. Также как Ц, они представляют собой плоскостные квадратичные комплексы, в которых центральная двухвалентная платина заменена на трехвалентное золото, сохранены атомы галогена (хлор, бром), а вместо аммиака в цис-положении находятся 2 атома серы, к которым через С-N связь присоединяются различные лиганды.

Ранее дитиокарбоматные комплексы, не содержащие металл и обладающие хелатирующей активностью, использовались для снижения токсичности Ц. Они препятствовали необратимому связыванию Ц с серосодержащими ферментами, что является одним из механизмов токсического действия Ц на нормальные ткани. Создавая комплекс, содержащий Au⁺³ и дитиокарбомат, рассчитывали, что в нем будет эффективно сочетаться металлический центр, обладающий цитотоксической активностью, с хемопротективным действием серосодержащей части. Выбор трехвалентного золота обосновывали тем, что золото со степенью окисления +3 имеет такую же электронную конфигурацию d⁸, как и Pt⁺²,

что определяет одинаковые физико-химические и стереохимические свойства; образующиеся тетракоординированные комплексы трехвалентного золота имеют такую же квадратично-плоскостную геометрию, что и комплексы двухвалентной платины [46, 61, 72].

Среди изученных золотосодержащих ДТКК особый интерес вызвали комплексы, содержащие короткие олигопептиды, распознаваемые специфическими транспортерами пептидов (РЕРТ), интегрированными в клеточные мембраны и промотирующими поступление в клетку ди- и трипептидов с различной аминокислотной последовательностью, зарядом, гидрофобностью. Показана повышенная экспрессия РЕРТ в клетках разных опухолей. Считается, что они могут служить хорошей мишенью для фармакологически активных пептидомиметиков, в том числе Au⁺³ содержащих дитиокарбоматных комплексов. Предполагалось, что подобные Au⁺³содержащие пептидомиметики будут легко проникать в опухолевые клетки и накапливаться в них [26].

Au(III) содержащие ДТКК обычно нестабильны в физиологических условиях вследствие внутриклеточных восстановительных реакций. Возможность интрацеллюлярного восстановления Au⁺³ в Au⁺¹ показана с помощью соответствующих флюоресцентных лигандов [75]. Эта реакция может иметь значение в реализации цитотоксического эффекта этих комплексов и объединяет их с Au(I) комплексами.

Еще одну группу (AuIII) содержащих комплексов, вызывающих особый интерес, представляют золотосодержащие порфирины. Считается, что трехвалентное золото в таких соединениях не может восстанавливаться до одновалентного или выделяться в виде элементарного золота. Это означает, что биологическая активность Au⁺³ порфиринов должна быть опосредована интактной молекулой и поэтому механизмы цитотоксического действия могут отличаться от золотосодержащих ДТКК. Имеются данные об ингибировании этими соединениями активности топоизомеразы I [65].

Таблица 3. Противоопухолевая активность (AuIII) комплексов *in vivo*

Опухоль	Золотосодержащий комплекс	Результат	Ссылки
Ксенографты рака молочной железы человека линия MDA-MB-231	Дитиокарбомат	Торможение роста опухоли, подавление активности протеасомы, индукция апоптоза	[47]
Ксенографты рака молочной железы человека линия MDA-MB-231	Дитиокарбоматный пептидомиметик (AuD8)	Торможение роста опухоли на 85% по сравнению с контролем, увеличение экспрессии белка 27 на 95%, ингибирование активности протеасомы 26S на 33%	[46]
Ксенографты рака предстательной железы человека линии PC3 и DU145	Дитиокарбоматный пептидомиметик (AuD8)	Торможение роста опухолей	[10]
Ксенографты рака молочной железы человека линия MDA-MB-231	Мезотетраарилпорфирин (gold-2a)	Торможение роста опухолей на 73%, при внутритуморальном введении полная регрессия опухоли у 50% мышей	[14]
Ксенографты назофарингеального рака человека линия SUNE1	Мезотетраарилпорфирин (gold-1a)	Торможение роста опухоли, индукция апоптоза	[66]
Ксенографты рака толстой кишки человека линия COLO-2005	Мезотетраарилпорфирин (gold-1a)	Торможение роста опухоли, снижение уровня Ki-67, индукция апоптоза	[68]
Ксенографты рака толстой кишки человека линия HCT116	Пегелированный gold-1a	Торможение роста опухоли на 35-53%	[15]
Ксенографты рака яичников человека, резистентного к цисплатине линия A2890cis	Пегелированный gold-1a	Торможение роста опухоли на 53%	[15]
Гепатоцеллюлярный рак крыс линия McA-RH7777	Мезотетраарилпорфирин (gold-1a) (интратуморально и в/бр)	Продление жизни крыс с 30 дней в контроле до 42, индукция апоптоза, некроз опухоли.	[36]

Цитотоксическая активность Au(III) содержащих комплексов изучена *in vitro* на широкой панели разнообразных клеточных линий опухолей человека — колоректальный рак (LoVo, HCT-116, HT-2, SW116, Colo-205, CRL-238, CCL-2-34, HCT-15), немелкоклеточный рак легкого (A549), рак предстательной железы (PC-3, DU-145), рак яичников (2008, C13*, A2780, SKOV3), плоскоклеточный рак шейки матки (HeLa, A431), остеосаркома (U2OS, SAOS-2), рак молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231), рак желудка (SGC7901), меланома (MeWo), назофарингеальный рак (SUNE1, CNE2, C666-1), промиелолейкоз (линия HL60), лимфома Ходжкина (L-540), лимфома Беркита (Daudi) [7, 8, 9, 14, 15, 16, 19, 26, 37, 42, 46, 47, 48, 49, 60, 63, 65, 66, 68].

Для большинства изученных комплексов регистрировалась существенная цитотоксичность в микромолярных концентрациях и гибель клеток в результате апоптоза. В значительном числе исследований проводилось сравнение этих соединений с цитотоксичностью Ц, а также оценивалась их активность на платино-резистентных линиях опухолевых клеток. Показано, что, как правило, на клетках опухолей, чувствительных к Ц, цитотоксичность комплексов, содержащих трехвалентное золото, не отличалась от эффекта Ц, но значительно превосходила его на клетках, резистентных к Ц [8, 9, 40, 66, 68,].

Противоопухолевая активность некоторых Au(III) содержащих комплексов, установленная в экспериментах *in vivo*, суммирована в табл. 3.

Следует отметить, что во всех исследованиях этих комплексов *in vivo*, а также в нескольких специальных токсикологических исследованиях, отмечалось отсутствие серьезных токсиче-

ских явлений, в том числе нефротоксичности [10, 15, 47, 48, 68].

Известно, что основной внутриклеточной мишенью для Ц является ДНК. Образующийся в результате внутриклеточного гидролиза платиносодержащий ион образует аддукты с ДНК путем образования координационных связей между атомом платины и двумя основаниями ДНК (преимущественно гуанином). В результате образуются плохо репарируемые и длительно существующие внутри- и межнитевые сшивки [1].

Предполагалось, что противоопухолевое действие золотосодержащих комплексов также обусловлено прямым взаимодействием с ДНК опухолевых клеток. Однако, в модельных экспериментах с ДНК тимуса телят с помощью различных физико-химических методов показано, что эти соединения плохо связываются с ДНК; кинетика все же образующихся межнитевых сшивок существенно отличается от таковой при воздействии Ц — количество сшивок резко уменьшается после 24-часовой инкубации, что указывает на низкую стабильность образующихся аддуктов с ДНК, при этом связывание нековалентно, носит электростатический характер и обратимо [37, 42, 69].

В то же время обнаружено существенное связывание с белками, не характерное для Ц, что рассматривалось как еще одно указание на различие в механизмах действия золотосодержащих комплексов и Ц [18, 60, 72].

Предполагается, что в отличие от Ц и ее производных, основные механизмы противоопухолевого действия соединений, содержащих как одновалентное, так и трехвалентное золото, об-

Таблица 4. Вероятные мишени противоопухолевого действия золотосодержащих соединений

Органеллы клетки, как вероятные мишени для золотосодержащих соединений
Митохондрии
Протеосома 26S
Эндоплазматический ретикулум
Вероятные внутриклеточные молекулярные мишени
Тиоредоксинредуктаза
Деубиквитиназы UCHL5 и USP14 протеасомы 26S
Белки внутриклеточных сигнальных путей — MARK, PI3K/AKT, TOR
Внутриклеточные белки — JAK2, STAT3, EKR1/2
Специфический ингибитор транскрипционного фактора FOXO3 — ИККВ
Рецептор эпидермального фактора роста — EGFR
Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF
Топоизомераза I

условлено взаимодействием с различными белками, играющими важную роль в опухолевом росте [7]. Некоторые из зарегистрированных в разных исследованиях мишеней для действия золотосодержащих комплексов приведены в табл. 4.

Существенной особенностью золотосодержащих комплексов, отличающей их от известных противоопухолевых препаратов, считается связь их противоопухолевого эффекта с воздействием на митохондрии и протеасомы.

Практически для всех изученных золотосодержащих комплексов показано, что их цитотоксический эффект опосредован воздействием на систему тиоредоксин-тиоредоксин-редуктаза, регулирующую уровень активированных форм кислорода (АФК) в цитозоле и митохондриях. Благодаря этому система тиоредоксин-тиоредоксин-редуктаза играет важную роль в поддержании гомеостаза клетки, т.к. защищает клетку от действия АФК и индуцируемого ими апоптоза, а также принимает участие в процессах клеточного деления и пролиферации. Установлено, что удаление генов, кодирующих образование этих ферментов, приводит к гибели эмбрионов мышей [38, 73].

Во многих злокачественных опухолях зарегистрирована гиперэкспрессия тиоредоксин-редуктазы (TRP); с гиперэкспрессией этого фермента ассоциированы метастазирование в лимфоузлы, резистентность к лучевой терапии и плохой прогноз при плоскоклеточном раке головы-шеи, химиорезистентность клеток разных опухолей. Так, в клетках хронического миелолейкоза линии K562/ADM, резистентных к адриамицину, зарегистрирована более высокая активность TRP, чем в клетках чувствительной линии K562. Более высокая активность TRP обнаружена в клетках рака яичников линии C13*, резистентных к Ц по сравнению с клетками чувствительной линии 2008. Гиперэкспрессия TRP зарегистрирована также в клетках рака мочевого пузыря и рака предстательной железы линии PC-3, резистентных к Ц [20, 31, 32, 33, 35, 38, 39, 67, 73, 74].

В клетках плоскоклеточного рака полости рта человека обнаружен более высокий уровень экспрессии гена TRP по сравнению с клетками нормального эпителия полости рта. Иммуногистохимический анализ опухолей полости рта 50 больных обнаружил достоверную прямую корреляцию между уровнем TRP в опухоли и метастазированием в лимфоузлы ($p < 0,05$) и стадией ($p < 0,01$) [22]. Аналогичные результаты получены при иммуногистохимическом исследовании рака щитовидной железы у 183 больных. Уровень TRP прямо коррелировал с интенсивностью клеточной пролиферации в опухоли (оценивали по содержанию ядерного антигена пролиферирующих клеток — PCNA) [30].

Тиоредоксин-редуктаза защищает клетки от различных стрессовых воздействий, включая ингибирование роста клеток и клеточную гибель, вызываемых пероксидом водорода, фактором некроза опухоли- α и химиотерапевтическими агентами [73].

Считается, что система тиоредоксин-тиоредоксин-редуктаза может быть важной мишенью для воздействия на разные опухоли (рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак головы-шеи, рак молочной железы, хронический миелолейкоз, рак яичников и др.) [20, 31, 32, 33, 35, 38, 39, 67, 73, 74].

Тиоредоксин (TR) и TRP существуют в клетке в двух формах — цитозольной и митохондриальной. Отличительной особенностью TR является наличие двух расположенных рядом остатков цистеина, что делает его мощным антиоксидантом, способным ингибировать АФК. В результате этих реакций образуется окисленная форма тиоредоксина, лишенная антиоксидантной активности. Восстановление фермента и возвращение его антиоксидантных свойств осуществляется с помощью TRP — специального фермента семейства пиридин нуклеотид оксиредуктаз, который катализирует никотинамид-аденин динуклеотидфосфат (НАДФ, NADP)-зависимое восстановление окисленного тиоредоксина.

Повреждение ТРР ведет к повышению уровня окисленного ТР и тем самым лишает ТР антиоксидантных свойств. Ингибирование ТРР считается одним из главных механизмов биологической, в том числе противоопухолевой, активности золотосодержащих соединений, что обусловлено высокой аффинностью золота к селену, входящему в селеноцистеин в активном центре ТРР, с образованием связей Au-Se. В результате меняется внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс, что ведет к увеличению интрацеллюлярного уровня АФК и апоптотической гибели клеток [33, 41, 57, 63, 67, 70, 75].

Следует отметить, что для многих опухолевых клеток характерен существенно более высокий уровень АФК по сравнению с нормальными клетками и поэтому они находятся в условиях оксидативного стресса из-за дисбаланса окислительно-восстановительного статуса. Это делает опухолевые клетки более чувствительными к агентам, повышающим уровень АФК и усиливающим оксидативный стресс [75].

Ингибирование митохондриальной ТРР увеличивает в митохондриях уровень АФК, что ведет к снижению потенциала и повышению проницаемости митохондриальных мембран, выходу из митохондрий цитохрома с и апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и индукции апоптоза по митохондриальному пути [57, 63, 67].

Интерес к золотосодержащим комплексам вызван также данными, указывающими на вероятное ингибирование этими соединениями активности протеасомы 26S [12, 13, 34]. Протеасома 26S представляет собой крупную АТФ-зависимую мультисубъединичную протеазу, основной функцией которой является протеолитическая деградация ненужных и поврежденных белков до коротких пептидов (4—25 аминокислотных остатков). Для того чтобы белок-мишень расщепился протеасомой, он должен быть помечен путём присоединения к нему маленького белка убиквитина с образованием полиубиквитиновой цепи, которая связывается с протеасомой и обеспечивает расщепление белка-мишени (убиквитин-зависимая деградация белка), при этом молекула убиквитина реплицируется [19].

26S-протеасома состоит из бочкообразной 20S-протеасомы и одной или двух регуляторных частиц 19S, которые присоединяются к торцам коровой частицы 20S. 19S субъединицы распознают подлежащие протеолиту белки (убиквитинированные), регулируют их раскрытие (деубиквитинирование) и транслокацию в протеолитическую камеру протеасомы 20S, которую образуют 3 активных протеолитических субъединицы, осуществляющие хемотрипсин-подоб-

ную активность, трипсин-подобную активность и пептидил-глутамил-пептид гидролизующую (каспазо-подобную) активность [19, 47].

Протеасомы опухолевых клеток могут быть селективной мишенью для противоопухолевых воздействий. Показано, что в них в результате сниженной деградации могут дольше циркулировать важные регуляторные белки (например, анти-апоптотические) или, наоборот, могут отсутствовать из-за быстрой деградации про-апоптотические [47].

В современной противоопухолевой химиотерапии имеется лишь один препарат — бортезомиб, применяемый для лечения множественной миеломы, мишенью для которого является протеасома 26S. Механизм действия бортезомиба опосредован высокоаффинным и селективным связыванием атома бора с каталитическим сайтом протеасомы 20S. Связывание препарата с протеасомой обратимо ингибирует хемотрипсин-подобную активность протеасомы 26S и вызывает торможение протеолиза белка L-к β , являющегося ингибитором транскрипционного фактора NF-к β . В результате в клетке повышается содержание этого ингибитора и, как следствие, в ней снижается уровень NF-к β . В результате снижается активность анти-апоптотического сигнала и клетка вступает в апоптоз [1].

Показано, что золотосодержащие комплексы способны ингибировать активность протеасомы 26S в опухолевых клетках, при этом обнаружены различия в действии некоторых соединений и бортезомиба на протеасому 26S. В частности, показано, что А, в отличие от бортезомиба, не влияет на активность протеасомы 20S, а ингибирует деубиквитиказы, ассоциированные с протеасомой 19S и блокирует деградацию убиквитинированных белков. На клетках гепатоцеллюлярного рака (HepG2), рака молочной железы (MCF-7) и клетках костного мозга, полученных от больных острым миелолейкозом, показано, что ингибирование А активности связанных с протеасомой 19S деубиквитиказы UCHL5 и USP14, ассоциировано с активированием в этих клетках каспаз и индукцией апоптоза, а также с ингибированием роста соответствующих ксенографтов [12, 13, 34, 43].

В то же время показано, что комплексы, содержащие трехвалентное золото, способны ингибировать активность протеасомы 20S. При инкубации очищенной протеасомы 20S человека с ДТКК обнаружено дозо-зависимое снижение всех трех каталитических активностей протеасомы.

После культивирования клеток рака молочной железы человека линии MDA-MB-231 с ДТКК в экстрактах клеток обнаружены как ин-

гибирование протеасомальной хемотрипсин-подобной активности, так и дозо- и время-зависимая аккумуляция убиквитинированных белков, т.е. подавлялась активность как протеасомы 20S, так и 19S. Одновременно зарегистрировано подавление ингибитора ядерного фактора NF-κB, активация каспазы-3, расщепление поли (АТФ-рибоза)полимеразы (PARP), увеличение уровня проапоптотического белка Вах и полное исчезновение антиапоптотических белков. Подавление активности протеасомы зарегистрировано также в ксенографтах рака молочной железы MDA-MB-231 на nude мышцах после 27-дневного введения им ДТКК [44, 47].

Еще одним механизмом противоопухолевого действия золотосодержащих комплексов может быть антиангиогенный эффект. В опытах *in vitro* с эндотелиальными клетками umbilicalной вены человека показано, что А способен ингибировать пролиферацию и миграцию этих клеток, препятствуя формированию сосудов. Этот эффект связывают с ингибированием в клетках эндотелия фосфорилирования фактора роста эндотелия сосудов 2 (p-VEGF2), что ведет к подавлению сигнального пути, инициируемого активацией VEGF. Следует отметить, что в клетках эндотелия А не влиял на активность TRP [21].

Все изученные к настоящему времени золотосодержащие комплексы представляют собой «малые молекулы», и в этом смысле они аналогичны стандартным противоопухолевым химиотерапевтическим средствам. Другим направлением в создании противоопухолевых препаратов является использование высокомолекулярных соединений — биомакромолекул и синтетических высокомолекулярных полимеров. Синтетические полимеры используются как в качестве носителей активной цитотоксической группы для направленной доставки ее в клетки-мишени, так и в качестве агента, обладающего собственной биологической активностью [5].

Среди золотосодержащих комплексов, изучаемых в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, к этому направлению пока относится лишь оригинальный препарат — полиакрилат золота (Аурумакрил) — противоопухолевая активность которого впервые обнаружена в Институте биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН [2,3,4,52].

Аурумакрил представляет собой неполную металлическую соль полиакриловой кислоты, содержащей ионы Au^{3+} , с общей формулой $(-CH_2-CHCOOH)_n(CH_2CHCOO(AuCl_3)_m)_m$, где $n = 1263$; $m = 124$.

В опытах *in vitro* с культурой клеток рака молочной железы MCF-7 установлено, что аурумакрил обладает дозо- и время зависимым

цитотоксическим действием. Уже через 1 час инкубации гибель клеток составляет 10-25%, изменяясь в этих пределах в зависимости от дозы. Эффект возрастал со временем, и после 24 часов инкубации гибель клеток при применении препарата в концентрации 1 мг/мл достигала 60%.

Интенсивность пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток претерпевает под влиянием аурумакрила значительные изменения по сравнению с контролем. Препарат вызывает накопление клеток, находящихся в фазе пролиферативного покоя G_0 ; доля «покоящихся» клеток через 24 часа инкубации возрастает с 40%, наблюдающихся в контроле, до 93%, регистрируемых на этот срок при воздействии препарата в дозе 1 мг/мл [3].

Из этих данных следует, что аурумакрил обладает не только цитотоксическим, но и цитостатическим действием, вызывая как гибель клеток (60%), так и значительные изменения интенсивности клеточной пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток, в которой 93% клеток оказываются блокированными в фазе пролиферативного покоя G_0 .

Иммуноцитохимически с помощью антител, специфичных к белку-маркеру двунитевых разрывов ДНК — фосфорилированному гистону H2AX (γ H2AX) — показано, что кратковременная (одночасовая) инкубация клеток MCF-7 с аурумакрилом приводит к увеличению двунитевых разрывов ДНК почти в два раза (с 1,3 в контроле до 2,3). Однако дальнейшее воздействие аурумакрила не усиливает этот эффект; более того, после 24-часовой инкубации число двойных разрывов в контроле и опыте практически не различалось. По всей видимости, это является отражением процесса снижения доли клеток в фазе синтеза ДНК. Известно, что именно в S-фазе вследствие коллапса репликативных вилок образуется наибольшее количество спонтанных двойных разрывов [3].

Противоопухолевая активность аурумакрила установлена на моделях солидных опухолей мышей — карцинома лёгких Льюис, аденокарцинома Акатол, аденокарцинома Са-755 — при ежедневном введении препарата в суточной дозе 20 мг/кг в/б пятикратно, начиная со следующих суток после перевивки опухоли (табл. 3). Обнаружено, что аурумакрил тормозил развитие всех трёх изученных солидных опухолей на 80-90%. При этом средняя продолжительность жизни животных с аденокарциномой Са-755 увеличилась на 31% по сравнению с контролем [2, 4].

В выполненных в ИБХФ РАН экспериментах по супертушению флуоресценции интеркалированного в ДНК тимуса теленка цианинового

Таблица 5. Противоопухолевая активность аурумакрила на моделях солидных опухолей животных [2]

Штамм опухоли	Доза (мг/кг в сутки)	Время оценки эффекта (сутки)	Средняя масса опухоли (г)		Торможение роста опухоли (ТРО, %)
			Леченные мыши	Контрольные мыши	
Карцинома лёгких Льюис	20	21	0,8±0,1	3,8±0,5	80
Аденокарцинома Акатол	20	27	0,5±0,1	4,7±0,6	90
Аденокарцинома Са-755	20	15	1,2±0,2	5,2±0,5	77

красителя (Sybr Green I) под действием Аурумакрила, было установлено образование прочных нековалентных комплексов полиакрилата золота с ДНК [6]. Эти результаты позволяют предположить, что одной из молекулярных мишеней для Аурумакрила может быть ДНК.

Таким образом, можно констатировать, что полученные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о наличии существенной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активности у большого числа разных золотосодержащих комплексов. Исследованные соединения различаются по химическому строению, но общим для них является наличие одно- или трехвалентного иона золота, что дало основание многим исследователям считать, что цитотоксическое действие этих соединений во многом обусловлено наличием этого иона.

Анализ результатов исследований мишеней и механизмов действия этих комплексов показывает, что некоторые из вероятных мишеней являются совершенно новыми для современной химиотерапии, при этом для многих соединений показана способность взаимодействовать с разными мишенями, что дало основание отнести золотосодержащие комплексы к мультитаргетным агентам [10]. Это подчеркивает перспективность этих соединений, поскольку история химиотерапии показывает, что обнаружение новых мишеней и создание веществ, действующих на эти мишени, часто приводило к значительному повышению эффективности лечения больных злокачественными опухолями.

Аурумакрил, представляющий собой золотосодержащий полимер («макромолекула») и отличающийся по химической структуре от других изученных золотосодержащих соединений, являющихся «малыми молекулами» («минимолекулы»), также обладает существенной цитотоксической, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Принципиальные различия в химической структуре дают основания полагать, что, возможно, аурумакрил имеет иные мишени и механизмы реализации противоопухолевого действия по сравнению с другими золотосодержащими комплексами.

Важной особенностью аурумакрила следует считать водорастворимость, что облегчает раз-

работку лекарственных форм, предназначенных для парентерального введения.

Следует отметить, что интенсивный синтез и изучение биологических свойств и механизмов действия разнообразных золотосодержащих комплексов, продолжаются до настоящего времени [16, 55, 64, 70].

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, Соглашение № 14.607.21.0199 от 26.09.2017 г. (уникальный идентификатор RFMEFI60717X0199).

ЛИТЕРАТУРА

1. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов, 2014. – Москва, «Практическая медицина». — С. 333.
2. Островская Л.А., Воронков М.Г., Корман Д.Б. и др. Полиакрилаты благородных металлов, как потенциальные противоопухолевые препараты // Биофизика. — 2014. — Т. 59. — вып. 4. — С. 785-789.
3. Островская Л.А., Грехова А.К., Корман Д.Б. и др. Клеточные эффекты противоопухолевого препарата аурумакрил // Биофизика — 2017. — Т. 62. — вып. 3. — С. 598-603.
4. Островская Л.А., Корман Д.Б., Грехова А.К. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевого эффекта препарата аурумакрил // Известия АН, серия химическая. — 2017. — № 12. — С. 2333-2338.
5. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры, 1986. — Москва, «Химия». — С. 293.
6. Радченко Ш., Абзаева К.А., Корман Д.Б. и др. Супертушение флуоресценции интеркалированного в ДНК цианинового красителя при комплексообразовании с полиакрилатом золота // Химия высоких энергий. — 2017. — Т. 52. — № 3. — С. 256-257.
7. Aldinucci D., Lorenzon I.D., Stefan L. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of two new gold(III) methylsarcosinedithiocarbamate derivatives on human acute myeloid leukemia cells in vitro // Anticancer Drugs. — 2007. — Vol. 8. — P. 323-332.
8. Altaf M., Monim-ul-Mehboob M., Kawde A.N. et al. New bipyridin gold(III) dithiocarbamate-containing complexes exerted a potent anticancer activity against cisplatin-resistant cancer cells independent of p53 status // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8. — P. 490-505.
9. Cattaruzza L., Fregona D., Mongiat M. et al. Antitumor activity of gold(III)-dithiocarbamate derivatives on prostate cancer cells and xenografts // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 128. — P. 206-215.
10. Celegato M., Fregona D., Mongiat M. et al. Preclinical activity of multiple-target gold(III)-dithiocarbamate pep-

- tidomimetics in prostate cancer cells and xenografts // *Future Med.Chemistry*. — 2014. — Vol. 6. — P. 1249-1263.
11. Celegato M., Borghese C., Casagrande N. et al. Pre-clinical activity of repurposed drug auranofin in classical Hodgkin lymphoma // *Blood*. — 2015. — Vol. 126. — P. 1394-1397.
 12. Chen X., Shi X., Wang X., Liu J. Novel use of old drug: anti-rheumatic agent auranofin overcomes imatinib-resistance of chronic myeloid leukemia cells // *Cancer Cell Microenviron*. — 2014. — № 1. — e415.
 13. Chen X., Shi X., Zhao C. et al. Anti-rheumatic agent auranofin induced apoptosis in chronic myeloid leukemia cells resistant to imatinib through both Bcr/Abl dependent and independent mechanisms // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 19. — P. 9118-9132.
 14. Chow H., Sun R.W., Lam J.B. et al. A gold(III) porphyrin complex with antitumor properties targets the Wnt/ β -catenin pathway // *Cancer Res*. — 2010. — Vol. 70. — P. 329-337.
 15. Chung C.Y., Fung S.K., Tong K.C. et al. A multi-functional PEGylated gold(III) compound: potent anti-cancer properties and self-assembly into nanostructures for drug co-delivery // *Chem.Soc*. — 2011. — Vol. 8. — P. 1942-1953.
 16. De Azevedo A.M., de Oliveira B.A., de Castro P.P. Lipophilic gold(III) complexes with 1,3,4-oxadiazol-2-thione or 1,3-thiazolidine-2-thione moieties: synthesis and their cytotoxic and antimicrobial activities // *Biometals*. — 2017. — Vol. 30. — P. 841-857.
 17. Fan C., Zheng W., Fu X. et al. Enhancement of auranofin-induced lung cancer cell apoptosis by selenocystine, a nature inhibitor of TrxR1 in vitro and in vivo // *Cell Death Dis*. — 2014. — № 5. — e. 1191 (doi:10.1038/cddis.2014.32).
 18. Fiskus W., Saba N., Shen M. et al. Auranofin induces lethal oxidative and endoplasmic reticulum stress and exerts potent preclinical activity against chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Res*. — 2014. — Vol. 74. — P. 2520-2532.
 19. Frezza M., Hinds S., Chen D. et al. Nobel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy // *Curr. Pharm. Des*. — 2010. — Vol. 16. — P. 1813-1825.
 20. Gandin V., Fernandes A.P., Rigobello M.P. Cancer cell death induced by phosphine gold(I) compounds targeting thioredoxin reductase // *Biochem. Pharmacol*. — 2010. — Vol. 78. — P. 90-101.
 21. He M.F., Gao X.P., Li S.C. et al. Anti-angiogenic effect of auranofin on HEVECs in vitro and zebrafish in vivo // *Eur. J. Pharmacol*. — 2014. — Vol. 740. — P. 240-247.
 22. Iwasama S., Yamano Y., Takiguchi Y. et al. Upregulation of thioredoxin reductase 1 in human oral squamous cell carcinoma // *Oncol. Rep*. — 2011. — Vol. 25. — P. 637-644.
 23. Kim I.S., Jin J.Y., Lee H., Park S.I. Auranofin induces apoptosis and when combined with retinoic acid enhances differentiation of acute promyelocytic leukemia cells in vitro // *Br. J. Pharmacol*. — 2004. — Vol. 142. — P. 749-755.
 24. Kim N.H., Lee M.Y., Park S.J. Auranofin blocks interleukin-6 signaling by inhibiting phosphorylation of JAK and STAT3 // *Immunology*. — 2007. — Vol. 122. — P. 607-614.
 25. Kim N.H., Park H.J., Oh M.K., Kim I.S. Antiproliferative effect of gold(I) compound auranofin through inhibition of STAT3 and telomerase activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells // *BMB Rep*. — 2013. — Vol. 13. — P. 59-64.
 26. Kondom M.N., Ronconi L., Celegato M. et al. Toward selective delivery of chemotherapeutics into tumor cells by targeting peptide transporters: tailored gold-based anticancer peptidomimetics // *J. Med. Chem*. — 2012. — Vol. 55. — P. 2212-2226.
 27. Kostova I. Gold coordination complexes anticancer agents // *Anti-cancer Agents in Med. Chem*. — 2006. — Vol. 6. — P. 19-32.
 28. Landini I., Lapucci A., Pratesi A. et al. Selection and characterization of a human ovarian cancer cell line resistant to auranofin // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — P. 96062-96078.
 29. Li H., Hu J., Wu S. et al. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 7. — P. 3548-3558.
 30. Lincoln D.T., Al-Yatama F., Mohammed F.M. et al. Thioredoxin and thioredoxin reductase expression in thyroid cancer depends on tumor aggressiveness // *Anticancer Res*. — 2010. — Vol. 30. — P. 767-775.
 31. Liu J.J., Liu Q., Wei H.L. et al. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in adriamycin-resistant human K562 chronic myeloid leukemia cells // *Pharmazie*. — 2011. — Vol. 66. — P. 440-444.
 32. Liu Y., Li Y., Yu S., Zhao G. Recent advances in the development of thioredoxin reductase inhibitors as anticancer agents // *Curr. Drug Targets*. — 2012. — Vol. 13. — P. 1432-1444.
 33. Liu C., Liu Z., Li M. et al. Enhancement of auranofin-induced apoptosis in MCF-7 human breast cell by selenocystine, a synergistic inhibitor of thioredoxin reductase // *Plos. One* — 2013. — Vol. 8(1). — e.53945 (doi:10.1371/journal.pone.0053945).
 34. Liu N., Li X., Huang H. et al. Clinically used antirheumatic agent auranofin is a proteasomal deubiquitinase inhibitor and inhibits tumor growth // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5. — P. 5433-5471.
 35. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system // *Free Radical Biol. Med*. — 2014. — Vol. 66. — P. 75-87.
 36. Lum C.T., Yang Z.F., Li H.Y. Gold(III) compound is a novel chemocytotoxic agent for hepatocellular carcinoma // *Int. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 118. — P. 1527-1538.
 37. Marcon G., Carotti S., Coornello M. et al. Gold(III) complexes with bipyridyl ligands: solution chemistry, cytotoxicity and DNA binding properties // *J. Med. Chem*. — 2002. — Vol. 45. — P. 1672-1677.
 38. Markowska A., Kospzak B., Jaszczynska-Nowinka K. et al. Nobel metals in oncology // *Comtemp. Oncol. (Pozn.)*. — 2015. — Vol. 19. — P. 271-275.
 39. Marzano C., Gandin V., Fold A. et al. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in cis-platin-resistant human ovarian cancer cells // *Free Rad. Biol. Med*. — 2007. — Vol. 42. — P. 872-881.
 40. Marzano C., Ronconi L., Chiara F. et al. Gold(III)-dithiocarbamate anticancer agents: activity, toxicology and histopathological studies in rodents // *Int. J. Cancer*. — 2011. — Vol. 129. — P. 487-496.
 41. Meier S.M., Gerner C., Keppler B.K. et al. Mass spectrometry uncovers molecular activities of coordination and organometallic gold(III) drug candidates in competitive

- experiments that correlate with their effects // *Inorg. Chem.* — 2016. — Vol. 255. — P. 424-4259.
42. Messori L., Orioli P., Tempi C., Marcon G. Interactions of selected gold(III) complexes with calf thymus DNA // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2001. — Vol. 281. — P. 352-360.
 43. Micale N., Schirmeister T., Ettari R. et al. Selected cytotoxic gold compounds cause significant inhibition of 20S proteasome catalytic activities // *J. Inorg. Biochem.* — 2014. — Vol. 141. — P. 79-82.
 44. Milacic V., Chen D., Ronconi L. et al. A novel anticancer gold(III) dithiocarbamate compound inhibits the activity of a purified 20S proteasome and 26S proteasome in human breast cancer cell cultures and xenografts // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 10478-10486.
 45. Nakaya A., Sagawa M., Muto A. et al. The gold compound auranofin induces apoptosis of human multiple myeloma cells through both down-regulation of STAT3 and inhibition of NF- κ B activity // *Leuk. Res.* — 2011. — Vol. 35. — P. 242-249.
 46. Nardon C., Schmitt S.M., Yang H. et al. Gold(III)-dithiocarbamate peptidomimetics in the forefront of the targeted anticancer therapy: preclinical studies against human breast neoplasia // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9(1). — e844248.
 47. Nardon C., Boscutti G., Fregona D. Beyond platinum: gold complexes as anticancer agents // *Anticancer Res.* — 2014. — Vol. 34. — P. 487-492.
 48. Nardon C., Chiara F., Brustolin L. et al. Gold(III)-pyrrolidine dithiocarbamate derivatives as antineoplastic agents // *Chemistry open.* — 2015. — Vol. 4. — P. 183-191.
 49. Nardon G., Pettenuzza N., Fregona D. Gold complexes for therapeutic purpose: an update patent review (2010-2015) // *Curr. Med. Chem.* — 2016. — Vol. 23. — P. 3374-3403.
 50. Nobili S., Mini E., Landini I. et al. Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology and preclinical studies // *Med. Res. Rev.* — 2010. — Vol. 30. — P. 550-580.
 51. Oomen D., Yiannakis D. BRCA1 deficiency increases the sensitivity of ovarian cancer cells to auranofin // *Mut. Res.* — 2015. — Vol. 784-785. — P. 8-15.
 52. Ostrovskaya L.A., Voronkov M.G., Korman D.B. et al. Experimental Study of Antitumor Activity of Polymetalacrylates against Animal Transplantable Tumors // *J. of Cancer Therapy.* — 2010. — Vol. 1. — № 2. — P. 59-65.
 53. Park S.G., Lee J.G., Berek J.S., Hu M.Y. Auranofin displays anticancer activity against ovarian cancer cells through FOXO3 activation independent of p53 // *Int. J. Oncol.* — 2014. — Vol. 45. — P. 1691-1698.
 54. Park N., Chun Y.J. Auranofin promotes mitochondrial apoptosis by induction of annexin A5 expression and translocation in human prostate cancer cell // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 2014. — Vol. 27. — P. 1467-1476.
 55. Pavic A., Glisic B.D., Vojnovic C. et al. Mononuclear gold(III) complexes with phenanthroline ligands as efficient inhibitors of angiogenesis: a comparative study with auranofin and sunutuniub // *J. Inorg. Biochem.* — 2017. — Vol. 174. — P. 156-168.
 56. Pessetto Z.Y., Weir S.J., Sethi G. et al. Drug repurposing for gastrointestinal stromal tumor // *Mol. Cancer Ther.* — 2013. — Vol. 12. — P. 1299-1309.
 57. Rackham O., Nichols S.J., Leedman P.J. et al. A gold(I) phosphine complex selectively induces apoptosis in breast cancer cells: implications for anticancer therapeutics target to mitochondria // *Biochem. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 74. — P. 992-1002.
 58. Radenkovic F., Holland O., Vanderlelie J.J., Petkins A.V. Selective inhibition of endogenous antioxidants with auranofin causes mitochondrial oxidative stress which can be countered by selenium supplementation // *Biochem. Pharmacol.* — 2017. — doi:10.1016/j.bcp.2017.09.009.
 59. Rigobello M.P., Folda A., Dahi B. et al. Gold(I) complexes determine apoptosis with limited oxidative stress in Jurkat T-cells // *Europ. J. Pharm.* — 2008. — Vol. 582. — P. 26-34.
 60. Ronconi L., Mazano C., Zanello P. et al. Gold(III) dithiocarbamate derivatives for the treatment of cancer solution chemistry. DNA binding and hemolytic properties // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 1648-1657.
 61. Ronconi L., Aldinucci D., Don Q.P., Fregona D. Latest insights into anticancer activity of gold(III) dithiocarbamate complexes // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2010. — Vol. 10. — P. 283-292.
 62. Sachweh M.C., Stafford W.E., Drummond C.J. et al. Redox effects and cytotoxic profiles of MJ25 and auranofin toward malignant melanoma cells // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6.p — P. 16488-16506.
 63. Saggiaro D., Rigobello M.P., Paloschi L. et al. Gold(III)-dithiocarbamate complexes induce cancer cell death triggered by thioredoxin redox system inhibition and activation of ERK pathway // *Chem. Biol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1128-1139.
 64. Sanchez-de-Diego C., Marmol I., Perez R. et al. The anticancer effect related to disturbances in redox balance on Caco-2 cells caused by an alkynyl gold(I) complex // *J. Inorg. Biochem.* — 2017. — Vol. 166. — P. 108-121.
 65. Sun R.W., Li C.K., Ma D. et al. Stable anticancer gold(III)-porphyrin complexes: effects of porphyrin structure // *Chemistry.* — 2010. — Vol. 16. — P. 3097-3111.
 66. To Y.F., Sun R.W., Chen Y. et al. Gold (III) porphyrin complexes are more potent than cisplatin in inhibiting growth of nasopharyngeal carcinoma in vitro and in vivo // *Intern. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 124. — P. 1971-1979.
 67. Topkas E., Cai N., Cumming A. Auranofin is a potent suppressor of osteosarcoma metastasis // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7. — P. 831-844.
 68. Tu S., Sun R.W., Lin C.M. et al. Gold(III)porphyrin complexes induce apoptosis and cell cycle arrest and inhibit tumor growth in colon cancer // *Cancer.* — 2009. — Vol. 114. — P. 4459-44695.
 69. Wang Y., He Q.Y., Sun R.W. et al. Cellular pharmacological properties of gold(III) porphyrin 1a, a potential anticancer drug // *Eur. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 554. — P. 115-122.
 70. Wang y., Bonzakoura S., de Mey S. et al. Auranofin radiosensitizes tumor cells through targeting thioredoxin reductase and resulting overproduction of reactive oxygen species // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — P. 35728-35742.
 71. You B.R., Park W.H. Auranofin induces mesothelioma cell death through oxidative stress and GSH depletion // *Oncol. Rep.* — 2016. — Vol. 35. — P. 546-551.
 72. Zhang X., Frezza M., Milacic V. et al. Inhibition of tumor proteasome activity by dithiocarbamate complexes via both redox-dependent and independent process // *J. Cell Biochem.* — 2010. — Vol. 109. — P. 162-172.

73. Zhang J., Li X., Han X. et al. Targeting the thioredoxin system for cancer therapy // Trends Pharmacol. Soc. — 2017. — Vol. 38. — P. 794-808.
74. Zhang B., Zhang J., Peng S. et al. Thioredoxin reductase inhibitors: a patent view // Expert Opin. Ther. Pat. — 2017. — Vol. 27. — P. 547-556.
75. Zou T., Lum C.T., Lok C.N. et al. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes // Chem. Soc. Rev. — 2015. — Vol. 44. — P. 8786-8801.

Поступила в редакцию 04.04.2018 г.

D.B. Korman, L.A. Ostrovskaya, V.A. Kuz'min

Gold complexes – antitumor properties, targets and mechanism of action

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Gold complexes (GC) reveal antitumor activity against xenografts of human tumors as well as against transplantable animal tumors *in vivo* and demonstrate cytotoxic effect against the wide spectrum of human tumor cells *in vitro*. GC had been effective against tumors with the acquired resistance to the platinum compounds. It is revealed the strong difference between mechanism of action of GC and platinum derivatives. Proteins, mainly thioredoxin reductase and proteasoma 26S, are the principal targets for the GC action but not for the platinum derivatives impact. Thioredoxin reductase and proteasoma 26S activity inhibition by GC leads to the development of the apoptosis mainly by the mitochondrial way in tumor cells.

Key words: antitumor chemotherapy, gold complexes, thioredoxin reductase, proteasoma 26S, auranofin, aurumacril