ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ, 2024, том 515, с. 36–44

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 547.458:546.73

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ КОБАЛЬТСОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИГАЛАКТУРОНАТОВ КАЛИЯ И НАТРИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2024 г. С. Т. Минзанова[1,*], Е. В. Чекунков[1], А. Д. Волошина[1], Л. Г. Миронова[1], А. В. Хабибуллина[1], В. А. Милюков[1], член-корреспондент РАН В. Ф. Миронов[1]

Поступила 14.12.2023 г.
После доработки 14.02.2024 г.
Принято к публикации 20.02.2024 г.

На основе разработанного в данном исследовании способа получения водорастворимого комплекса полигалактуроната калия и кобальта (**ПГКСо**) и синтезированного нами ранее полигалактуроната натрия и кобальта (**ПГNaCo**) впервые получена фармакологическая композиция (**ФК**), содержащая одновременно макроэлементы K и Na и микроэлемент Co. Изучено влияние полигалактуронатов и ФК на жизнеспособность клеток опухолевых линий различного генеза *in vitro*. Показано, что целевые продукты обладают водорастворимостью, малой токсичностью ($ЛД_{50}$ выше 5000 мг $кг^{-1}$) и селективной цитотоксической активностью в отношении опухолевой клеточной линии карциномы легкого человека A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7 и карциномы шейки матки M-HeLa. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего исследования водорастворимых металлокомплексов и ФК на основе пектиновых биополимеров для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: полигалактуронат калия, полигалактуронат натрия, комплексообразование, кобальт, фармакологическая композиция, ИК-спектроскопия, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S2686953524020044 **EDN:** ZRYSSQ

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день онкологические заболевания занимают второе место по смертности после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Понимание роли биогенных металлов и металлосодержащих белков и ферментов для поддержания нормального металл-лигандного гомеостаза в живом организме обусловливает большое внимание отечественных и зарубежных ученых к металлокомплексам [2–4]. Исследования химиотерапевтических средств на основе металлов получили развитие после случайного открытия цисплатина и родственных комплексов (карбоплатина и оксалиплатина) в качестве потенциальных противораковых агентов. Несмотря на широкий спектр клинического применения платиносодержащих препаратов против многих видов рака (например, рак толстой кишки, яичников и легких), применение их ограничено из-за побочных эффектов, резистентности и их неспособности предотвратить рецидив заболевания [5]. В качестве альтернативных химиотерапевтических средств на основе переходных металлов вместо соединений платины эффективными являются октаэдрические кобальтсодержащие комплексы. Так, в обзоре [6] представлены примеры биоактивных координационных комплексов кобальта, их характеристики (растворимость, гидрофильность, липофильность, заряд и координация ионов кобальта), а также механизмы действия этих соединений, что является научной основой для производства препаратов с высокой эффективностью и селективностью ингибирования белков. В литературе известны комплексы переходных металлов с ацетилпиридином $[Cu(SCN)_2(3\text{-Acpy})_2]$ и $[Co(SCN)_2(H_2O)_2(3\text{-Acpy})_2]$ [7], синтезированные для последующей оценки их способности ингибировать рост раковых клеток печени (HepG2) и молочной железы (MCF-7). Показано, что в клетках HepG2, обработанных этими комплексами в дозах, равных примерно половине от IC_{50} (концентрация полумаксимально-

[1] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр Российской академии наук, 420088 Казань, Россия*
[*] *E-mail: minzanova@iopc.ru*

го ингибирования), происходит апоптоз на 18 и 22% соответственно. На клетки MCF-7 большее цитотоксическое действие оказывает комплекс $[Cu(SCN)_2(3\text{-Acpy})_2]$. На сегодняшний день известны комплексы кобальта (III) с основаниями Шиффа как перспективные противораковые средства [8]. Синтезированный в работе [8] новый моноядерный комплекс кобальта (III) с основаниями Шиффа проявил *in vitro* цитотоксичность в более низкой концентрации (IC_{50} 16.81 мкМ), по сравнению с оксалиплатином (IC_{50} 31.4 мкМ), против клеток MCF-7 при действии в течение 24 ч. При этом комплекс не проявляет значительной гематотоксичности, нефротоксичности или гепатотоксичности *in vivo*. Для разработки противораковых препаратов были изучены также полипиридиновые комплексы кобальта [4].

Микроэлемент кобальт необходим организму человека, поскольку выполняет множество физиологических ролей: активирует ряд ферментов, усиливает синтез белков, участвует в образовании эритроцитов и инсулина, а также в синтезе ДНК и выработке витамина B_{12} [9]. Это свидетельствует о том, что определенное содержание кобальта для человеческого организма не токсично. В обзоре [10] обобщены последние экспериментальные и эпидемиологические данные об оценке генотоксичности соединений кобальта, проникающих в организм при вдыхании: показано наличие пороговой концентрации и подтверждена роль ионов кобальта в непрямой генотоксичности посредством взаимодействия с белками, участвующими в синтезе ДНК, что является ключевой особенностью их цитотоксичности. Поэтому создание новых нетоксичных противораковых препаратов на основе соединений кобальта остается актуальной задачей.

Важным источником новых “лидеров” с потенциальной химиотерапевтической активностью являются природные соединения. Среди различных полимеров-носителей большое внимание уделяется растительным пектиновым полисахаридам, что обусловлено широким спектром их биологической активности, а именно: иммуномодулирующей, противовоспалительной, антибактериальной, антиоксидантной и противоопухолевой [11, 12]. Пектиновые полисахариды представляют собой биополимеры полиуронидной природы, основным структурным звеном которых являются остатки *D*-галактуроновой кислоты, соединенные между собой α-(1→4)-гликозидными связями.

В обзоре Хотимченко М.Ю. обсуждаются различные формы системы доставки противоопухолевых лекарственных средств на основе растительного пектинового полисахарида (гидрогели, таблетки, пленки, микросферы, наночастицы и т.д.) и представлен анализ литературы по пектиновым биополимерам как средствам доставки лекарств в толстую кишку [13]. Максвелл Э.Г. и соавт. оценивали эффективность пектинов из разных источников (картофель, сахарная свекла, лиственница и цитрусовые) для лечения рака толстой кишки и показали, что варьированием дозы рамногалактуронана-I в экстрактах картофельного пектина можно снизить пролиферацию раковых клеток толстой кишки [14]. В обзоре [15] обобщены данные о потенциале коммерческих пектинов и продуктов их модификации при терапии рака, а также обоснована необходимость дополнительной проработки фундаментальных вопросов, таких как фармакокинетика и фармакодинамика.

Благодаря наличию свободных карбоксильных групп, пектиновые полисахариды, особенно низкоэтерифицированные, обладают высокой комплексообразующей способностью [16, 17]. Ранее нами были синтезированы водорастворимые пектиновые металлокомплексы (ПГNaCaFe и ПГNaCoCuFe), обладающие противоанемической активностью и перспективные для лечения как железодефицитной, так и “злостной” анемии [18, 19], а также ПГNaCo и ПГNaNi, обладающие антимикробным действием в отношении исследованных тест-микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*) и культур грибов (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*) в 10%-й массовой концентрации [20].

Обеспечение водорастворимости металлокомплексов пектина достигается за счет их перевода в полигалактуронат калия или натрия. Вместе с тем макроэлемент калий обладает выраженной биологической активностью и принимает участие в регуляции функций сердца, нервной системы, скелетных и гладких мышц. При приеме диуретиков, применяемых для снижения давления, возможно вымывание калия из организма, что негативно влияет на работу сердца, приводит к головокружению, появлению судорог и тошноты [21]. Натрий необходим для нормальной деятельности желудка, нервной системы и мышц [22]. Являясь компонентами калий-натриевого насоса, ионы K^+ и Na^+ участвуют в проведении и синаптической передаче нервных импульсов [23].

Настоящее исследование направлено на решение проблемы, связанной с расширением арсенала селективных водорастворимых средств на основе пектиновых биополимеров, содержащих макроэлементы K и Na, а также микроэлемент Co, и обладающих цитотоксической активностью в отношении опухолевых линий карциномы легкого человека A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7 и карциномы шейки матки M-HeLa.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Важным фактором, влияющим на эффективность биологической активности, является водорастворимость соединений. В связи с этим нами разработан подход к получению водорастворимых пектиновых комплексов, содержащих ионы кобальта. В литературе имеются данные о получении комплексов пектинов с ионами металлов, нерастворимых в воде, но образующих гели [24].

Базовой основой предлагаемого нами подхода для синтеза водорастворимых (биодоступных) комплексов пектиновых биополимеров с макро- и микроэлементами является использование полигалактуронатов – полностью деэтерифицированных пектинов со степенью солеобразования 100% [18, 19]. Омыление цитрусового пектина марки CS-401 (**П**) проводилось при титриметрическом переходе из слабокислой в слабощелочную область как раствором NaOH для получения полигалактуроната натрия (**ПГNa**), так и раствором KOH для получения полигалактуроната калия (**ПГК**).

Последующее вовлечение в комплексообразование ПГК и ПГNa проводилось по реакции лигандного обмена ионов K^+ или Na^+ на Co^{2+}, в результате которой были получены металлокомплексы ПГКCo и ПГNaCo соответственно. При исследовании их водорастворимости экспериментально была установлена пороговая концентрация степени замещения ионов щелочного металла на ионы кобальта, равная ~25 мас. %, которая является границей между образованием растворимых и нерастворимых металлокомплексов. Более высокое содержание ионов кобальта приводит к образованию только нерастворимых форм металлокомплексов и формированию гелей в маточных растворах.

В результате на основе полученного нами ранее ПГNaCo [18] и синтезированного в данном исследовании ПГКCo смешением на шаровой мельнице в массовом соотношении 1 : 1 была впервые получена фармакологическая композиция ПГКCo/ПГNaCo (ФК), содержащая одновременно макроэлементы K и Na, а также микроэлемент Co. Все полученные соединения представляют собой аморфные порошки, окрашенные в сиреневый цвет, растворимые в воде при 50–60°C. Принципиальная схема получения металлокомплексов ПГКCo и ПГNaCo, а также ФК на их основе представлена на рис. 1, которая соответствует схеме, ранее описанной нами в работе [18].

Образование целевых комплексов контролировали методом ИК-спектроскопии. В ИК-спектре цитрусового пектина присутствует полоса поглощения валентных колебаний ν(C=O) в области 1747 $см^{-1}$, характерных для кислотной и сложноэфирной групп. В спектрах ПГNa и ПГК наблюдается исчезновение данной полосы и смещение полосы поглощения валентных колебаний ν(COO^-) при 1634 $см^{-1}$, характерных для пектина, в области 1610 $см^{-1}$ для ПГК или 1618 $см^{-1}$ для ПГNa, что свидетельствует о солеобразовании (табл. 1).

Элементный состав и физико-химические характеристики ПГК, ПГNa, ПГКCo и ПГNaCo, а также ФК представлены в табл. 2 и 3. Показано, что все комплексы оптически активны (табл. 3), т.е. комплексообразование пектина с данными металлами не оказывает значительного влияния на оптическую активность их растворов, по сравнению с исходным пектином. Значения pH 0.5%-х водных растворов исследуемых полигалактуронатов варьируются в пределах 6.4–7.3, в то время как значения pH раствора пектина той же концентрации составляет 3.7.

Для оценки биологической активности полученных металлокомплексов и ФК исследованы их токсикологические свойства и противоопухолевая активность. Исследования острой токсичности были выполнены на лабораторных животных – аутбредных белых мышах ICR (CD-1). Показано, что при пероральном введении препараты не вызывают гибели лабораторных животных при дозе 5000 мг $кг^{-1}$. По степени воздействия на организм полученные металлокомплексы и ФК относятся к четвертому классу малоопасных веществ, поскольку $ЛД_{50}$ больше 5000 мг $кг^{-1}$ [25].

Оценка цитотоксического действия пектиновых металлокомплексов ПГКCo, ПГNaCo и ФК

Таблица 1. Положение максимумов основных волновых чисел ($см^{-1}$) пектина, полигалактуронатов ПГК, ПГNa, ПГКCo, ПГNaCo и ФК

Характерные типы колебаний[a]	Пектин	ПГК	ПГКCo	ПГNa	ПГNaCo	ФК
$\nu(OH)_C$, $\nu(H_2O)$	3429	3435	3439	3439	3429	3435
$\nu(CH)_E$, $\nu(CH)_K$	2928	2935	2927	2932	2939	2937
$\nu(C{=}O)_E$, $\nu(C{=}O)_A$	1747	–	–	–	–	–
$\nu(COO^-)$	1634	1610	1610	1618	1617	1614
$\nu(C{-}OH)_A$, $\delta(CH)$	1412	1415	1414	1420	1420	1418
$\delta(CH)_K$	1331	1335	1334	1335	1333	1335
$\delta(OH)_C$, $\nu(C{-}O{-}C)_E$, $\delta(OH)_A$, $\delta(CH)_K$	1235	1240	1238	1243	1240	1241
$\nu(C{-}O{-}C)$	1147	1147	1148	1147	1150	1151
$\nu(C{-}C)$ $(C{-}O)_K$	1106	1101	1101	1103	1099	1101
$\nu(C{-}C)$ $(C{-}O)_K$	1016	1015	1019	1013	1015	1017
$\gamma(OH)_C$	–	950	951	953	953	953
Пульсационные колебания пиранозных колец	915,849, 832, 768	892, 855, 832, 774	891, 854, 832, 769	893, 837, 819, 774	892,835,772	892, 835, 770

[a] Типы колебаний: ν – валентные, γ – деформационные внеплоскостные, δ – деформационные плоскостные. Значение индексов у знаков, определяющих тип колебаний: E – сложноэфирная, C – спиртовая, A – карбоксильная, K – пиранозные кольца.

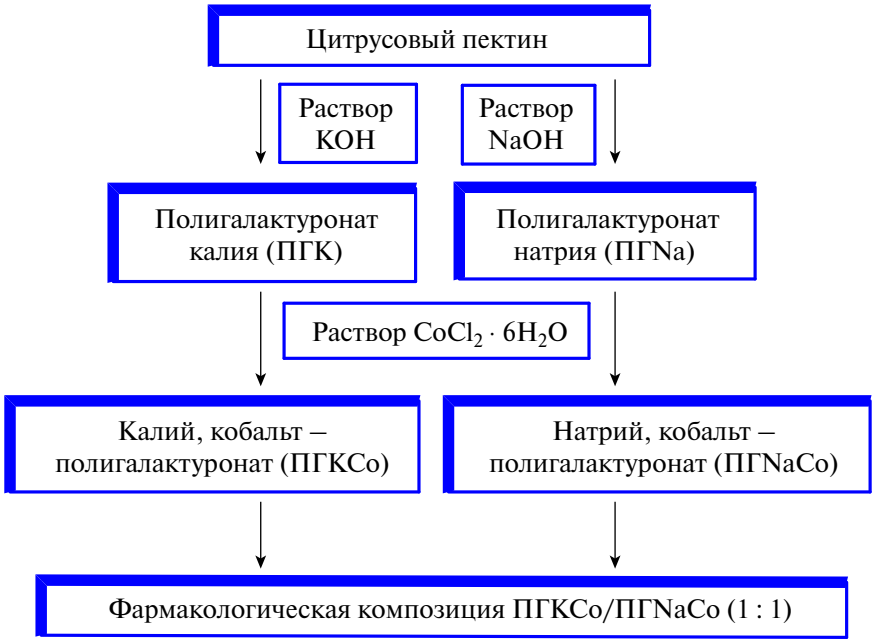

Рис. 1. Принципиальная схема получения ПГКCo, ПГNaCo и фармакологической композиции ПГКCo/ПГNaCo.

на клетки опухолевых линий осуществлялась *in vitro* на культурах клеток карциномы легкого человека A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7 (плевральная жидкость) и карциномы шейки матки M-HeLa; в качестве нормальных клеточных линий были использованы клетки печени Chang liver. Цитотоксическое действие определялось путем подсчета жизнеспособных клеток. Результаты исследований цитотоксичности представлены в табл. 4.

Таблица 2. Элементный состав пектина, полигалактуронатов ПГК, ПГNa, ПГКCo, ПГNaCo и ФК

Образец	C, %	H, %	Содержание металлов, %
Пектин	38.45	7.34	–
ПГК	30.98	5.71	K, 7.40
ПГКCo	31.26	5.06	K, 5.80; Co, 3.50
ПГNa	30.78	4.66	Na, 7.54
ПГNaCo	31.91	4.61	Na, 4.68; Co, 3.28
ФК	30.24	5.02	K, 3.70; Na, 2.30; Co, 3.42

Таблица 3. Физико-химические свойства пектина, ПГК, ПГNa, ПГКCo, ПГNaCo и ФК (0.5%-е водные растворы)

Образец	$[\alpha]_D^{20}$	pH	Время истечения, с	Кинематическая вязкость, $мм^2\ с^{-1}$
Пектин	+210.7	3.731	283.9	2.79
ПГК	+197.5	7.099	162.2	1.593
ПГКCo	+189.5	7.250	145.4	1.428
ПГNa	+171.0	7.004	144.6	1.420
ПГNaCo	+201.7	6.394	172.8	1.697
ФК	+184.0	6.607	148.2	1.455

Таблица 4. Цитотоксичность противоопухолевых средств на основе макро- и микроэлементсодержащих полигалактуронатов ПГКCo, ПГNaCo, ФК и пектина

Образец	Опухолевые линии						Нормальные линии
	MCF-7		A549		M-HeLa		Chang liver
	IC_{50} [а]	SI [б]	IC_{50} [а]	SI [б]	IC_{50} [а]	SI [б]	IC_{50} [а]
ПГNaCo	2.2 ± 0.2	0.41	0.023 ± 0.002	39	2.2 ± 0.2	0.41	0.9 ± 0.07
ПГКCo	0.8	>1.3	0.06	>17	0.05	>20	>1.0
ФК	0.51	>2.0	0.08	>12.5	0.22 ± 0.01	>3	>1.0
Пектин цитрусовый	>1.5	>1	>1.5	>1	>1.5	>1	>1.5

[а] IC_{50} приведена в мас. % в водном растворе. [б] Индекс селективности (SI) – отношение IC_{50} исследуемого соединения для клеток нормального фенотипа к IC_{50} для опухолевых клеток.

Из данных табл. 4 следует, что водорастворимый ПГNaCo демонстрирует высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток карциномы легкого человека A549 (IC_{50} 0.023 мас. %) при высоком индексе селективности, равном 39, в отношении Chang liver (IC_{50} 0.9 мас. %). Высокоселективными считаются соединения с SI ⩾ 10 [26]. Аналогичным образом ПГКCo и ФК показывают высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток карциномы легкого человека A549 (IC_{50} 0.06 и 0.08 мас. % соответственно), карциномы шейки матки M-HeLa (0.05 и 0.22 мас. % соответственно), несколько меньшую цитотоксичность на клеточной линии аденокарциномы молочной железы MCF7 (0.51 и 0.8 мас. % соответственно). Для ФК цитотоксичность на линиях MCF-7 и M-HeLa улучшается по сравнению с активностью ПГNaCo и ПГКCo. При этом индекс селективности ПГКCo на клетках M-HeLa составляет более 20, а на клетках

A549 равен 17, что указывает на высокую селективность данного соединения в отношении данных опухолевых линий. Индекс селективности ПГКСо в отношении MCF-7 невысокий (1.3). ФК является высокоселективной (SI > 12.5) в отношении карциномы легкого человека A549, в то же время на клеточной линии MCF-7 характеризуется значением SI > 2.0 (табл. 4). Пектин цитрусовый практически не обладает селективностью, показатели его цитотоксичности (IC_{50}) в отношении всех видов раковых клеток и нормальных клеток печени (Chang liver) превышают 1.5%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали пектин цитрусовый марки CS-401 (Herbstreith & Fox, Германия): молекулярная масса 17.6 кДа, содержание галактуроновой кислоты 85%, степень этерификации 65%, содержание свободных карбоксильных групп 10%. Все прочие реактивы имели квалификацию “ч. д. а.”.

ИК-спектры регистрировали для таблеток в KBr на спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия) с разрешением 1 $см^{-1}$ в диапазоне 400–4000 $см^{-1}$.

Элементный состав определяли на элементном CHNS-O-высокотемпературном анализаторе EuroEA3028-HT-OM (Италия). Содержание металлов в целевых продуктах определяли при помощи атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 DUO (Thermo Scientific, США). Оптическое вращение 0.5%-х водных растворов образцов ПГК, ПГNa, ПГКСо, ПГNaCo и ФК измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (концентрация дана в г 100 $мл^{-1}$, длина волны 589 нм, температура 20°C).

Измерение pH 0.5%-х водных растворов ПГК, ПГNa, ПГКСо, ПГNaCo и ФК проводили при помощи лабораторного иономера И-160 МИ (Россия). Для измерения кинематической вязкости исследуемых растворов применяли капиллярные вискозиметры Оствальда (d = 0.56 мм, 20°C).

Полученные продукты выделяли на центрифуге (Sigma, Германия), высушивали методом лиофилизации (Alpha 1-2 LD, Martin Christ, Германия).

Синтез полигалактуроната калия ПГК. В колбу объемом 3 л помещали 1.8 л дистиллированной воды, при постоянном перемешивании на магнитной мешалке присыпали 40 г цитрусового пектина и нагревали содержимое колбы до 50–60°C до полного растворения пектина. Параллельно готовили раствор 7.0 г KOH в 200 мл дистиллированной воды, который затем добавляли к раствору пектина при контролируемых значениях pH при титриметрическом переходе из слабокислой (pH 3.8) в слабощелочную область (pH ~ 9.0). Далее проводили синтез полигалактуроната калия при температуре 50–60°C и постоянном перемешивании в течение 2 ч.

Синтез полигалактуроната калия и кобальта ПГКСо. К 1000 мл раствора полигалактуроната калия при перемешивании приливали раствор хлорида кобальта (0.9 г) в 500 мл воды, смесь перемешивали при температуре 50–60°C в течение 15–20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, комплекс осаждали этанолом в объемном соотношении реакционная смесь : этанол = 1 : 1.5. Осадок отделяли центрифугированием, промывали этанолом, после чего лиофильно высушивали. Полученное соединение представляет собой аморфный порошок, окрашенный в сиреневый цвет. Водный раствор полученного комплекса ПГКСо оптически активный. Синтез ПГКСо представлен на схеме 1.

Синтез полигалактуроната натрия ПГNa. В колбу объемом 3 л помещали 1.8 л дистиллированной воды, при постоянном перемешивании на магнитной мешалке присыпали 40 г цитрусового пектина и нагревали содержимое колбы до 50–60°C до полного растворения пектина. Параллельно готовили раствор из 5.0 г NaOH в 200 мл дистиллированной воды, который затем добавляли к раствору пектина при контролируемых значениях pH при титриметрическом переходе из слабокислой (pH 3.8) в слабощелочную область (pH 8.5–9.0). Смесь перемешивали при температуре 50–60°C и постоянном перемешивании в течение 2 ч.

Синтез полигалактуроната натрия и кобальта ПГNaCo описан в [18].

Методика получения фармакологической композиции ПГКСо/ПГNaCo (ФК). Смесь ПГКСо и ПГNaCo в массовом соотношении 1 : 1 перемешивали на шаровой мельнице в течение 5 мин. В результате получена водорастворимая фармакологическая композиция.

Методика изучения цитотоксического действия. Изучение цитотоксического действия

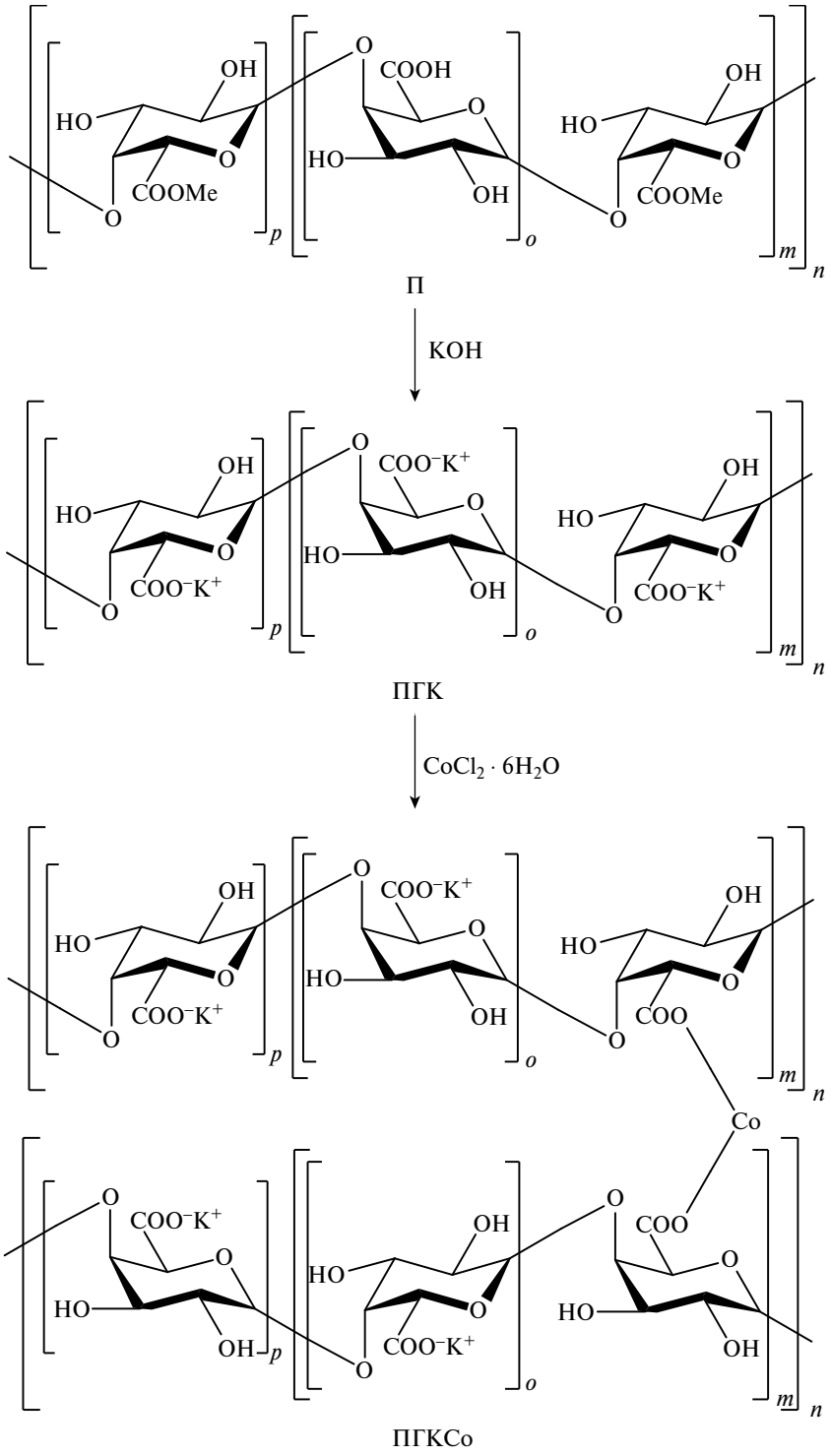

Схема 1. Схема получения соединения ПГКСо.

полученных комплексов проводили на культурах клеток карциномы легкого человека A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7 (плевральная жидкость) и карциномы шейки матки M-HeLa (коллекция Института цитологии РАН, С.-Петербург); в качестве нормальных клеточных линий были использованы клетки печени Chang liver (коллекция НИИ вирусологии РАМН, Москва).

Цитотоксическое действие определялось путем подсчета жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы Cytell Cell

Imaging (GEHelthcare Life Science, Швеция) с использованием приложения Cell Viability Bio App, позволяющего точно подсчитать количество клеток и на основании интенсивности флуоресценции оценить их жизнеспособность [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе растительного полисахарида полиуронидной природы, а именно цитрусового пектина, обладающего широким спектром биологической активности, получены водорастворимые металлокомплексы ПГКСо и ПГNaСо, исследованы их элементный состав и физико-химические свойства. На основе разработанного в данном исследовании способа получения водорастворимого ПГКСо и синтезированного нами ранее ПГNaСо впервые получена фармакологическая композиция ПГКСо/ПГNaСо (1 : 1).

Изучение влияния полученных комплексов на жизнеспособность клеток ряда опухолевых линий *in vitro* показало, что целевые продукты обладают водорастворимостью (биодоступностью), малой острой токсичностью ($ЛД_{50}$ выше 5000 мг $кг^{-1}$) и селективной цитотоксической активностью в отношении опухолевой клеточной линии карциномы легкого человека A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7 и карциномы шейки матки M-HeLa, практически не оказывают токсического влияния на нормальные клетки человека.

Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего исследования водорастворимых металлокомплексов и ФК на основе пектиновых биополимеров.

В дальнейшем планируется проведение исследования противоопухолевой активности полученных продуктов (ПГКСо, ПГNaСо, ПГКСо/ПГNaСо) *in vivo*. В случае успеха спектр потенциальных лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний может быть расширен.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными (определение острой токсичности) проводились в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [29]. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам Российской Федерации и международных организаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Huang X., Li S., Ding R., Li Y., Li C., Gu R.* // Int. J. Biol. Macromol. 2023. V. 252. Article 126313. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126313
2. *Садовская Н.Ю., Глушко В.Н., Блохина Л.И., Ретивов В.М.* // Хим. безопасность. 2020. Т. 4. № 2. Р. 80–100. https://doi.org/10.25514/CHS.2020.2.18006
3. *Kar K., Ghosh D., Kabi B., Chandra A.* // Polyhedron. 2022. V. 222. Article 115890. https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115890
4. *Law B.Yu.K., Qu Yu.Q., Mok S.W.F., Liu H., Zeng W., Han Yu., Gordillo-Martinez F., Chan W.-K., Wong K.M.-Ch., Wong V.K.W.* // Oncotarget. 2017. V. 8. № 33. P. 55003–55021. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18991
5. *Dasari S., Tchounwou P.B.* // Eur. J. Pharmacol. 2014. V. 740. P. 364–378. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025
6. *Heffern M.C., Yamamoto N., Holbrook R.J., Eckermann A.L., Meade T.J.* // Curr. Opin. Chem. Biol. 2013. V. 17. № 2. P. 189–196. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.11.019
7. *El-bendary M.M., Akhdhar A., Ali E.M.M., Kalantan A.A., Davaasuren B., Jaremko M., Babgi B.A.* // Polyhedron. 2023. V. 242. Article 116511. https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116511
8. *Dasgupta S., Kar K., Barua A., Ghosh D., Kabi B., Dewan K., Chandra A.* // Life Sci. 2022. V. 308. Article 120963. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120963
9. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А.* Микроэлементозы человека: (Этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина, 1991. 496 с.
10. *Lison D., van den Brule S., Van Maele-Fabry G.V.* // Crit. Rev. Toxicol. 2018. V. 48. № 7. P. 522–539. https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1491023
11. *Minzanova S.T., Mironov V.F., Arkhipova D.M., Khabibullina A.V., Mironova L.G., Zakirova Yu.M., Milyukov V.A.* // Polymers. 2018. V. 10. № 12. Article 1407. https://doi.org/10.3390/polym10121407
12. *Yue Y., Wang B., Xi W., Liu X., Tang Sh., Tan X., Li G., Huang L., Liu Y., Bai J.* // Int. J. Biol. Macromol. 2023. V. 253. № 8. Article 127523. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127523
13. *Khotimchenko M.* // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 158. P. 1110–1124. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.002

14. *Maxwell E.G., Colquhoun I.J., Chau H.K., Hotchkiss A.T., Waldron K.W., Morris V.J., Belshaw N.J.* // Carbohydr. Polym. 2015. V. 132. P. 546–553. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.06.082
15. *Zhang W., Xu P., Zhang H.* // Trends Food Sci. Tech. 2015. V. 44. P. 258–271. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.04.001
16. *Cheewatanakornkool K., Niratisai S., Manchun S., Dass C.R., Sriamornsak P.* // Asian J. Pharm. Sci. 2017. V. 12. P. 509–520. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.005
17. *Cheewatanakornkool K., Niratisai S., Manchun S., Dass C.R., Sriamornsak P.* // Carbohydr. Polym. 2017. V. 174. P. 493–506. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.06.115
18. *Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A.* // Carbohydr. Polym. 2015. V. 134. P. 524–533. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.07.034
19. *Minzanova S.T., Chekunkov E.V., Khabibullina A.V., Vyshtakalyuk A.B., Kholin K.V., Mironova L.G., Nizameeva G.R., Khamatgalimov A.R., Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Milyukov V.A.* // Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. P. 2263–2277. https://doi.org/10.1007/s11172-023-4024-6
20. *Minzanova S.T., Arkhipova D.M., Khabibullina A.V., Mironova L.G., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Milyukov V.A., Mironov V.F.* // Dokl. Chem. 2019. V. 487. № 2. P. 207–211. https://doi.org/10.1134/S0012500819080044
21. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна. 2012. 1216 с.
22. *Reuter H., Pott Ch., Goldhaber J.I., Henderson S.A., Philipson K.D., Schwinger R.H.G.* // Cardiovas. Res. 2005. V. 67. № 2. P. 198–207. https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.031
23. *Mijatovic T., Ingrassia L., Facchini V., Kiss R.* // Expert Opin. Ther. Targets. 2008. V. 12. № 11. P. 1403–1417. https://doi.org/10.1517/14728222.12.11.1403
24. *Wang R., Liang R., Dai T., Chen J., Shuai X., Liu Ch.* // Trends Food Sci. Technol. 2019. V. 91. P. 319–329. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.07.033
25. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 10.03.76 № 579. Дата введения 01.01.1977.
26. *Ayoup M., Wahby Y., Abdel-Hamid H., Ramadan E., Teleb M., Abu-Serie M., Noby A.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 168. P. 340–356. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.051
27. *Voloshina A.D., Semenov V.E., Strobykina A.S., Kulik N.V., Krylova E.S., Zobov V.V., Reznik V.S.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43. № 2. P. 170–176. https://doi.org/10.1134/S1068162017020170
28. *Peña-Morán O.A., Villarreal M.L., Álvarez-Berber L., Meneses-Acosta A., Rodríguez-López V.* // Molecules. 2016. V. 21. № 8. P. 1013. https://doi.org/10.3390/molecules21081013
29. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Миронов А.Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

ANTI-TUMOR ACTIVITY OF COBALT-CONTAINING COMPLEXES OF POTASSIUM AND SODIUM POLYGALACTURONATES AND PHARMACOLOGICAL COMPOSITIONS BASED ON THEM

S. T. Minzanova[a,#], E. V. Chekunkov[a], A. D. Voloshina[a], L. G. Mironova[a], A. V. Khabibullina[a], V. A. Milyukov[a], Corresponding Member of the RAS V. F. Mironov[a]

[a] *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088 Kazan, Russian Federation*

[#] *E-mail: minzanova@iopc.ru*

Based on the method developed in this study for obtaining water-soluble PGKCo and PGNaCo, which we had previously synthesized, a pharmacological composition (PC) containing simultaneously the macroelements K and Na, as well as the trace element Co, was obtained for the first time. The effect of polygalacturonates and PC on the viability of cells of tumor lines of various origins was studied in vitro. It was shown that the target products have water solubility, low toxicity (LD_{50} above 5000 mg kg^{-1}) and selective cytotoxic activity against the tumor cell line of human lung carcinoma A549, breast adenocarcinoma MCF-7 and cervical carcinoma M-HeLa. The results obtained confirm the prospects for further research into water-soluble metal complexes and PC based on pectin biopolymers for the treatment of cancer.

Keywords: potassium polygalacturonate, sodium polygalacturonate, complexation, cobalt, pharmacological composition, FTIR spectroscopy, antitumor activity