

Биол. ж. Армения, т. 10, № 5, 399—400, 1987

УДК 616.31/36—005

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФОСФИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ Rh , Ru и Pd

А. А. ЧАЧОЯН, Л. И. САГГԱԴՅԱՆ

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР, Ереван
Ереванский политехнический институт им. К. Маркса

Ключевые слова: фосфиновые комплексы переходных металлов, противоопухолевая активность, токсичность.

Известно, что водорастворимый фосфиновый комплекс родия был использован в качестве катализатора в биологических системах, в частности, для гидрирования ненасыщенных жирных кислот, ассоциированных с фосфолипидами клеточной мембраны. При этом предполагалось, что, укрепляя стенку клеточной мембраны гидрированием, можно останавливать рост опухолей [4]. В связи с этим представлялось интересным изучение в эксперименте противоопухолевой активности водорастворимых фосфиновых комплексов переходных металлов родия, рутения и палладия в зависимости от природы металла и лигандного окружения, поскольку известно [3], что в гомогенном катализе активности их изменяется не только при замене одного металла другим, но и при замене лиганда в координационной сфере металла. Изучены также нерастворимый фосфиновый комплекс родия, несulfированный трифенилфосфин и лиганд $drpH-(C_6H_5)_2PC_6H_4SO_3Na$, дифенилфосфин-бензол-м-сульфонат натрия. Способ получения данных соединений описан [2, 3].

Материал и методика. Хиждотермическне эксперименты проведены по известной методике [1] на белых беспородных крысах (массой 90—120 г) и мышах (массой 18—21 г) обоего пола.

На мышах при однократном внутрибрюшинном введении определены абсолютно смертельная (LD_{50}), максимум переносимая (МПД) дозы и на основании этого — терапевтическая доза соединений. Исследования антибластической активности жүще ставлено на крысах с саркомой 15, лейкозом Швец и мышах с саркомой 180, адипиной карциномой Эрлиха. Соединения I—VI (табл.) вводили крысам (8 раз) и мышам (6 раз) внутрибрюшинно ежедневно 1 раз в день, в дозах 1/20 и 1/10 от LD_{50} с ответственностью. Соединения I—III растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия, а IV—VI испытывали в виде взвеси, приготовленной на 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы. Летальный эффект каждого соединения оценивали по проценту торможения роста солидных опухолей или увеличению продолжительности жизни мышшей по сравнению с контролем. Об общетоксическом действии взвеси из органических животных судили по коэффициенту роста (Кр. %).

Всего использовано 102 крысы и 150 мышей. Полученные результаты статистически обработаны по методу Стьюдента-Фишера и приведены в таблице.

Токсичность и противоопухолевая активность водорастворимых фосфиновых комплексов Rh, Ru и Pd и их лигандов

Соединения	ЛД ₅₀	МПД	Доза, мг/кг в сутки	Лейкоз Шнеца		
	мг/кг			T%	α	Кр. %
I CLRh (dpm) ₂	1000	850	50	80	>0.99	+1.5
II CL ₂ Pd (dpm) ₂	1000	700	50	20	<0.95	+0.5
III CL ₂ Ru (dpm) ₂	1250	900	60	63	>0.99	+3
IV CLRh/P(C ₆ H ₅) ₃	1000	650	50	66	>0.99	0
V dpm	200	100	10	0		+6
VI P(C ₆ H ₅) ₃	1600	1300	80	0		-0.1

Результаты и обсуждение. Следует отметить, что токсичность водорастворимых комплексов I—III независимо от природы металла примерно одинакова. ЛД₅₀ их составляет 1000—1250 мг/кг. Аналогичную токсичность проявили нерастворимый фосфиновый комплекс родия (IV) и несulfированный трифенилфосфин (VI), однако лиганд (V) оказался сравнительно токсичным.

Судя по действию на саркомы 45, 180 и асцитную карциному Эрлиха, все три водорастворимых комплекса переходных металлов (Rh, Ru и Pd), а также нерастворимый комплекс рутения (IV) и лиганд (V) не активны. Несulfированный трифенилфосфин (VI), в отличие от самих комплексов переходных металлов, проявил выраженную активность в отношении саркомы 180 (T% = 73, α = 0,95) и саркомы 45 (T% = 40, α = 0,95). Несколько чувствительным к действию указанных соединений оказался лейкоз Шнеца (табл.). На данном опухолевом штамме водорастворимые комплексы рутения и родия (I, III), а также нерастворимый комплекс родия (IV) проявляли наиболее высокую эффективность (T% = 63—80), при этом не оказывая токсического действия на организм животных. Водорастворимый комплекс палладия (II) обладал слабой активностью в отношении лейкоза Шнеца, а исходный лиганд (V) и несulfированный трифенилфосфин (VI) не оказывали противоопухолевого действия.

Из полученных данных следует, что относительно активными противоопухолевыми веществами являются комплексы рутения и родия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы экспериментальной химиотерапии. 357, М., 1971.
2. Саградян Л. Н. Канд. дисс., Ереван, 1983.
3. Чухаджян Г. А., Элбакян Т. С., Саградян Л. Н. Арм. хим. ж., 31, 2, 163—165, 1981.
4. Madden T. D., Quinn P. J. Biochem. Soc. Trans., 6, 6, 1345—1347, 1978.

Поступило 28.XI 1986 г.