

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ОБЗОР)

З.М. Саркисян¹, И.В. Шкутина¹, В.Ф. Селеменев², Н.В. Мироненко², А.Е. Лысенков¹,
Ю.С. Полоцкий¹, К.А. Александров¹, Ияд Аллус³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

²Воронежский государственный университет

³Дамасский университет

Поступила в редакцию 15.12.2023 г.

Аннотация. Среди множества различных направлений и перспективных терапевтических подходов к лечению злокачественных новообразований по-прежнему актуальным остается поиск и создание новых лекарственных препаратов, обладающих противоопухолевой активностью. В процессе научных разработок организован скрининг потенциально активных препаратов, широко используются методы компьютерного моделирования биохимических механизмов и их комбинаций.

Современные химиопрепараты для лечения онкозаболеваний включают ряд комплексных соединений платины. Как показал анализ научных источников различных лабораторий, ученые-исследователи продолжают изучение препаратов на основе платины с пониженными токсическими свойствами.

В последние годы увеличилось число публикаций, связанных с разработкой новых типов не-платиновых металлосодержащих лекарственных препаратов с целью получения соединений, действующих по альтернативному механизму, обладающих низкой токсичностью и широким спектром действия. В настоящей работе приводится обзор ряда комплексных соединений на основе рутения, ванадия, меди, осмия, титана, исследуемых в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Рассматриваются соединения, имеющие различную химическую природу и структуру. Изучается механизм их действия, фармакокинетика и фармакодинамика синтезированных соединений, биохимическая активность и некоторые физико-химические параметры данных веществ. Активно ведутся исследования по получению наиболее эффективных препаратов, а также моделируются пути действия молекул, способствующих избирательной целевой доставке этих веществ. Отмечается, что при разработке фармакологически активных препаратов должны учитываться возможность лигандного окружения, влияющего на противоопухолевую и антиметастатическую активность координационных и металлоорганических соединений, специфичность действия которых возрастает за счет связывания органической части молекулы с биологическими мишенями. Также должны приниматься во внимание их структурные параметры, степени окисления металла, окислительно-восстановительные потенциалы, липофильность, результаты тестирования антипролиферативной активности *in vitro*, доступность и рациональность их синтеза.

Исследования, направленные на изучение методов получения и особенностей строения металлокомплексов потенциальными противоопухолевыми свойствами являются одной из приоритетных задач медицинской химии, фармакологии и онкологии.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, координационные соединения металлов, цитотоксичность, антипролиферативная активность, аддукт, апоптоз.

Предупреждение и лечение онкологических заболеваний продолжает оставаться одной из ак-

туальнейших проблем современной медицины во всем мире [1]. Фармакотерапия опухолевой патологии является важной составляющей борьбы с онкологическими заболеваниями. Цисплатин был признан в 1978 г. как первое металлосодержа-

© Саркисян З.М., Шкутина И.В., Селеменев В.Ф., Мироненко Н.В., Лысенков А.Е., Полоцкий Ю.С., Александров К.А., Ияд Аллус, 2023

щее противоопухолевое лекарственное средство. Среди координационных соединений металлов, используемых для противоопухолевой терапии, одно из ведущих мест по-прежнему принадлежит соединениям платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), применяющиеся в каждой второй схеме лечения [2]. Ведется активный поиск и апробация новых цитостатических препаратов [3-7]. Несмотря на то, что синтезировано значительное количество препаратов на основе платины, многие из полученных соединений не находят клинического применения из-за достаточно высокой токсичности, неизбирательности действия и других побочных эффектов.

В последние годы увеличилось число исследований, связанных с разработкой новых типов неплатиновых металлосодержащих препаратов на основе менее токсичных соединений, обладающих широким спектром действия. Доказано, что активность лекарственных препаратов на основе металлов зависит не только от самого металла, но, в основном, от среды лиганда, от геометрии координации ионов металла и от окислительно-восстановительных свойств, на которые влияет природа лигандов при переходе от моноядерных и многоядерных координационных комплексов к металлоорганическим соединениям [8].

Целью настоящей работы является обзор литературы за последние 20 лет, посвященный возможному применению в медицине комплексных соединений металлов, способных проявлять противоопухолевую активность, таких как рутений, ванадий, медь, титан, осмий.

Представленный обзор охватывает далеко не все публикации, а, на наш взгляд, наиболее значимые исследования, показавшие положительные результаты клинических испытаний, как за рубежом, так и в России. Особенно активно ведутся работы по изучению противоопухолевых свойств рутения и ванадия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Соединения рутения обладают значительным потенциалом по сравнению с противоопухолевыми комплексами платины (II), используемыми в настоящее время в клинической практике: сниженной токсичностью, новым механизмом действия, перспективой отсутствия перекрестной резистентности и разным спектром активности.

Хотя первые исследования препаратов рутения были направлены на имитацию цисплатина, на самом деле между соединениями рутения и

комплексами цисплатинового типа можно найти мало общего [9,10].

Рутений уникален тем, что имеет широкий диапазон степеней окисления в платиновой группе. Металл обладает способностью регулировать скорость переноса электронов и окислительно-восстановительные потенциалы. Наиболее распространенные соединения рутения содержат шестикоординированный ион металла в степенях окисления Ru(II) или Ru(III). Ионы рутения, также как ионы платины, проявляют хорошее сродство к азот- и серосодержащим лигандам, даже несмотря на то, что ионы Pt(II) классифицируются как мягкая кислота, в то время как ионы Ru(II) находятся на промежуточной линии между твердыми и мягкими кислотами. Окислительно-восстановительный потенциал между различными доступными степенями окисления, занимаемыми комплексами рутения, позволяет организму катализировать реакции окисления и восстановления в зависимости от физиологической среды. Биохимические изменения, сопровождающие рак, изменяют физиологическую среду, позволяя комплексам рутения избирательно активироваться в раковых тканях [11].

Несмотря на то, что рутений не является ни незаменимым, ни эндогенным для человеческого организма, он относится к группе d-блока эндогенного железа и, следовательно, может имитировать действие железа. Это сходство между рутением и железом объясняет способность рутения связываться с такими белками, как человеческий сывороточный альбумин и трансферрин, которые присутствуют в сыворотке крови человека.

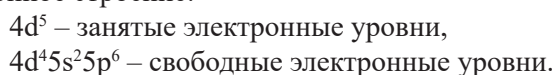
Фармакологическая мишень для противоопухолевых соединений рутения не была однозначно идентифицирована. Существует ряд доказательств, указывающих на то, что цитотоксичность многих комплексов рутения коррелирует с их способностью связывать ДНК, хотя сообщалось о нескольких исключениях [12]. Способ связывания соединений рутения с ДНК (который отличается от способа связывания цисплатина) может коррелировать с их противоопухолевыми эффектами, отличными от эффектов цисплатина. Эта корреляция может объяснить, по крайней мере, частично токсическое действие некоторых соединений рутения на раковые клетки, устойчивые к цисплатину.

Противоопухолевые эффекты комплексов рутения представляют собой очень сложные процессы, включающие отдельные стадии, вызванные модификацией ДНК (такие как, например,

распознавание повреждений специфическими белками и ферментами, восстановление повреждений ДНК, различные сигнальные процессы, апоптоз, некроз) [13].

В 1980-х годах Б.Кепплер и его коллеги [14] разработали большую группу анионных соединений рутения(III) общей формулы $[\text{RuCl}_4\text{L}_2]$, L = лиганд гетероцикла, в частности, КР1019, (Hind) транс- $[\text{RuCl}_4(\text{ind})_2]$, ind = индазол, и его изоструктурный аналог КР418, (Him) транс- $[\text{RuCl}_4(\text{im})_2]$, im = имидазол (рис. 1). Полученные комплексы рутения имеют октаэдрическую структуру с двумя транс-N-донорными индазолами и четырьмя лабильными хлоридными лигандами, способными к обмену в присутствии воды.

По структуре ион Ru^{3+} принадлежит к катионам переходных металлов трех больших периодов, электронные оболочки которых содержат от 1 до 9 электронов выше структуры ближайшего инертного газа. Ион Ru^{3+} имеет следующее электронное строение:



Его координационное число равно 6, и ион Ru^{3+} обладает d^2sp^3 -гибридизацией октаэдрической структуры [15].

Противоопухолевые соединения Ru^{3+} (рис.1) представляют собой солеобразные соединения, которые диссоциируют неполностью, однозначно отнести их к комплексам не представляется возможным. Поэтому они получили название ионные пары или ионные ассоциаты. Галогенорутениевые анионы образуют, таким образом, с аммониевыми катионами комплекс, что позволяет их именовать как хелатные ионные ассоциаты.

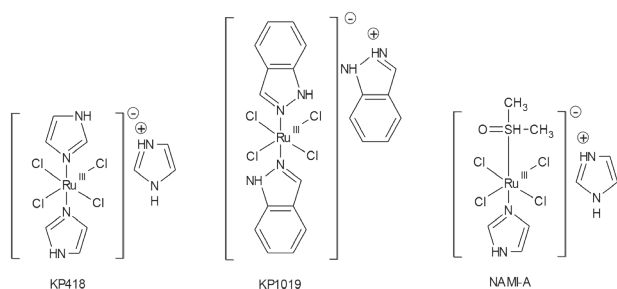
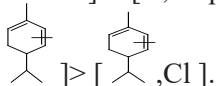


Рис. 1. Противоопухолевые комплексные соединения рутения.

Катион Ru^{3+} с лигандами различной природы образует ряд устойчивых комплексов:

$[\text{P},\text{O} - \text{реагенты}] > [\text{O},\text{O} - \text{реагенты}] > [\text{N},\text{O} - \text{реагенты}] > [\text{N},\text{N} - \text{реагенты}] > [\text{N},\text{S} - \text{реагенты}] > [\text{P},$



Как было обнаружено, соединения проявляют активность в отношении ряда моделей опухолей, включая устойчивые к платине колоректальные опухоли.

Позднее был осуществлен синтез NAM1, (Na) транс- $[\text{RuCl}_4(\text{dms})(\text{im})]$, структурного аналога КР418, но имеющего четыре хлоридокопланарных лиганда и один имидазол плюс одна молекула dms (заменяющая второй имидазол) в качестве аксиального лиганда [16]. NAM1-A считается пролекарственным препаратом, который становится активным при гидролизе. При pH 7,4 происходит обмен хлорида с молекулой воды, при более низком pH имидазол отщепляется и заменяется водой.

Однако из-за низкой стабильности он был заменен на клинической фазе NAM1-A, (Him) транс- $[\text{RuCl}_4(\text{dms})(\text{im})]$, солью имидазолия, имеющей Him (вместо Na^+) в качестве положительно заряженного противоиона, который был более стабильным в твердом состоянии [17].

Анализ связывания КР1019 с четырьмя общими нуклеотидными основаниями показывает предпочтение гуанозин-5'-монофосфата и аденозин-5'-монофосфата. Соединения на основе Pt также способны действовать на пурины, но КР1019 в опухолевых клетках индуцирует в 15 раз меньшую эффективность межцепочечного сшивания ДНК, чем цисплатин. Взаимодействие с ДНК препарата КР1019 и его имидазолсодержащего аналога КР418 усиливается в гипоксической среде, в которой находятся опухолевые клетки [18,19].

Авторами работы [20] описан синтез аналогов NAM1-A, содержащих фрагменты биологически активных органических молекул, таких как лонидамин и бексаротен. При изучении электрохимического поведения полученных комплексов рутения отмечается легкость их восстановления, что может быть полезным свойством при использовании их в качестве противоопухолевых препаратов. Цитотоксичность синтезированных комплексов на основе рутения изучена *in vitro*, определены значения LC_{50} .

Монодентатные ареновые комплексы рутения(II) типа $[(6\text{-арен})\text{Ru}(\text{II})(\text{en})\text{Cl}][\text{PF}_6]$ (en = этилендиамин) с ареновыми лигандами представляют собой относительно новую группу соединений рутения, отличную от действия комплексов рутения(III) КР1019 и NAM1-A, обладающих противоопухолевой активностью [21].

Ареновые соединения, в которых арен = бифенил, дигидроантрацен, тетрагидроантрацен, п-цимен или бензол, предпочтительно связывают-

ся с остатками гуанина природной двойной спиральной ДНК. Аддукты комплекса, содержащего п-цименовыйлиганд, который имеет метильные и изопропильные заместители, искажают конформацию и термически дестабилизируют двухспиральную ДНК значительно сильнее, чем аддукты трициклических кольцевых Ru(II) ареновых соединений.

Известно, что металлокомплексы замещенных тиосемикарбазонов проявляют цитотоксические, противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные свойства. Сообщается о первом структурно охарактеризованном полусендвичевом комплексе арен-рутений с тиосемикарбазоно-вымлигандом [22] (рис.2).

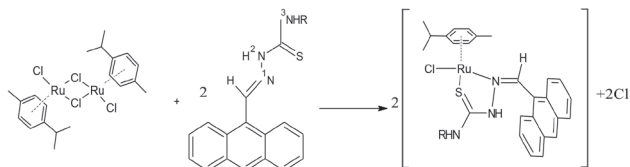


Рис. 2. Схема синтеза полусендвичевого комплекса арен-рутения с тиосемикарбазоно-вымлигандом(R-CH₃).

В большинстве случаев следует учитывать скорость образования комплекса [15]. Когда ион Ru³⁺ образует исходные с хлором инертные комплексы, например, в случае полусендвичевого комплекса арен-рутения с тиосемикарбазоно-вымлигандом (рис.2) и с фосфитнымилигандами (рис.3), то добавление органического лиганда не будет сопровождаться немедленным образованием комплекса, хотя он и является значительно бо-

лее устойчивым, чем [Ru(Cl, η⁶-п-цимен)]₂.

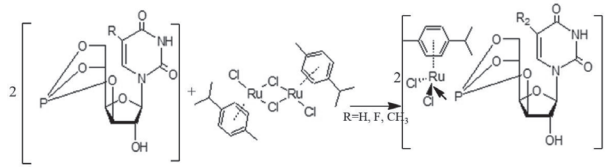
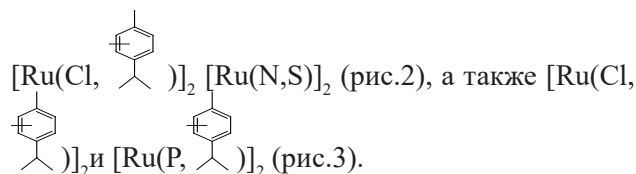


Рис. 3. Схема синтеза комплексов рутения с фосфитными лигандами

Причина этого не связана с устойчивостью комплекса (т.е. не имеет термодинамического характера), а есть результат низкой скорости процесса, и определяется кинетическими факторами. Другими словами, положение равновесия реакций, представленных на рис.2 и на рис.3, определяется соотношением устойчивости комплексов



Скорость же установления равновесия этих реакций зависит от того, является комплекс [Ru(-

η⁶-п-цимен)Cl, η⁶-п-цимен)]₂ инертным или лабильным. При этом не существует простой, однозначной связи между устойчивостью и инертностью комплексов, то есть между положением равновесия процесса комплексообразования и скоростью, с которой оно устанавливается.

Синтезирована серия полусендвичевых комплексов арен-рутений типа [(η⁶-п-цимен)Ru(тиосемикарбазон)Cl]⁺ и исследована их биологическая активность. Алкильная группа на N (3) не является безвредной, поскольку, по-видимому, наблюдается снижение активности по мере увеличения алкильной группы.

Синтезированные комплексы показали умеренную цитотоксическую активность в группе линий опухолевых клеток человека (аденокарцинома молочной железы и колоректальная карцинома), и их значения LC₅₀ соответствовали ингибированию роста раковых клеток на уровне 50%. Противоопухолевая активность гетероциклических тиосемикарбазонов обусловлена соединениями, модифицирующими восстановительную конверсию из рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды в результате ингибирования фермента рибонуклеотидредуктазы, который ингибирует синтез ДНК.

Отечественными учеными синтезированы новые металлоорганические комплексы рутения с фосфитнымилигандами на основе глюкозы, содержащими урацил, тимин и 5-фторурацильные звенья, а также бромидные и йодидныелиганды [23] (рис.3).

На основании вышесказанного можно предположить, что скорость доставки для самого лабиль-

ного комплекса [Ru(P, η⁶-п-цимен)]₂ к очагу поражения клетки будет играть решающую роль. Для самого инертногоионаRu³⁺ комплекса [Ru(Cl, η⁶-п-цимен)]₂ время доставки реагента к очагу поражения может быть более длительным.

Следует отметить, что на устойчивость комплекса арен-рутения с тиосемикарбазоно-вымлигандом значительное влияние оказывает наличие

π-π – взаимодействий η⁶-п-цимен – радикалов, кото-

рые приводят к стэкинг-эффекту [24,25] и наличию структур, аналогичных сэндвичу. В работах [26-29] такие ассоциаты характеризуются как самоорганизующиеся системы, способные к межмолекулярным взаимодействиям.

Было установлено, что соединения, содержащие бромидные и йодидные лиганды, более гидролитически стабильны, чем их хлорные аналоги. Антипролиферативную активность синтезированных соединений оценивали в отношении нескольких линий раковых клеток. Выявлено, что эти соединения являются малотоксичными ($LC_{50} > 100 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$), а их антипролиферативная активность не зависит от природы галогена в их структуре.

Интерес представляют исследования нитрозокомплексов [30], комплексов дитурения с аминокислотами [31], и это только малая часть соединений рутения для медицинских приложений.

Изучение соединений ванадия с целью установления их противоопухолевой активности показали, что как неорганические соединения четырёх- или пятивалентного ванадия, так и целый ряд его комплексов с органическими лигандами, в составе которых валентность ванадия изменяется от трех до пяти, обладают цитостатической активностью, подавляя рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* [32-34]. Антисканцерогенные эффекты соединений ванадия в сочетании с их низкой токсичностью предполагают, что препараты, содержащие ванадий, являются эффективными в качестве противоопухолевых средств.

Авторами работы [35] получены моно- и билигандные ванадилльные комплексы L-яблочной кислоты, а также билигандные комплексы D-яблочной кислоты и DL-яблочной кислоты. Синтез был осуществлен при прямом взаимодействии различных стереоизомеров яблочной кислоты с гидроксидом ванадила в молярном соотношении 1:1 или 2:1 (рис.4).

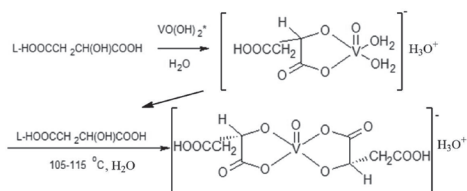


Рис. 4. Схема синтеза ванадилльных комплексов

Реакция проводилась в воде при комнатной температуре или слабом нагревании до полного растворения гидроксида ванадила. Продукты реакции выделяли из реакционных растворов упариванием и подвергали очистке переосаждением органическими растворителями (этанолом, ацетоном).

Для получения билигандного ванадилного комплекса яблочной кислоты нагревали твердый раствор мономалата ванадила II в яблочной кислоте в вакууме при температуре $105-115^\circ\text{C}$. Для оценки синтезированных ванадилмалатных комплексов были получены спектры поглощения в видимой области, спектры ЭПР и спектры кругового дихроизма.

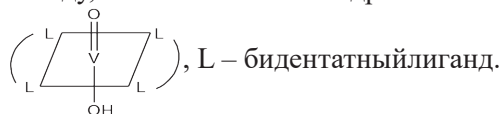
Цитотоксическую и противоопухолевую активности билигандного комплекса ванадила с L-яблочной кислотой - бис(L-малато) оксованадия (IV) (VO(mal)_2), неорганического соединения четырёхвалентного ванадия – ванадилсульфата (VOSO_4), монокомплекса оксованадия с L-яблочной кислотой (VO(mal)) и бискомплекса ванадила с ацетилацетонатом (VO(acac)_2) оценивали с использованием различных линий опухолевых клеток. Полученные результаты показали, что VO(mal)_2 эффективно подавляет рост опухолевых клеток в культуре, не оказывая цитотоксического эффекта на ФБЧ. Обнаружено, что цитотоксический противоопухолевый эффект комплексов ванадия зависит от концентрации исследуемых соединений, времени культивирования клеток в их присутствии, типа клеток и характера органических молекул, окружающих центральную группу комплекса (VO^{2+}). Сделан вывод о том, что сочетание низкой токсичности по отношению к нормальным клеткам и существенной противоопухолевой активности VO(mal)_2 позволяет отнести его к потенциальным противоопухолевым агентам [36].

Если предположить, что в комплексах (рис. 4) ванадий имеет заряд V^{4+} , то его можно отнести к 2б-группе (как и в случае с Re^{3+}), то есть к катионам переходных металлов. Рассматриваемые комплексы ванадия относятся к специфическим хелатным ассоциатам, называемым “эфирными хелатами”. Образование подобных хелатов можно представить как образование эфира непротонированной гидроксокислоты (со спиртовыми или фенольными группами) [15]. Хелаты, образованные оксогидроксованадием, можно, таким образом, рассматривать как хелаты, образованные с участием ортокислот.

При этом следует учитывать тот факт, что способностью к протонизации обладают две группировки $>\text{O} \cdot \text{H}_3\text{O}^+$ (рис.4), что свидетельствует о наличии двух констант протолиза $K_{a(1)}$ и $K_{a(2)}$ комплексного соединения. Данное обстоятельство по-

Саркисян З.М., Шкутина И.В., Селеменев В.Ф., Мироненко Н.В., Лысенков А.Е., Полоцкий Ю.С., Александров К.А., Ияд Аллус

звляет расширить понятие “комплексных соединений”, рассматривая многоосновные кислоты по Бренстеду, как комплексные гидроксоассоциаты:



Синтезирован ряд 8-хинолинтиолатов и 3-метил-, 4-метил-, 5-метил-, 6-метил-, 7-метил- и 6-метокси-8-хинолинтиолатов ванадия(IV) [37]. При изучении их цитотоксичности на опухолевых клетках HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши) выявлено, что очень высокой цитотоксичностью к обеим линиям клеток обладают все исследованные комплексы 8-хинолинтиола и большинство комплексов производных 8-хинолинтиола. Установлено, что токсичность соединений зависит от положения заместителя в хинолиновом кольце. Обнаружено, что менее токсичными (LD_{50} 128–390 мг/кг) являются комплексы ванадия с 4-метил-, 5-метил- и 6-метоксипроизводными 8-хинолинтиола, а наибольшей селективностью цитотоксического действия отличаются 4-метил-, 5-метил- и 6-метокси-8-хинолинтиолаты ванадия.

Комплексы меди (II) считаются перспективными в качестве противоопухолевого средства, поскольку их действие увеличивается только в раковой клетке, с потенциалом ингибирования протеасом и индукции апоптоза. Органический комплекс меди $[Cu(8-OHQ)_2]$ (8-OHQ - 8-гидроксихинолин гемисульфат) показал способность ингибировать активность химотрипсиноподобных протеасом в раковых клетках, что связано с индукцией апоптоза [38].

Полученный комплекс меди с пирролидиндителиокарбаматом (PDTC) способен снижать химотрипсиноподобную активность протеасомы, подавлять пролиферацию клеток, индуцировать апоптотическую гибель клеток и ингибировать поглощение радиофармпрепарата 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-глюкоза в культивируемых клетках рака предстательной железы человека [39].

Рассматривается ряд соединений из семейств хинолина и дителиокарбамата, которые связываются с медью и действуют как противоопухолевые агенты, индуцируя апоптоз в раковых клетках [40].

Авторами [41] приводятся результаты синтеза трех серий новых координационных соединений меди с лигандами на основе 2-тиогидантоинов, содержащих при атоме азота N3 имидазолонного цикла редокс-активные группировки: ферроценильную, менадиновую и орто-/пара- замещенную

юаминобензолную соответственно, способных инициировать циклические окислительно-восстановительные процессы, которые приводят к генерации активных форм кислорода. Для полученных комплексных соединений выявлены зависимости структура-редокс-потенциал-цитотоксичность. Для подтверждения структуры органических лигандов использовались спектры ЯМР 1H и ^{13}C , структуры координационных соединений – спектры MALDI. С использованием данных, полученных с помощью метода флуориметрического титрования, были рассчитаны константы связывания координационных соединений с ДНК и сывороточным альбумином. Методом МТТ определялась степень токсичности по отношению к клеточным линиям опухолей.

В работе [42] синтезирован и исследован глюконат меди $Cu(C_6H_{11}O_7)_2 \cdot 2H_2O$. Глюконат меди получали путем взаимодействия глюконовой кислоты с гидроксидом меди в водной среде при мольном соотношении металл - глюконовая кислота 1:2 при температуре 70-80°C. За ходом реакции следили с помощью ИК спектроскопии: реакцию проводили до исчезновения полосы поглощения $\nu_{C=O}$ группировки -COOH. Полученный комплекс охарактеризован методами ИК и ЯМР спектроскопии, данными элементного и термogrавиметрического анализа, а также величинами молярной электропроводности в воде. Выявлено наличие трех различных вариантов связывания ионов меди с органическими лигандами, что отражает тенденцию соединений меди к образованию ассоциатов. Противоопухолевую активность изучали на белых мышах *in vivo* и *in vitro* в сравнении с циклофосфаном. Установлено, что при концентрации $1,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л глюконат меди проявляет выраженный цитотоксический эффект (25%), превышающий эффект циклофосфана (37%).

Выявлено, что глюконат меди оказывает стимулирующее действие на синтез цитокинов, уровень которых контролировали методом иммуноферментного анализа [43]. Сделан вывод, что соединения меди с глюконовой кислотой наряду с цитотоксической и противоопухолевой активностью обладают, кроме того, иммуномодулирующими свойствами.

Установлено, что большинство противоопухолевых соединений титана действуют против опухолей желудочно-кишечного тракта. Некоторые также проявляют активность в отношении рака молочной железы, легких и кожи (меланомы). В отличие от других цитостатических средств они

не вызывают таких побочных эффектов, как рвота, алоpecia или нарушение функции костного мозга. Эти особенности делают соединения титана перспективными для комбинированной терапии и представляющими интерес для дальнейшего изучения.

Исследование [44] посвящено двум препаратам, которые прошли клинические испытания, а именно будотитану и дихлориду титаноцена (рис.5). Разработанный по модели цисплатина октаэдрический титан представляет собой цис-диэтокси-бис(1-фенилбутан-1,3-дионато) титан(IV), $[(bzac)_2Ti(OEt)_2]$ (будотитан). Лиганд 1-фенилбутан-1,3-дионато = bzac = бензоилацетонато представляет собой асимметричный β -дикетонный хелатор. Другим противоопухолевым средством Ti является дихлорид титаноцена, $(Cp)_2TiCl_2$, где Cp = циклопентадиенил.

Приведенные на рис. 5 противоопухолевые препараты на основе комплексов с Ti^{4+} по суще-

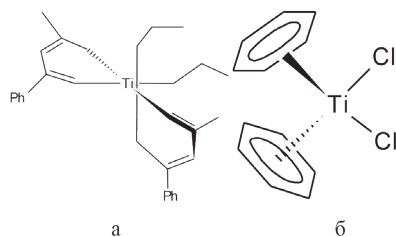
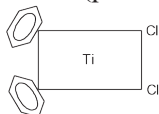


Рис. 5. Соединения титана будотитан (а) и дихлорид титаноцена (б), обладающие противоопухолевым действием ($Ph=C_6H_5$).

ствующей классификации относятся к группе 1a (А-катионы) [15] и имеют структуру с электронной оболочкой инертного газа. Если рассматривать катионы металлов как кислоты Льюиса, то ионы Ti^{4+} (по Пирсону) относятся к “жестким кислотам”. В первом приближении такие катионы Ti^{4+} можно рассматривать как “жесткие” недеформируемые шарики. Можно предположить, что комплекс дихлорида титана (рис.5б), где Ti^{4+} имеет координационное число (К4) равное 4 и sp^3 – гибридизацию, представляет собой тетраэдр.

Поскольку в качестве донорных атомов в дихлориде титаноцена выступают два атома хлора, то комплекс (рис.5б) будет достаточно устойчив.



В работе [44] описывается также липосомная композиция жирорастворимых металлокомплексов для использования в противоопухолевой

терапии. Так, будотитан хорошо подходит для инкапсуляции липосом. Способ заключается в смешивании в определенных количествах фосфатидилхолина, холестерина, стеариламина и будотитана для получения липидной пленки, которую диспергируют в диэтиловом эфире и физиологической сыворотке. Будотитан полностью инкапсулируется, и липосома пригодна для парентерального введения и хранится при температуре $4^\circ C$.

Ключом к разгадке активности будотитана стало изучение его структуры. В ходе проведенных исследований установлено, что цисплатин и будотитан имеют 2 лабильные цис-группы: хлор и этокси соответственно. Однако заметные различия наблюдаются между цитотоксическими механизмами Pt и Ti. Так, гидролиз цисплатином связи Pt–Cl происходит внутри опухолевой клетки. Напротив, расщепление Ti–O(этокси) в будотитане протекает быстро, и поэтому гидролиз происходит вне опухолевой клетки [45].

Это согласуется с результатами клинических исследований первой фазы дихлорида титаноцена, показывающими, что 70-80% Ti связывается с белками крови [46]. Предполагая, что будотитан и дихлорид титаноцена оба используют трансферрин в качестве переносчика в клетку, следует ожидать некоторого сходства в поведении. Отмечается быстрая скорость гидролиза их уходящих групп, хлора в дихлориде титаноцена и этокси в будотитане, и гораздо более медленное расщепление связей Ti–Cp и Ti–bzac соответственно. Эти особенности должны оказаться полезными при разработке новых препаратов.

Изучены соответствующие структурные особенности известных противоопухолевых титановых агентов [47]. Подчеркивается, что роль асимметрии в октаэдрических противоопухолевых Ti-дикетонатах может быть связана с некоторыми слабыми связями (ацильной или метокси-). Их расщепление может способствовать образованию более прочных Ti-электрофильных связей или индуцировать гидролиз. Также отмечается, что связи Ti–O короткие, а углы связей Ti–O–Ti значительные, при этом в рассматриваемых соединениях O-связывание приближается к sp -гибридации.

Авторами [48] описан синтез титаноценов, полученных из фульвена, и изучена их активность в доклинических экспериментах. Отмечено, что б-замещенные фульвены представляют собой перспективные и легкодоступные исходные материалы для синтеза новых замещенных титаноценов с помощью реакций восстановительной димеризации.

n-гексильными и n-додецильными алифатическими цепями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор приведенных в работе литературных источников показывает, что комплексы на основе ряда металлов обладают противоопухолевой активностью и могут стать многообещающей альтернативой соединениям платины. Среди рассмотренных в статье металлов (рутений, ванадий, титан, медь, осмий) рутений и титан показали многообещающую противоопухолевую активность во время испытаний *in vitro* и *in vivo*. Рациональный подход к разработке комплексных соединений металлов должен учитывать их структурные особенности, способность к модификации лигандного окружения, окислительно-восстановительные потенциалы, липофильность, скорость гидролиза и легкость диссоциации лигандов при восстановлении, а также, безусловно, результаты тестирования антипролиферативной активности *in vitro*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУзам в сфере научной деятельности на 2023-2025 годы, проект № FZGU-2023-0009

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. // *Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. No 1, pp. 7-30.
- Alderden R.A., Hall M.D., Hambley T.W. // *J. Chem. Educ.* 2006. Vol. 83. No 5, pp. 728-734.
- Abu-Surrah A.S., Kettunen M. // *Curr. Med. Chem.* 2006. Vol. 13, No 11, pp. 1337-1357.
- Johnson B. W., Burgess M. W., Murray V., Aldrich-Wright J.R., Temple M.D. // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. No 1, pp. 1284-1296.
- Sarkisyan Z.M., Shkutina I.V., Srago I.A., Kabanov A.V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022. Vol. 56. No 6, pp. 729-735.
- Саркисян З.М., Шкутина И.В., Сраго И.А., Кабанов А.В. // *Хим.-фарм. журн.* 2022. Т.56. № 6. С. 24-30.
- Саркисян З.М. // *Хим.-фарм. журн.* 2022. Т.56. № 7. С.26-27.
- Boros E., Dyson P.J., Gasser G. // *Chem.* 2020. Vol. 6. No 1, pp. 41-60.
- Alessio E., Mestroni G., Bergamo A., Sava G. // *Curr. Med. Chem.* 2004. Vol. 42. No 2, pp. 323-351.
- Clarke M.J. // *Coord. Chem. Rev.* 2003. Vol. 236. No 1-2, pp. 209-233.
- Brabec V., Novakova O. // *Drug Resistance Updates*. 2006. Vol. 9. No 3, pp. 111-122.
- Zhang C.X., Lippard S.J. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003. Vol.7. No 4, pp. 481-489.
- Gallori E., Vettori C., Alessio E., Vilchez F.G., Vilaplana R., Orioli P., Casini A., Messori L. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 376. No 1, pp. 156-162.
- Kepler B. K., Lipponer K., Stenzel B., Kratz F. *Metal complexes in cancer chemotherapy*. New York, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim / VCH Publishers, 1993. pp.187-220.
- Умланд Ф., Янсен А., Тириг Д., Вюнш Г. *Комплексные соединения в аналитической химии*. Москва, Мир, 1975. 531с.
- Sava G., Bergamo A., Zorzet S., Gava B., Casarsa C., Cocchietto M., Furlani A., Scarcia V., Serli B., Iengo E., Alessio E., Mestroni G. // *Eur. J. Cancer*. 2002. Vol. 38. No 3, pp. 427-435.
- Mestroni G., Alessio E., Sava G., Pacor S., Coluccia M. // *Metal-Based Drugs*. 1994. Vol. 1. No 1, pp. 41-63.
- Bratsosa I., Jednera S., Gianferrara T., Alessio E. // *Chimia*. 2007. Vol. 61. No 11, pp. 692-697.
- Silva D.O. Perspectives for novel mixed diruthenium-organic drugs as metallopharmaceuticals in cancer therapy// *Anticancer Agents Med Chem*. 2010. Vol.10. No 4, pp. 312-323.
- Шутков И.А., Антоненко А.А., Тюрин В.Ю., Милаева Е.Р., Назаров А.А. // *Журн. неорг. химии*. 2021. Т. 66. № 4. С. 477-484.
- Novakova O., Kasparikova J., Bursova V., Hofr C., Vojtkiskova M., Chen H., Sadler P.J., Brabec V. // *Chem. Biol.* 2005. Vol. 12. No 1, pp. 121-129.
- Beckford F.A., Leblanc G., Thessing J., Shaloski M., Frost B.J., Li L., Seeram N.P. // *Inorg. Chem. Commun.* 2009. Vol.12. No 11, pp. 1094-1098.
- Nazarov A.A., Nosova Yu.N., Mikhalev O.V., Kovaleva O.N., Dyson P.J., Milaeva E.R. // *Russ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 65. No 2, pp. 546 - 549.
- Селеменев В.Ф., Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Беланова Н.А. *Фосфолипиды на фоне природных матриц*. Воронеж, Научная книга, 2020. 318 с.
- Бессонова Е.А., Карцова Л.А. Методы online концентрирования в капиллярном электрофорезе // В кн. «Проблемы аналитической химии». Москва, Наука, Изд. «Научного Совета по аналитической химии ОХНМ РАН». Т.18 «Капиллярный электрофорез», 2014. С.76-125.
- Селеменев В.Ф., Рудаков О.Б., Котова Д.Л., Елисеева Т.В., Воронюк И.В., Карпов С.И., Беланова Н.А., Мироненко Н.В., Синяева Л.А., Загородный А.А., Науменко Л.Ф. *Межмолекулярные*

Саркисян З.М., Шкутина И.В., Селеменев В.Ф., Мироненко Н.В., Лысенков А.Е., Полоцкий Ю.С., Александров К.А., Ияд Аллус

взаимодействия и образование пересыщенных растворов аминокислот в фазе высокоосновного анионита // Наследие М.С. Цвета в трудах воронежских химиков: в 2 т., Воронеж, Научная книга, 2021. Т.1, гл. 3, п. 3.1. С. 89-131.

27. Селеменев В.Ф. Безреагентные ионообменные методы выделения физиологически активных веществ // В кн. «Ведущие научно-педагогические коллективы». Воронеж, Изд. Воронежского госуниверситета, 2003. С.317-334.

28. Селеменев В.Ф., Котова Д.Л., Орос Г.Ю., Загородний А.А. Хроматография низкого давления физиологически активных веществ // В кн. «100 лет хроматографии». Москва, Наука, 2003. С. 546-569.

29. Мироненко Н.В., Селеменев В.Ф., Артюхов В.Г., Лавриненко И.А. Сапонины. Воронеж, Научная книга, 2019. 205 с.

30. Tfouni E., Krieger M., McGarvey B.R., Franco D.W. // *Coord. Chem. Rev.* 2003. Vol. 236. No 1-2, pp. 57–69.

31. Nazarov A., Ferri M., Grazia M., Hanif M., Keppler B.K., Dyson P.J., Hartinger C.G. // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2018. Vol. 23. No 7, pp. 1159–1164.

32. Evangelou A. M. // *Hematology.* 2002. Vol.42. No 3, pp. 249–265.

33. Etcheverry S.B., Ferrer E.G., Naso L., Rivadeneira J., Salinas V., Williams P.A. // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2008. Vol. 13. No 3, pp. 435-447.

34. Faneca H., Figueiredo V.A., Tomaz I., Goncalves G., Avecilla F., Pedroso de Lima M.C., Geraldies C.F., Pessoa J.C., Castro M.M. // *J. Inorg. Biochem.* 2009. Vol.103. No 4, pp. 601– 608.

35. Абакумова О.Ю., Подобед О.В., Беляева Н.Ф., Точилкин А.И. // *Биомед. химия.* 2013. Т. 59. № 3. С. 305–320.

36. Городецкий В.К., Точилкин А.И., Беляева Н.Ф., Ковельман И.Р., Коровкин Б.Ф. // *Биомед. химия.* 2011. Т. 57. №1. С. 133–137.

37. Зарумаа Д., Лукевиц Э., Игнатович Л., Шестакова И., Домрачева И., Бридане В., Яценко Э., Ашакса Я. // *Химия гетероциклических соединений.* 2011. № 12. С. 1841–1846.

38. Daniel K.G., Gupta P., Harbach R.H., Guida W.C., Dou, Q.P. // *Biochem. Pharm.* 2004. Vol. 67. No 6, pp. 1139–1151.

39. Chen D., Peng F., Cui Q.C., Daniel K.G., Orlu S., Liu J., Dou Q.P // *Front. Biosci.* 2005. Vol. 10. No 6, pp. 2932–2939.

40. Daniel K.G., Chen Di, Yan Bing, DouQ Ping. // *Front. Biosci.* 2007. Vol. 12. No 1, pp. 135–144.

41. Гук Д.А., Красновская О.О., Белоглазкина

Е.К., Скворцов Д.А., Бачева А.В., Дядченко В.П., Косарев М.А., Солдатов А.В., Зык Н.В., Мажуга А.Г. // *Российский биотерапевтический журнал* (спецвыпуск). Материалы конференции “Отечественные противоопухолевые препараты”. 2018. С. 17-24.

42. Конкина И. Г., Иванов С.П., Князева О.А., Давыдова В.А., Васильева Е. В., Карачурина Л.М., Зарудий Ф.А., Ионова И.А., Гайфутдинова Р.К., Муринов Ю.И. // *Хим.-фарм. журн.* 2002. Т. 36. №1. С. 18–21.

43. Князева О.А., Уразаева С.И. Исследование влияния комплексов ионов 3d-металлов с глюконовой кислотой на синтез цитокинов при экспериментальном иммунодефиците // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2018. Т.26. №4. С. 459–465.

44. Caruso F., Rossi M. // *Med. Chem.* 2004. Vol. 4. No 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.2174/1389557043487565>

45. Keppler B.K., Berger M.R., Heim M.E. // *Cancer Treatment Reviews.* 1990. Vol. 17. No 2-3, pp. 261-277.

46. Korfel A, Scheulen M. E., Schmoll H. J., Grundel O., Harstrick A., Knoche M., Fels L.M., Skorzec M., Bach F., Baumgart J., Sass G., Seeber S., Thiel E., Berdel W. E.// *Clin.Cancer Res.* 1998. No 4, pp. 2701-2712.

47. Caruso F., Rossi M., Opazo C., Pettinari C. // *Bioinorg. Chem. and Applications.* 2005. Vol. 3. No3-4, pp.317–329.

48. Tacke M., Cuffe L.P., Gallagher W.M., Lou Y., Mendoza O., Müller-Bunz H., Rehmann F.J., Sweeney N., Tacke M. // *J. Inorg. Biochem.* 2004. Vol. 98. No 12, pp. 1987–1994.

49. Bergamo A., Masi A., Peacock A. F., Habtemariam A., Sadler P. J., Sava G. // *J. Inorg. Biochem.* 2010. Vol. 104. No 1, pp. 79–86.

50. Shnyder S. D., Fu Y., Habtemariam A., van Rijt S.H, Cooper P. A., Loadman P.M., SadlerP. // *J. Med.Chem.Comm.* 2011. Vol. 2. No 7, pp. 666–668.

51. Filak L. K., Goschl S., Heffeter P., Samper K. G., Egger A. E., Jakupec M. A.,Keppler B. K., Berger W., Arion V. B. // *Organometallics.* 2013. Vol. 32. No 3, pp. 903–914. <https://doi.org/10.1021/om3012272>

52. Bichel G.E., Stepanenko I.N., Hejl M., Jakupec M. A., Keppler B.K., Heffeter P., Berger W., Arion V.B. // *J. Inorg. Biochem.* 2012. Vol. 113. No 8, pp. 47–54.

53. Ni W.X., Man W.L., Cheung M.T.W., Sun R.W.Y., Shu Y.L., Lam Y.W., Che C. M., Lau T. C. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. No 7, pp. 2140–2142.

54. Filak L. K., Goschl S., Heffeter P., Samper K. G., Egger A. E., Jakupec M. A., Keppler B. K., Berger W., Arion V. B. // *Organometallics*. 2013. Vol. 32. No 3, pp. 903–914.

55. Maillet A., Yadav S., Loo Y. L., Sachaphibulkij K., Pervaiz S. // *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4. No 6, pp. 653–659.

56. Romero-Canelun I., Salassa L., Sadler P. J. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. No 3, pp. 1291–1300.

57. Van Rijt S.H., Mukherjee A., Pizarro A.M., Sadler P.J. // *J. Med.Chem.* 2010. Vol. 53. No 2, pp. 840–849.

58. Fu Y., Habtemariam A., Basri A.M., Braddick D., Clarkson G.J., Sadler P.J. // *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40. No 4, pp. 10553–10562.

59. Fu Y., Habtemariam A., Pizarro A. M., Van Rijt S. H., Healey D. J.,

Cooper P. A., Shnyder S. D., Clarkson G. J., Sadler P. J. // *J. Med.Chem.* 2010. Vol. 53. No 2, pp. 8192–8196.

60. Păunescu E., Nowak-Sliwinska P., Clavel C.M., Scopelliti R., Griffioen A.W., Dyson P. // *J. ChemMedChem.* 2015. Vol. 10. No 9, pp. 1539–1547.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Саркисян З. М., к.х.н., доцент, зав. кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего
E-mail: zara-sark@inbox.ru

Шкутина И. В., к.б.н., доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего
E-mail: irn55@mail.ru

Лысенков А. Е., ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего
E-mail: ae-lysenkov@mail.ru

Полоцкий Ю. С., к.х.н., ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего
E-mail: kaan4@yandex.ru

Александров К. А., ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего
E-mail: alexkir2013@mail.ru

Воронежский государственный университет
Селеменев В. Ф., д.х.н., проф., профессор-консультант кафедры аналитической химии

Мироненко Н. В., к.х.н., ассистент кафедры аналитической химии
E-mail: natashamir@yandex.ru

Дамасский университет
Ияд Аллус, PhD, зав. кафедрой медицинской химии
E-mail: zara-sark@inbox.ru

State Pediatric Medical University
Sarkisyan Z. M., PhD, assistant professor, head of Department of general and medical chemistry named after prof. V.V. Khorunzhii
E-mail: zara-sark@inbox.ru

Shkutina I. V. PhD., assistant professor of general and medical chemistry department named after prof. V.V. Khorunzhii
E-mail: irn55@mail.ru

Lysenkov A. E., assistant of the department of general and medical chemistry department named after prof. V.V. Khorunzhii
E-mail: ae-lysenkov@mail.ru

Polotsky Y. S., PhD, assistant of the department of general and medical chemistry department named after prof. V.V. Khorunzhii
E-mail: kaan4@yandex.ru

Alexandrov K. A., assistant of the department of general and medical chemistry department named after prof. V.V. Khorunzhii
E-mail: alexkir2013@mail.ru

Voronezh State University
Selemenev V. F., PhD., DSci., Full Professor, Consultant Professor of the Depart. of Analytical Chemistry

Mironenko N. V., PhD, assistant of analytical chemistry department
E-mail: natashamir@yandex.ru

Damascus University
Iyad Allous, PhD, head of the department of medical chemistry
E-mail: zara-sark@inbox.ru.

COMPLEX METAL COMPOUNDS AS POTENTIAL ANTICANCER DRUGS (REVIEW)

Z.M. Sarkisyan¹, I.V. Shkutina¹, V.F. Selemenev², N.V. Mironenko²,
A.E. Lysenkov¹, Y.S. Polotsky¹, K.A. Alexandrov¹, Iyad Allus³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University

² Voronezh State University

³ Damascus University

Abstract. Among different directions and promising therapeutic approaches to the treatment of malignant neoplasms, the search and creation of new drugs with antitumor activity remains relevant. In the process of investigations screening of potentially active drugs is organized, methods of computer modeling of biochemical mechanisms and their combinations are widely used.

Modern chemotherapy drugs for the treatment of oncological diseases include a number of complex platinum compounds. As the analysis of scientific sources from various laboratories has shown, scientists continue to study platinum-based drugs with reduced toxic properties.

In recent years the number of publications related to the development of new types of non-platinum metal-containing drugs in order to obtain compounds acting by an alternative mechanism with low toxicity and a wide spectrum of action has increased. The paper provides an overview of a number of complex compounds based on ruthenium, vanadium, copper, osmium, titanium, studied as potential anticancer drugs. Compounds with different chemical nature and structure are considered. The mechanism of their action, pharmacokinetics and pharmacodynamics of synthesized compounds, biochemical activity and some physico-chemical parameters of these substances are studied. Research is being actively conducted to obtain the most effective drugs, and the ways of action of molecules that contribute to the selective targeted delivery of these substances are being modeled. It is noted that when developing pharmacologically active drugs, the possibility of a ligand environment affecting the antitumor and antimetastatic activity of coordination and organometallic compounds should be considered, the specificity of which increases due to the binding of the organic part of the molecule to biological targets. Their structural parameters, the degree of metal oxidation, redox potentials, lipophilicity, the results of testing of antiproliferative activity in vitro, the availability and rationality of their synthesis should also be taken into account.

Research aimed at investigating methods of obtaining and studying structural features of metal complexes with potential antitumor properties is one of the priority tasks of medical chemistry, pharmacology and oncology.

Keywords: antitumor drugs, coordination compounds of metals, cytotoxicity, antiproliferative activity, adduct, apoptosis.

REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A., *Cancer Journal for Clinicians*, 2020, Vol. 70, No 1, pp. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
2. Alderden R.A., Hall M.D., Hambley T.W. , *J. Chem. Educ.*, 2006, Vol. 83, No 5, pp. 728-734. <https://doi.org/10.1021/ed083p728>
3. Abu-Surrah A.S., Kettunen M., *Curr. Med. Chem.*, 2006, Vol. 13, No 11, pp.1337-1357. <https://doi.org/10.2174/092986706776872970>
4. Johnson B. W., Burgess M. W., Murray V., Aldrich-Wright J.R., Temple M.D. , *BMC Cancer*, 2018, Vol. 18, No 1, pp. 1284-1296. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5194-8>.
5. Sarkisyan Z.M., Shkutina I.V., Srago I.A., Kabanov A.V., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2022, Vol. 56, No 6, pp. 729-735. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02702-2>
6. Sarkisyan Z.M., Shkutina I.V., Srago I.A., Kabanov A.V., *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2022, Vol. 56, No 6, pp. 24-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-6-3-9>
7. Sarkisyan Z.M., *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2022, Vol. 56, No7, pp. 26-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-8-63-64>
8. Boros E., Dyson P.J., Gasser G., *Chem.*, 2020, Vol. 6, No 1, pp. 41-60. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.10.013>
9. Alessio E., Mestroni G., Bergamo A., Sava G., *Metal Ions in Biological Systems*, 2004, Vol. 42, No 2, pp. 323–351.

<https://doi.org/10.1201/b12414-10>

10. Clarke M. J., *Coord. Chem. Rev.*, 2003, Vol. 236, No1-2, pp.209–233. [https://doi.org/10.1016/s0010-8545\(02\)00312-0](https://doi.org/10.1016/s0010-8545(02)00312-0)
11. Brabec V., Novakova O., *Drug Resistance Updates*, 2006, Vol. 9, No 3, pp. 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2006.05.002>
12. Zhang C.X., Lippard S.J., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, Vol. 7, No 4, pp. 481–489. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(03\)00081-4](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(03)00081-4)
13. Gallori E., Vettori C., Alessio E., Vilchez F.G., Vilaplana R., Orioli P., Casini A., Messori L., *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, Vol. 376, No 1, pp.156–162. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1654>
14. Keppler B. K., Lipponer K., Stenzel B., Kratz F. *Metal complexes in cancer chemotherapy*. New York, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim/VCH Publishers, 1993. pp.187–220.
15. Umland F., Jansen A., Tirig D., Vjunsh G. *Kompleksnyesoedinenija v analiticheskohimii*. Moskva, Mir, 1975. 531p. (In Russ.).
16. Sava G., Bergamo A., Zorzet S., Gava B., Casarsa C., Cocchietto M., Furlani A., Scarcia V., Serli B., Iengo E., Alessio E., Mestroni G., *Eur. J. Cancer*, 2002, Vol. 38, No3, pp. 427-435. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00389-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00389-6)
17. Mestroni G., Alessio E., Sava G., Pacor S., Coluccia M. Boccarelli A., *Metal-Based Drugs*, 1994, Vol. 1, No 1, pp. 41–63. <https://doi.org/10.1155/mbd.1994.41>
18. Bratsosa I., Jednera S., Gianferrara T., Alessio E., *Chimia*, 2007, Vol. 61, No11, pp. 692–697. <https://doi.org/10.2533/chimia.2007.692>
19. Silva D.O., *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 10, No 4, pp. 312–323. <https://doi.org/10.2174/187152010791162333>
20. Shutkov I. A., Antonets A. A., Tyrin V. Yu., Milaeva E. R., Nazarov A. A. *Zhurnal neorganicheskoi himii*, 2021, Vol. 66, No 4, pp. 477-484. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/s0044457x2103017x>
21. Novakova, O., Kasparkova J., Bursova, V., Hofr C., Vojtiskova M., Chen H., Sadler P.J., Brabec V., *Chem. Biol.*, 2005, Vol. 12, No1, pp. 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.11.008>
22. Beckford F.A., Leblanc G., Thessing J., Shaloski M., Frost B.J., Li L., Seeram N.P., *Inorg Chem Commun*, 2009, Vol. 12, No11, pp.1094–1098. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2009.08.034>
23. Nazarov A. A., Nosova Yu. N., Mikhalev O.V., Kovaleva O.N., Dyson P.J., Milaeva E.R., *Russ. Chem. Bull.*, 2016, Vol. 65, No2, pp. 546 – 549. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1335-x>
24. Selemenev V.F., Rudakova L.V., Rudakov O.B., Belanova N.A. *Fosfolipidy na fone prirodnyh matric*. Voronezh, Nauchnaja kniga, 2020. 318 p. (In Russ.).
25. Bessonova E.A., Karcova L.A. *Metody on-line koncentrirovaniya v kapilljarnom jelektroforeze*. V kn. «Problemy analiticheskoi himii». Moskva, Nauka, Izd.«Nauchnogo Soveta po analiticheskoi himii OHNM RAN». Vol.18, «Kapilljarnyj elektroforez», 2014. pp. 76-125. (In Russ.).
26. Selemenev V.F., Rudakov O.B., Kotova D.L., Eliseeva T.V., Voronjuk I.V., Karpov S.I., Belanova N.A., Mironenko N.V., Sinjaeva L.A., Zagorodnij A.A., Naumenko L.F. *Mezhmolekuljarnye vzaimodejstviya i obrazovanie peresyshhennyh rastvorov aminokislot v faze vysokoosnovnogo anionita*. V monografii «Nasledie M.S. Cveta v trudah voronezhskih himikov». T.1, Voronezh, Nauchnaja kniga, 2021. pp. 89-131. (In Russ.).
27. Selemenev V.F. *Bezreagentnye ionoobmennye metody vydelenija fiziologicheskii aktivnyh veshhestv*. V kn. «Vedushhie nauchno-pedagogicheskie kollektivy». Voronezh, Izd. Voronezhskogo gosuniversiteta, 2003. pp.317-334. (In Russ.).
28. Selemenev V.F., Kotova D.L., Oros G.Ju., Zagorodnij A.A. *Hromatografija nizkogo davlenija fiziologicheskii aktivnyh veshhestv*. V kn. «100 let hromatografii», Moskva, Nauka, 2003. pp. 546-569. (In Russ.).
29. Mironenko N.V., Selemenev V.F., Artjuhov V.G., Lavrinenko I.A. *Saponiny*. Voronezh, Nauchnaja kniga, 2019. 205 p. (In Russ.).
30. Tfouni E., Krieger M., McGarvey B.R., Franco D.W., *Coord. Chem. Rev.*, 2003, Vol. 236, No 1-2, pp. 57–69. [https://doi.org/10.1016/s0010-8545\(02\)00177-7](https://doi.org/10.1016/s0010-8545(02)00177-7)
31. Nazarov A., Ferri M., Grazia M., Hanif M., Keppler B.K., Dyson P.J., Hartinger C.G., *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2018, Vol. 23, No 7, pp. 1159–1164. <https://doi.org/10.1007/s00775-018-1597-x>
32. Evangelou A.M., *Hematology*, 2002, Vol. 42, No 3, pp. 249–265. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00221-9](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00221-9)
33. Etcheverry S.B., Ferrer E.G., Naso L., Rivadeneira J., Salinas V., Williams P.A., *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2008, Vol. 13, No 3, pp.435-447. <https://doi.org/10.1007/s00775-007-0332-9>
34. Faneca H., Figueiredo V.A., Tomaz I., Goncalves G., AVECILLA F., PEDROSO DE LIMA M.C., GERALDES C.F., PESSOA J.C., CASTRO M.M., *J. Inorg. Biochem.*, 2009, Vol. 103, No 4, pp. 601– 608. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.11.004>

35. Abakumova O.Yu., Podobed O.V., Belyaeva N.F., Tochilkin A.I., *Biomedicinskaja himija*, 2013, Vol. 59, No 3, pp. 305–320. (In Russ.).
36. Gorodetsky V.K., Tochilkin A.I., Belyaeva N.F., Kovelman I.R., Korovkin B.F., *Biomedicinskaja himija*, 2011, Vol. 57, No 1, pp. 133–137. (In Russ.).
37. Zarumaa D., Lukevits E., Ignatovich L., Shestakova I., Domracheva I., Bridane V., Yaschenko E., Ashaksa Ya. *Himija geterociklicheskih soedinenij*, 2011, No 12, pp. 1841–1846. (In Russ.).
38. Daniel K.G., Gupta P., Harbach R.H., Guida W.C., Dou, Q.P. *Biochem. Pharm.*, 2004, Vol. 67, No 6, pp. 1139–1151.
39. Chen D., Peng F., Cui Q.C., Daniel K.G., Orlu S., Liu J., Dou Q.P., *Front. Biosci.*, 2005, Vol. 10, No 6, pp. 2932–2939.
40. Daniel K.G., Chen Di, Yan Bing, Dou Q, *Front. Biosci.*, 2007, Vol. 12, No1, pp. 135–144. <https://doi.org/10.2741/2054>
41. Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K., Skvortsov D.A., Bacheva A.V., Dyadchenko V.P., Kosarev M.A., Soldatov A.V., Zyk N.V., Mazhuga A.G., *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*, 2018, pp. 17-24. (In Russ.).
42. Konkina I.G., Ivanov S.P., Knyazeva O.A., Davydova V.A., Vasil'eva E.V., Karachurina L.M., Zarudiy F.A., Ionova I.A., Gaifutdinova R.K., Murinov Yu.I. *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*, 2002, Vol. 36, No 1, pp. 18–21. (In Russ.).
43. Knyazeva O.A., Urazaeva S.I. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnikim. akad. I.P. Pavlova*, 2018, Vol. 26, No 4, pp. 459–465. (In Russ.).
44. Caruso F., Rossi M., *Med. Chem.*, 2004, Vol. 4, No 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.2174/1389557043487565>
45. Keppler B.K., Berger M.R., Heim M.E., *Cancer Treatment Reviews*, 1990, Vol. 17, No 2-3, pp. 261-277. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(90\)90057-m](https://doi.org/10.1016/0305-7372(90)90057-m)
46. Korfel A, Scheulen M. E., Schmoll H. J., Grundel O., Harstrick A., Knoche M., Fels L.M., Skorzec M., Bach F., Baumgart J., Sass G., Seeber S., Thiel E., Berdel W. E., *Clin.Cancer Res.*, 1998, No 4, pp. 2701-2712.
47. Caruso F., Rossi M., Opazo C., Pettinari C., *Bioinorg. Chem. and Applications*, 2005, Vol. 3, No 3-4, pp. 317–329. <https://doi.org/10.1155/bca.2005.317>
48. Tacke M., Cuffe L.P., Gallagher W.M., Lou Y., Mendoza O., Müller-Bunz H., Rehmann F.J., Sweeney N., Tacke M., *J. Inorg. Biochem.*, 2004, Vol. 98, No 12, pp.1987–1994. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.09.001>
49. Bergamo A., Masi A., Peacock A. F., Habtemariam A., Sadler P. J., Sava G., *J. Inorg. Biochem.*, 2010, Vol. 104, No 1, pp. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.10.005>
50. Shnyder S. D., Fu Y., Habtemariam A., van Rijt S.H., Cooper P. A., Loadman P.M., Sadler P.J., *Med.Chem.Comm.*, 2011, Vol. 2, No 7, pp. 666–668. <https://doi.org/10.1039/c1md00075f>
51. Filak L. K., Goschl S., Heffeter P., Samper K. G., Egger A. E., Jakupec M. A., Keppler B.K., Berger W., Arion V.B., *Organometallics*, 2013, Vol. 32, No 3, pp. 903–914. <https://doi.org/10.1021/om3012272>
52. Bichel G.E., Stepanenko I.N., Hejl M., Jakupec M. A., Keppler B.K., Heffeter P., Berger W., Arion V.B., *J. Inorg. Biochem.*, 2012, Vol. 113, No 8, pp. 47–54.
53. Ni W.X., Man W.L., Cheung M.T.W., Sun R.W.Y., Shu Y.L., Lam Y.W., Che C.M., Lau T.C., *Chem. Commun.*, 2011, Vol. 47, No 7, pp. 2140–2142.
54. Filak L.K., Goschl S., Heffeter P., Samper K. G., Egger A.E., Jakupec M.A., Keppler B. K., Berger W., Arion V.B., *Organometallics*, 2013, Vol. 32, No 3, pp. 903–914. <https://doi.org/10.1021/om3012272>
55. Maillat A., Yadav S., Loo Y.L., Sachaphibulkij K., Pervaiz S., *Cell Death Dis.*, 2013, Vol. 4, No 6, pp. 653–659. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.185>
56. Romero-Canelun I., Salassa L., Sadler P.J., *J. Med. Chem.*, 2013, Vol. 56, No 3, pp. 1291–1300. <https://doi.org/10.1021/jm3017442>
57. Van Rijt S.H., Mukherjee A., Pizarro A.M., Sadler P.J., *J. Med. Chem.*, 2010, Vol.53, No 2, pp. 840–849. <https://doi.org/10.1021/jm901556u>
58. Fu Y., Habtemariam A., Basri A.M., Braddick D., Clarkson G.J., Sadler P.J., *Dalton Trans.*, 2011, Vol. 40, No 4, pp. 10553–10562. <https://doi.org/10.1039/c1dt10937e>
59. Fu Y., Habtemariam A., Pizarro A. M., Van Rijt S. H., Healey D. J., Cooper P. A., Shnyder S. D., Clarkson G. J., Sadler P. J., *J. Med.Chem.*, 2010, Vol. 53, No 22, pp. 8192–8196. <https://doi.org/10.1021/jm100560f>
60. Păunescu E., Nowak-Sliwinska P., Clavel C.M., Scopelliti R., Griffioen A.W., Dyson P.J., *ChemMedChem.*, 2015, Vol. 10, No 9, pp. 1539–1547. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201500221>