

КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
Химический институт им. А.М. Бутлерова
Кафедра неорганической химии

КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ В МЕДИЦИНЕ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ЛЕКЦИОННОГО КУРСА

«БИОКООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ»

КАЗАНЬ 2024

УДК 546:577.1(075.8)
ББК 24я73
У47

*Печатается по решению учебно-методической комиссии
Химического института им. А.М.Бутлерова
протокол № 13 от 20 июня 2024 г.*

Составители:

Н.А.Улахович, Э.П.Медянцева, М.П.Кутырева

Рецензенты:

доктор химических наук, профессор А.М.Кузнецов,
кандидат химических наук, доцент И.А.Челнокова

Комплексы металлов в медицине: учебное пособие для
У47лекционного курса «Биокоординационная химия» / Н.А.Улахович,
Э.П.Медянцева, М.П.Кутырева – Казань: Редакционно-издательский
центр «Школа», 2024. - 101 с.

ISBN 978-5-00245-234-7

Учебное пособие предназначено для студентов четвертого курса и магистрантов первого курса Химического института им. А.М.Бутлерова для углубленного изучения отдельных разделов лекционного курса «Биокоординационная химия». Освещены перспективы использования координационных соединений для создания терапевтических препаратов, в том числе противоопухолевых, а также для расшифровки механизма действия многих биологически важных веществ потенциальных комплексообразователей. Рассмотрены кардиоагенты, содержащие комплексы металлов, контрастные вещества для магнитно-резонансной томографии, радиодиагностические агенты. Показана роль комплексонов в обезвреживании тяжелых металлов.

УДК 546:577.1(075.8)
ББК 24я73

ISBN 978-5-00245-234-7

©Улахович Н.А., Медянцева Э.П., Кутырева М.П., 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
1. Противоопухолевые терапевтические средства на основе координационных соединений.....	6
1.1. Цисплатин.....	6
1.1.1. Открытие цисплатина.....	6
1.1.2. Замещение лигандов в плоско-квадратных комплексах платины(II).....	9
1.1.3. Химия цисплатина.....	10
1.1.4. Взаимодействие цисплатина с ДНК.....	11
1.1.5. Особенности противоопухолевой активности цисплатина..	15
1.1.6. Побочные эффекты цисплатина.....	16
1.2. Цитотоксические аналоги цисплатина.....	19
1.2.1. Комплексные соединения платины(II).....	19
1.2.2. Противоопухолевая активность комплексов платины(IV).....	21
1.2.3. Карбоплатин, недаплатин и оксалиплатин.....	22
1.3. Потенциальные противоопухолевые агенты.....	24
1.3.1. Комплексные соединения титана(IV) и металлоцены.....	23
1.3.2. Рутенийсодержащие комплексные соединения.....	25
1.3.3. Комплексные соединения других металлов.....	28
2. Кобаламины	30
2.1. Витамин В ₁₂	30
2.2. Кофермент витамина В ₁₂	33
3. Кардиоагенты, содержащие комплексы металлов.....	35
3.1. Динитрозильные комплексы железа.....	35
3.1.1. История создания сосудорасширяющих препаратов.....	35
3.1.2. Механизм действия динитрозильных комплексов железа.....	40
3.1.3. Гипотензивная активность нитрозильных комплексов железа.....	41
3.1.4. Антиоксидантное действие нитрозильных комплексов железа.....	42
3.1.5. Взаимодействие оксида азота с гемоглобином.....	43
3.2. Комплексы металлов с катехоламинами и гликозидами.....	45
3.2.1. Комплексообразующие свойства катехоламинов.....	45
3.2.2. Сердечные гликозиды и их координационные соединения.....	47
4. Терапевтические свойства комплексов золота, серебра и	

	висмута.....	50
4.1.	Противоартритные препараты золота(I).....	50
4.2.	Антибактериальные препараты комплексов серебра(I).....	53
4.3.	Противоязвенные препараты, содержащие комплексные соединения висмута.....	55
5.	Контрастные вещества для магнитно-резонансной томографии.....	57
6.	Радиодиагностические вещества.....	59
6.1.	Радионуклидная диагностика.....	59
6.2.	Визуализирующие агенты на основе технеция-99m.....	62
7.	Металлоферменты как мишени для терапевтических агентов.....	65
8.	Биологически активные комплексы хрома и ванадия.....	67
9.	Патологии, вызываемые дефицитом или избытком металлов в организме.....	70
9.1.	Анемия	70
9.2.	Болезни Вильсона-Коновалова и Менкеса.....	72
10.	Применение комплексонов и комплексонатов в медицине.....	75
	Список сокращений	81
	Список рекомендуемой литературы	83
	Краткий словарь терминов	85
	Приложения.....	94

ВВЕДЕНИЕ

История применения комплексных соединений в медицине относится к последнему десятилетию XIX века. И это не было случайностью. Именно тогда, в 1893 году, Альфред Вернер сформулировал основные положения координационной теории. Однако попытки обнаружить у комплексов металлов фармакологические свойства не увенчались успехом. Эти исследования основывались главным образом на эмпирическом опыте. Недостаточным было и понимание молекулярных механизмов действия координационных соединений. Применению их в медицине препятствовало также распространенное мнение о том, что подобные вещества характеризуются высокой токсичностью. Кроме того, быстрое развитие в то время органической химии привело к созданию лекарственных препаратов, не содержащих металлы.

К исследованию фармакологических свойств комплексных соединений металлов вернулись более, чем через полвека. В начале 60-х годов XX века была обнаружена противоопухолевая активность у синтезированных Фюрстом и Кишнером комплексов платины(II) и платины(IV) с 6-меркаптопурином, ингибирующих саркому 180 и аденокарциному АК-755. Однако эти попытки оказались неудачными. До клинических испытаний дело не дошло.

В 1969 году Б.Розенберг и Л.Ван Камп обнаружили высокую противоопухолевую активность у *цис*-дихлородиаминоплатины(II). Это открытие стимулировало дальнейшее развитие биокоординационной химии. Были синтезированы новые перспективные соединения платины, которые получили применение в клинической практике, а также потенциальные химиотерапевтические препараты на основе комплексов других металлов. В литературе появились предположения о молекулярных механизмах их действия на организм, основанные на взаимосвязи химических свойств с биологической и фармакологической активностью. Успешное применение цисплатина показало, что взаимосвязь структура-активность можно использовать для создания координационных соединений металлов, обладающих не только биологической активностью, но и селективностью действия.

Для удобства восприятия материала учебное пособие сопровождается приложениями, в которых приведены примеры применения комплексов металлов для лечения тех или иных заболеваний. Основное внимание уделено химизму процессов взаимодействия лекарственных препаратов с биомолекулами организмов. Для простоты понимания ряд теоретических вопросов,

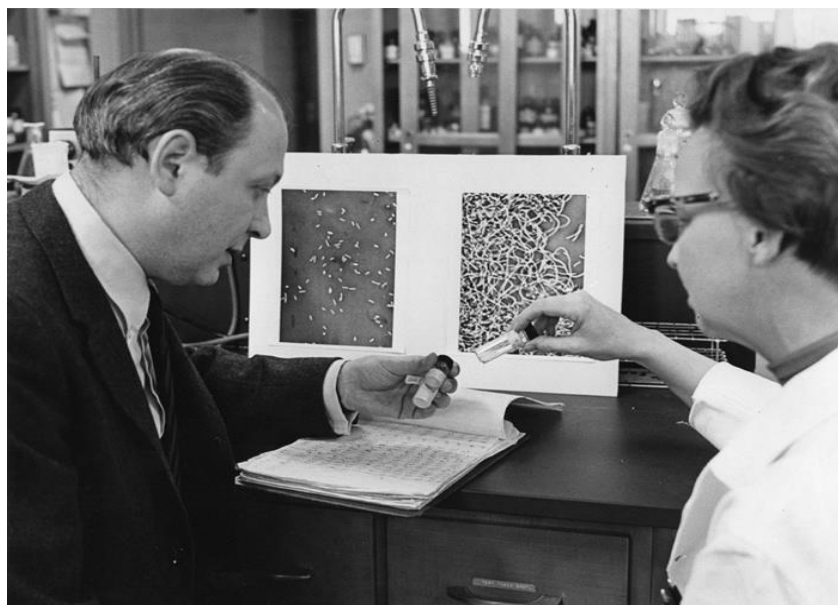
касающихся фармакокинетики, фармадинамики и хемобиокинетики оставлены за рамками этого пособия. Их рассмотрение можно найти в специальных источниках, приведенных в списке рекомендованной литературы.

1. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1.1. Цисплатин

1.1.1. Открытие цисплатина

Комплекс платины(II) $cis\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ (цисплатин) является одним из наиболее широко используемых противоопухолевых средств. Цисплатин впервые был разрешен для клинического применения в 1978 году. Цитотоксическое действие *цис*-дихлородиамминплатины(II) было открыто, как уже отмечалось, биофизиками из Мичиганского университета (США) Барнеттом Розенбергом и Лореттой Ван Камп в конце 60-х годов прошлого века.



Барнетт Розенберг и Лоретта Ван Камп

Американские исследователи провели серию экспериментов с целью изучения влияния электрических полей на деление клеток. Розенберг считал, что образование игл клетками эукариот, которое он и его коллега наблюдали в микроскоп во время деления клеток, имеет

сходство с линиями электрического поля между двумя равными по величине, но противоположными по знаку точечными зарядами. Экспериментаторы пропустили электрический ток через два платиновых электрода, погруженных в емкость с клетками в питательной среде, содержащей хлорид аммония. Необходимо отметить, что они использовали бактерии *E.coli*, которые обычно не образуют игл. Однако оказалось, что вместо нормального деления на палочкообразные бактерии клетки начинали удлиняться, приобретая нитевидную форму. При этом они в 300 раз были длиннее обычных клеток *E.coli* (рис.1). Предположение о том, что наблюдаемое явление было вызвано влиянием электрического поля, оказалось ошибочным. Последующие эксперименты показали, что ингибирование клеточного деления и необычный рост бактерий в длину были обусловлены не

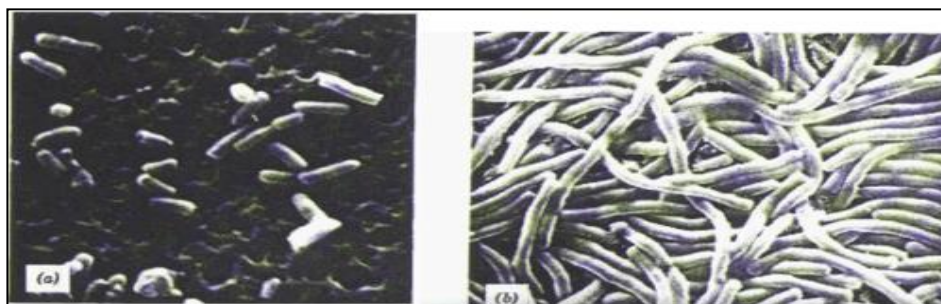
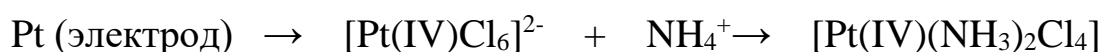


Рис.1. Нормальная (слева) и нитевидная (справа) формы бактерий *E.coli*

электрическим током, а образующимися в условиях электролиза комплексными соединениями платины:



Однако, первоначальный продукт электролиза, гексахлороплатинат(IV)-ион, препятствует размножению бактерий и не способствует нитевидному росту. Соединения платины(IV), имеющие электронную конфигурацию $5d^6$, инертны. Поэтому реакции замещения лигандов в их растворах протекают очень медленно. Но в лаборатории Розенберга при проведении эксперимента стакан стоял на солнечном свете. По всей вероятности, под действием света прошла реакция с аммиаком, продуктом которой был комплекс $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$. Затем группой Розенберга были проведены эксперименты по выявлению наиболее эффективных комплексных частиц, способных вызывать наблюдаемые явления. Особый интерес вызывали комплексы, различающиеся по пространственной конфигурации: *цис-*

дихлородиамминплатина(II) и *транс*-дихлородиамминплатина(II). Оказалось, что только *цис*-изомер вызывал нитевидный рост бактерий.

Б.Розенберг знал, что некоторые противоопухолевые агенты оказывают такой же эффект на бактериальные клетки, как и *цис*-дихлородиамминплатина(II). В 1969 году им с соавторами были опубликованы первые результаты проведенных на мышах экспериментов, в ходе которых определялась противоопухолевая активность следующих соединений платины: *цис*-дихлородиамминплатина(II), *цис*-тетрахлородиамминплатина(IV), *цис*-дихлорэтилендиамминплатина(II) и *цис*-тетрахлорэтилендиамминплатина(IV). В конце 1970-х годов *цис*-дихлородиамминплатина(II) стал использоваться в клинической практике под названием цисплатин (рис.2, структура 1).

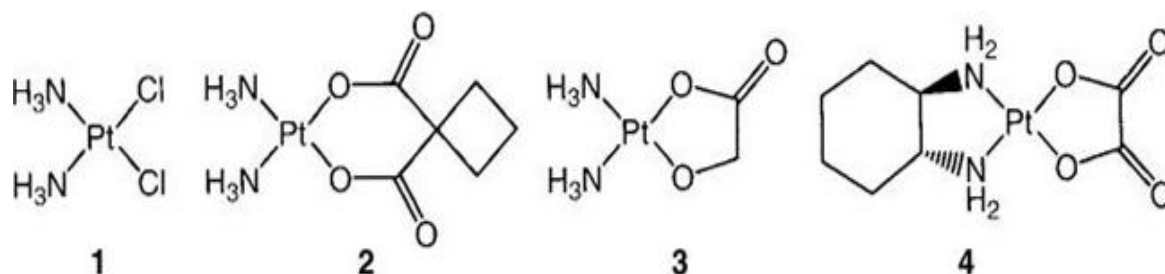
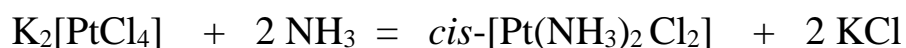


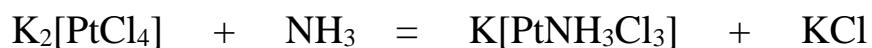
Рис. 2. Комплексы платины(II), допущенные к использованию в клинике в качестве противораковых лекарственных препаратов: 1 – цисплатин, 2 – карбоплатин, 3 – недаплатин, 4 – оксалиплатин

Комплексное соединение *цис*-дихлородиамминплатина(II) было синтезировано еще в середине XIX века, но никто тогда не предполагал, что данное вещество обладает противоопухолевой активностью.

1845 году в лаборатории Ю.Либиха в Гиссене (Германия) Мишель Пейроне повторил опыты Г.Магнуса по действию аммиака на хлористую платину (тетрахлороплатинат(II) калия) и получил *цис*-дихлородиамминплатину(II):

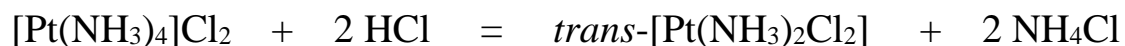


Эта реакция идет с образованием соли Косса $\text{K}[\text{PtNH}_3\text{Cl}_3]$ в качестве промежуточного продукта:



В память М.Пейроне, внесшего значительный вклад в химию платины, реакция образования *цис*-изомера стала называться «правило Пейроне».

Датский химик С.Йергенсен несколько позднее установил, что, если в качестве исходного вещества использовать тетраамминплатину(II), реакция идет с образованием *транс*-изомера. Промежуточным продуктом в этом случае является соль Клеве $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]\text{Cl}$:



Это превращение в координационной химии называется «правилом Йергенсена». Следует также отметить, что шведский химик П.Клеве получил известность не только своими детальными исследованиями изомерии аммиакатов платины(II), но и как первооткрыватель химических элементов гольмия и тулия.

1.1.2. Замещение лигандов в плоско-квадратных комплексах платины

Объяснить эмпирические правила Пейроне и Йергенсена удалось с позиций *транс*-влияния, которое заключается в направленности действия лигандов. Выявление этой закономерности позволило в дальнейшем проводить синтез новых химических веществ с заданными свойствами, включая терапевтические препараты. А.Вернер в созданной им координационной теории ввел в неорганическую химию пространственные представления. Он обратил внимание на то, что для соединений некоторых металлов, в частности комплексов платины(II), характерно влияние изомерии. Например, комплексы $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ имеют квадратно-плоскостное строение, а их две формы различаются расположением лигандов по углам квадрата. Однако проблема взаимного влияния в его работах осталась незатронутой.

Задача выявления характера взаимного влияния лигандов во внутренней координационной сфере комплексных соединений была поставлена Л.А.Чугаевым и начала решаться совместно с его учеником И.И.Черняевым. На основании собственных экспериментальных результатов и литературных данных в 1926 году Черняев пришел к заключению о том, что каждый лиганд в комплексном соединении характеризуется определенным влиянием на другой внутрисферный лиганд, находящийся в *транс*-положении. Четкая формулировка закономерности *транс*-влияния была дана много лет спустя, в 1952

году: у соединений с квадратным или октаэдрическим строением внутренней координационной сферы, в центре которой находится комплексообразующий атом, скорость реакции замещения всякого атома (или молекулы), связанного с этим центральным атомом, определяется природой заместителя, занимающего противоположный конец диагонали.

В результате трудов многих ученых ряд *транс*-влияния лигандов в настоящее время выглядит следующим образом:



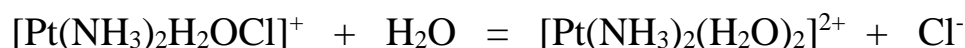
Скорость замещения лигандов, находящихся в *транс*-положении к π -акцепторным лигандам CN^- , C_2H_4 , CO , на несколько порядков выше, чем для лигандов в противоположном конце этого ряда.

Последовательность изменения *транс*-влияния лигандов дает возможность делать важные предсказания. В частности, позволяет судить о направлении реакций замещения лигандов во внутренней координационной сфере комплексов металлов. Например, при взаимодействии тетрахлороплатината(II) калия с избытком аммиака (правило Пейроне) образуется *цис*-изомер, а при реакции хлорида тетраамминплатины(II) с избытком хлорид-ионов (правило Йергенсена) получается *транс*-изомер.

Комплексные соединения палладия более лабильны, чем аналогичные комплексы платины. Поэтому изомеризация соединений $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ должна протекать легче, чем соединений платины такого же типа. Так, в водном растворе *cis*- $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ легко переходит в *транс*-изомер, который не обладает биологической активностью. Кроме того, комплексы палладия указанного состава могут вступать в побочные реакции, прежде чем достигнуть ДНК-мишени.

1.1.3. Химия цисплатина

Для применения цисплатина в качестве противоопухолевого терапевтического средства приготавливают солевые растворы с целью предотвращения гидролиза по схеме:



Гидратированные формы более реакционноспособны, чем цисплатин, и губительно действуют на почки. Лиганды H_2O , связанные с Pt(II) , являются кислотными и диссоциируют с образованием комплекса $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})\text{Cl}$. В плазме крови при рН 7.4 этот комплекс и *cis*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ являются доминирующими формами для цисплатина, тогда как в ядре клетки, где концентрация хлоридов ниже, концентрация аквакомплексов выше. Предполагают, что гидратация цисплатина происходит внутри клеток, где и генерируются реакционноспособные частицы, которые могут атаковать ДНК.

Активные комплексы в основном не заряжены. Катионные комплексы действуют как токсиканты, а анионные комплексы практически не токсичны, но и не обладают противоопухолевой активностью, даже если они содержат подвижные лиганды в *цис*-положении. Так как скорость реакций замещения лигандов мало зависит от заряда комплексной частицы. Предполагается, что отсутствие активности у анионных комплексов обусловлено их неспособностью проникать через мембрану клетки. Кроме того, обладая хорошей растворимостью, они легко выводятся из организма.

Одной из причин отсутствия противоопухолевой активности у *транс*-изомеров является их более высокая кинетическая подвижность и термодинамическая устойчивость. Из большого числа исследованных *транс*-изомеров противоопухолевая активность была обнаружена только у двух комплексных соединений. Это *транс*-дихлорокомплексы платины(II) с 2-аминопиримидином и 2-амино-4-фенилпиримидином, которые тормозят рост аденокарциномы АК-755 на 30-80%. Химические и фармакологические свойства других комплексов платины будут рассмотрены ниже. Отметим только, что кинетика замещения амина, лабильзованного сильным *транс*-влияющим лигандом, например, диметилсульфоксидом, содержащем донорный атом серы, не связана с противоопухолевыми свойствами комплекса.

1.1.4. Взаимодействие цисплатина с ДНК

Каким образом цисплатин отличается от своего *транс*-изомера по химическим свойствам и как можно объяснить резкое отличие в их эффективности? Более вероятно связывание цисплатина молекулами одной спирали, так называемое внутринитевое сшивание, и связывание с одним тем же основанием ДНК по хелатному типу. Именно внутринитевое сшивание может объяснить зависимость противоопухолевой активности от геометрической конфигурации

комплексов. Расстояние между плоскостями оснований в ДНК составляет 0.34 нм (рис.3, плоскости обозначены штриховыми линиями), что соответствует расстоянию между атомами хлора в *цис*-дихлородиамминплатине(II), которое составляет 0.33 нм и отличается от этого значения в *транс*-изомере (0.47 нм).

Молекула ДНК представляет собой линейную макромолекулу, звеньями которой являются нуклеотиды. Отдельный нуклеотид состоит из сахара, фосфата и азотистого основания (пуринового либо пиримидинового). Условно мононуклеотид можно представить следующим образом:

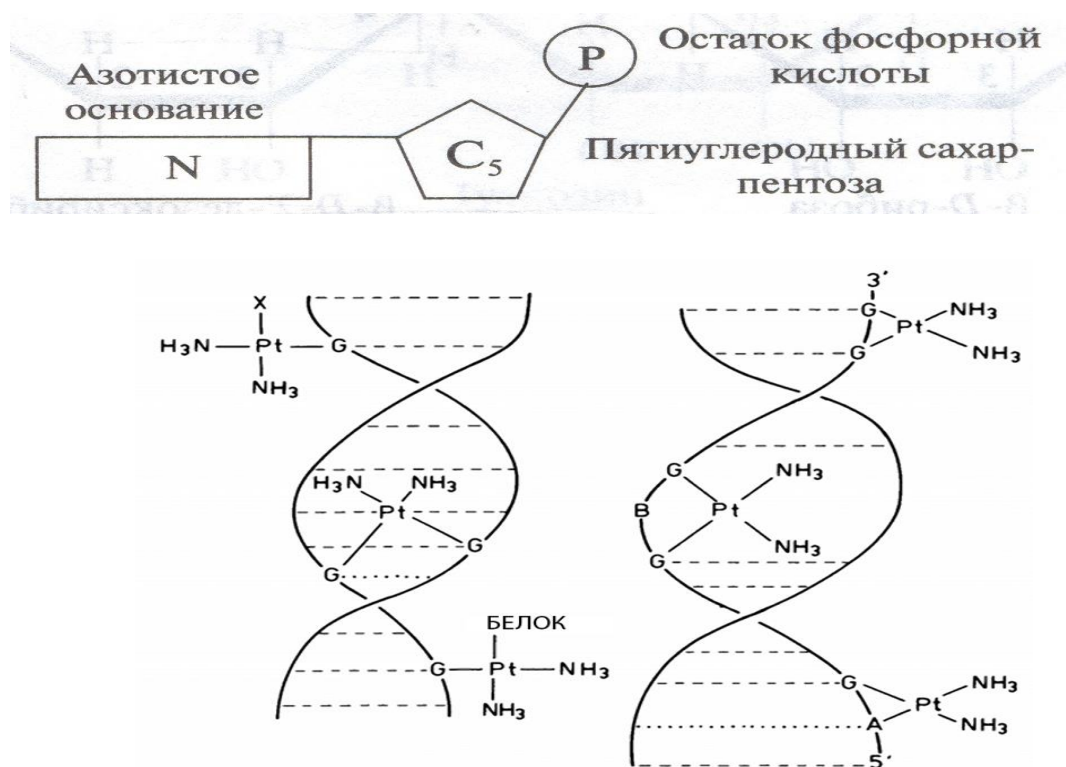


Рис.3. Возможные варианты связывания *цис*-дихлородиамминплатины(II) с двухцепочечной молекулой ДНК

Нуклеотиды объединяются в первичную структуру ДНК (одноцепочечная) с последующей организацией в двойную спираль с обязательным условием комплементарности азотистых оснований: гуанин (G) – цитозин(C), аденин (A) – тимин (T). Азотистые основания бывают двух типов: пуриновые (рис.4) и пиримидиновые (рис.5).

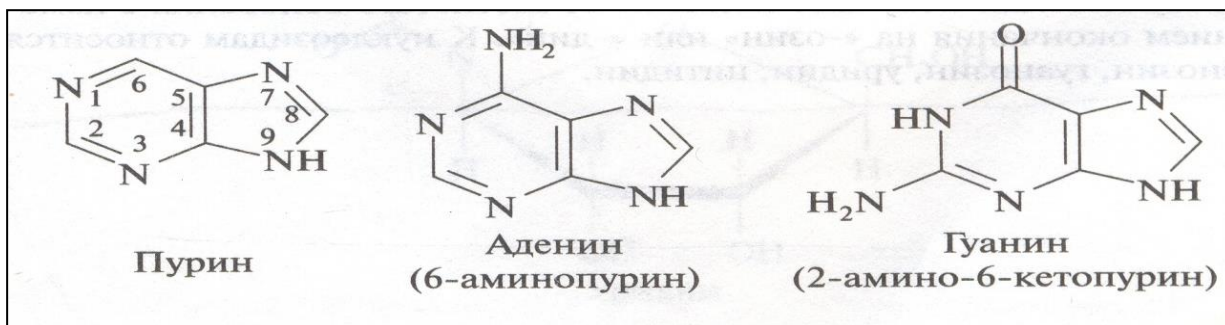


Рис.4. Пуриновые азотистые основания: аденин (А) и гуанин (Г или G)

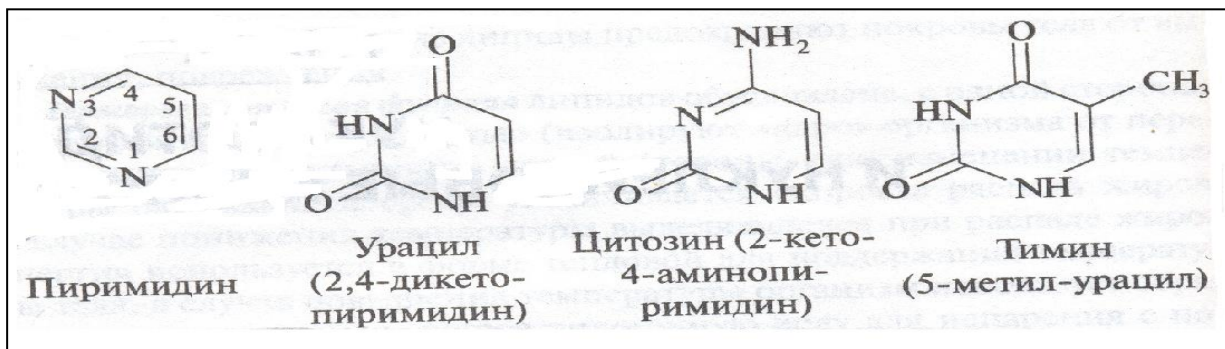


Рис.5. Пиримидиновые азотистые основания: урацил (У или U), цитозин (Ц или C) и тимин (Т)

Пространственная структура полинуклеотидных цепей ДНК была определена с помощью рентгеновских лучей. Модель строения ДНК на основании рентгенограмм, полученных Розалинд Франклин, предложили английские ученые Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик. Они доказали, что молекула ДНК представляет собой двойную спираль и состоит из двух полинуклеотидных цепей, закрученных в противоположные стороны вокруг общей цепи (рис.6).

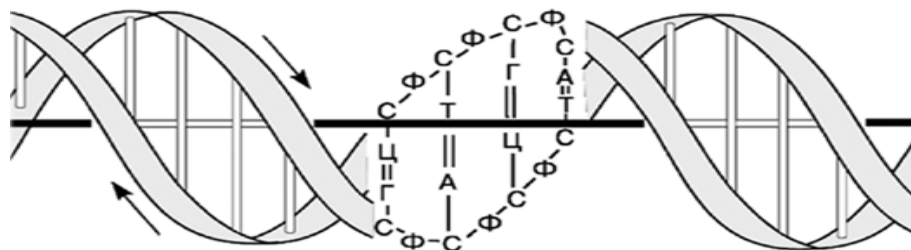


Рис.6. Двухцепочечная структура молекулы ДНК (Ф – остаток фосфорной кислоты)



Розалинд Франклин, освоив рентгеноструктурный анализ, получила те факты, которые составили основу для построения модели молекулы ДНК Джеймсом Уотсоном и Фрэнсисом Криком. Она доказала, что ДНК имеет двойную форму спирали и существует в виде двух форм А и В. Франклин также определила количество воды в ДНК – данные, которые важны для сохранения стабильности молекулы.



Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик

Возможны несколько вариантов взаимодействия *цис*-дихлородиамминплатины(II) с двухцепочечной ДНК. Основным связывающим центром является гетероциклический атом азота в положении 7 гуанина, самого электроизбыточного в ДНК. Этот атом пространственно доступен для атома платины *цис*платина в главной бороздке ДНК по причинам, рассмотренными выше. Другие возможные центры для связывания платины(II) – это атом азота в положении 7 аденина и в положении 3 цитозина.

Наиболее предпочтительным Pt-содержащими аддуктами на ДНК опухолевых клеток, обработанных *цис*платином, являются внутринитевые, включающие гуанин, а иногда и аденин (рис.3). *Цис*платин может взаимодействовать и с основаниями ДНК,

находящимися в разных нитях двойной спирали, так называемое межнитевое сшивание, например, с некомплементарными основаниями гуанина (см. рис.3). Однако этот тип связи не является доминирующим. Всего около 1.5 % от общего количества связанной с ДНК платины участвует в межнитевом связывании.

Механизм внутринитевой GG-сшивки ДНК цисплатином включает стадию гидролиза с образованием комплекса $[Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl]^+$, который при взаимодействии с ДНК образует монофункциональный аддукт (см. рис.3 спираль слева). Затем происходит замыкание цикла, которое приводит к бифункциональному GG-макрохелату (см. рис.3, спираль справа). В этом макроцикле два основания гуанина находятся в конформации «голова к голове». При этом образуется водородная связь между фрагментом Pt-NH и скелетным фосфатом или карбонильной группой у атома C₆, которая стабилизирует подобную сшивку. Связь Pt – GG вызывает скручивание В-ДНК приблизительно на 40°. Эта изогнутая ДНК распознается высокомолекулярными белками, например, негистоновым белком высокомолекулярной группы HMGB1 или амфотерином. Подобные белки связываются с изогнутой платинированной ДНК, защищают образовавшиеся аддукты от репарации и нарушают их нормальную функцию как факторов транскрипции. Аддукты ДНК с платиной, которые не репарируются в клетках, запускают состояние апоптоза, что приводит к расщеплению ДНК ферментами эндонуклеазами.

1.1.5. Особенности противоопухолевой активности цисплатина

Цисплатин отличается от других противоопухолевых препаратов эффективностью при лечении значительных злокачественных образований. Это комплексное соединение платины эффективно при лечении новообразований с приобретенной устойчивостью к воздействию других агентов, прежде всего органического происхождения. Известны случаи не только полного излечения у животных, но и сохранения в течение длительного времени иммунитета к рецидиву.

Полная регрессия опухоли при цисплатиновой терапии происходит в случае таких типов опухолей, как плазмоцитома, саркома 180, лимфолейкоз и миелолейкоз. При заболевании лейкозом L1210, образованием опухоли Даннинга, меланомы В-16, карциносаркомы Уокера 256 наблюдается неполная регрессия. В то же время цисплатин не эффективен против различных лимфом. Его действие напоминает такой препарат, как циклофосфамид.

После продолжительного лечения цисплатином клетки приобретают устойчивость, что является серьезной проблемой для клинического применения этого препарата. В результате резистентности затрудняется транспорт через мембрану клетки (платина выводится наружу посредством трансмембранного гликопротеина). Образуются нереакционноспособные аддукты с тиольными лигандами трипептида GSH и белком металлотioneином. Кроме того, происходит репарация поврежденной ДНК эксцизионно репарирующими ферментами.

Эксцизионная репарация включает удаление поврежденных азотистых оснований из ДНК и последующее восстановление нормальной структуры молекулы. По комплементарной цепи ферментная система удаляет короткую однонитевую последовательность двухнитевой ДНК, содержащей ошибочно спаренные или поврежденные основания, и замещает их путем синтеза последовательности комплементарной оставшейся нити. Эксцизионная репарация является наиболее распространенным способом репарации модифицированных оснований ДНК. Она базируется на распознавании модифицированного основания различными гликозилазами, расщепляющими N-гликозидную связь с сахарофосфатным остовом молекулы ДНК.

Платина(II) образует прочные связи с S-донорными лигандами. Процесс образования связи Pt – S(тиолат) практически необратим, а связи Pt – S(тиозэфир) – обратим. Платиносодержащие препараты дезактивируются в клетках при взаимодействии с атомом серы цистеина в трипептиде GSH (L-Glu-L-Cys-Gly), который в клетках находится в миллимолярных количествах. В реакции с индуцируемым белком металлотioneином, который содержит 20 групп цистеина, он обычно транспортирует и накапливает Zn(II) и Cu(II). Кроме цистеина и метионина, атомы азота гистидина также могут оказаться мишенью для комплексов платины в белках.

1.1.6. Побочные эффекты цисплатина

Основной недостаток цисплатина – его высокая токсичность. Нефротоксичность (повреждение почек) является серьезным побочным эффектом терапевтического препарата. Доза уменьшается при снижении клиренса креатинина пациента (мера почечной функции). Для предотвращения поражения почек используются адекватная гидратация и диурез. Нефротоксичность может быть снижена при

помощи препаратов, нейтрализующих свободные радикалы, например, аминофосфин.

Нефротоксичность ограничивает дозу в случае терапии цисплатином. Нейротоксичность (повреждение нервов) можно предупредить, выполняя исследования нервной проводимости до и после лечения. Общие неврологические побочные эффекты цисплатина включают нарушения визуального восприятия и слуха, которые возникают уже после начала лечения. Считают, что запуск апоптоза как следствие вмешательства в репликацию ДНК остается основным механизмом действия цисплатина. Не установлено, что это способствует развитию неврологических побочных эффектов.

Цисплатин неконкурентно ингибирует мембраносвязанный транспортер ионов натрия и водорода известный как NHE-1. Он в первую очередь располагается на клетках периферической нервной системы, которые находятся в большом количестве вблизи приемных центров слуховых раздражителей. Это взаимодействие связано с дисбалансом гидроэлектролитов и изменениями в цитоскелете. Происходит *in vitro* и в естественных условиях. Тем не менее, было установлено, что NHE-1 является дозозависимым и обратимым.

Цисплатин – наиболее эметогенный химиотерапевтический препарат. Однако этот симптом можно контролировать при профилактическом приеме антиэметиков (ондансетрона, гранизетрона и др.) в сочетании с кортикостероидами. Апрепитант в сочетании с ондансетроном и декаметазоном являются лучшей комбинацией для высокоэметогенной химиотерапии по сравнению с применением ондансетрона и декаметазона в отдельности.

Ототоксичность (потеря слуха). В настоящее время не существует никакого эффективного метода лечения, способного предотвратить этот побочный эффект, который может быть довольно тяжелым. Для того, чтобы оценить тяжесть ототоксичности, может понадобиться проведение аудиометрического анализа. Другие препараты, например, класса аминогликозидных антибиотиков, также могут вызывать ототоксичность. Пациентам, получающим цисплатин, как правило, рекомендуют избегать применения этих антибиотиков. Ототоксичность аминогликозидов и цисплатина вероятно обусловлена их способностью связываться с меланином в васкулярной полоске внутреннего уха или генерацией активных форм кислорода. Цисплатин может провоцировать развитие гипомagneмии, гипокалиемии и гипокальциемии. Последняя развивается у лиц с низким уровнем магния в сыворотке. Это заболевание не связано с цисплатином.

Миелотоксичность. Цисплатин может также вызывать нарушение функционирования костного мозга. После нескольких

курсов приема препарата развивается гемолитическая анемия. Предполагают, что гемолиз возникает в результате взаимодействия антител с цисплатином в красноклеточной мембране.

Несмотря на негативные явления, цисплатин был разрешен для использования в клинической практике в США в 1978 году, и произвел революцию в лечении некоторых видов рака.

Комбинированная терапия. Современные клинические испытания цисплатина связаны с поиском путей ослабления его токсичности и способа применения в комбинированной терапии. Даже самые лучшие противоопухолевые клинические препараты неполностью селективны против опухолевых клеток и повреждают здоровые ткани. Из-за токсичности препарата лечение прекращается задолго до гибели опухолевых клеток. В современной клинической химиотерапии использование одного препарата в качестве единственного лекарственного средства практически сохранило свое значение лишь при клинических испытаниях новых соединений. Комбинацией противоопухолевых агентов различного механизма действия, эффективных против одной и той же опухоли, но отличающихся побочным действием, можно получить терапевтический синергизм.

При комбинированной терапии с применением цисплатина обнаружено, что этот препарат обладает синергетическим эффектом. Комбинация цисплатина с известными противоопухолевыми препаратами органического происхождения изофосфамидом, циклофосфамидом и эметином позволяет достигнуть значительного терапевтического эффекта в случае ингибирования лейкоза L 1210. В отсутствие цисплатина эти препараты тоже ингибируют процесс, но не излечивают полностью. Совместное использование лекарств в несколько раз увеличивает продолжительность жизни подопытных животных.

Аналогичные результаты были получены на саркоме 180. Терапевтический синергизм отмечен при комбинации цисплатина с 5-фторурацилом, тиогуанином, метотрексатом, гидроксимочевинной, алкалоидами винбластином и винкристином. При клинических испытаниях цисплатин комбинируют также с 5-фторурацилом, адриамицином, блеомицином, эмбихином, сарколизинном и др.

1.2. Цитостатические аналоги цисплатина

1.2.1. Комплексные соединения платины(II)

В настоящее время наиболее изучены нейтральные плоские комплексы платины(II) с ионами хлора и брома *цис*-конфигурации и комплексы с бидентатными органическими карбоксилат-ионами. В *приложении 1* приведены сведения об активности подобных комплексов против различных типов опухолей. Из таблицы *приложения 1* видно, что комплексы с двухзарядными анионами менее токсичны, чем с ионами хлора и брома. Противоопухолевая активность самая высокая у амминных комплексов с хлором, малонатом и метилмалонатом. Против асцитной саркомы 180 наиболее эффективен хлорокомплекс платины(II) с 1,2-диаминоциклогексаном. Из-за пониженной токсичности все комплексы платины(II) с двухзарядными анионами характеризуются более высокой специфичностью по сравнению с цисплатином. Противоопухолевые *цис*-дихлорокомплексы имеют активные аналоги среди малонатов. Наиболее высокое значение терапевтического индекса (ТИ) наблюдается у комплекса платины(II) с бензилмалонатом (*приложение 1*).

При исследовании противоопухолевой активности серии комплексов платины(II) с 1,2-диаминоциклогексаном и различными ацидолигандами были обнаружены комплексы более активные, чем с ионами хлора. Терапевтическая активность этих комплексов против лейкоза L 1210 увеличивается в зависимости от природы аниона в ряду $\text{IO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{NO}_3^- < \text{OH}^-$.

В поиске новых активных препаратов среди аналогов цисплатина первоначально решающее значение придавалось ацидолигандам (X) поскольку реакционная способность комплексов типа *cis*-PtL₂X₂ определяется в первую очередь природой X. Сначала предполагалось, что природа амина (L) имеет второстепенное значение. Однако дальнейшие испытания показали, что природа амина оказывает решающее влияние на противоопухолевые и токсические свойства комплексных соединений.

Были исследованы комплексы платины(II) с аминами (алкиламинами, аминами с ароматическими группами, аминами с донорными циклическими атомами азота, хелатирующими диаминами), различающихся стерическими и донорными свойствами.

Наиболее активные из этих соединений приведены в *приложении 2*. Поскольку сведения о токсичности (ЛД₅₀) известны не для всех комплексов этой группы, в таблице приведены значения

терапевтического индекса (ТИ), которые характеризуют противоопухолевую активность веществ. Замещение атома водорода в молекуле аммиака метильной или этильной группой приводит к уменьшению активности и селективности *цис*-дихлорокомплексов. Переход к высшим членам изоалкиламинов сопровождается повышением селективности препаратов (*приложение 2*). В то же время зависимость терапевтического индекса от числа атомов углерода в гомологическом ряду имеет случайный характер. Наиболее высокая селективность в этом ряду достигнута при лечении асцитной саркомы 180 комплексом платины(II) с бензиламином (*приложение 2*).

Комплексы платины(II), содержащие амины с донорными циклическими атомами азота (этиленимин, пирролидин), примерно в три и полтора раза соответственно селективнее *цис*платина. Противоопухолевая активность комплексов состава PtLCl₂, где L - диамин (насыщенный, ароматический или циклический) была изучена на примере тех же видов опухолей, что и в случае моноаминов (*приложение 2*). Среди этих комплексов не найдены вещества с высоким терапевтическим индексом, как, например, у *цис*-дихлорокомплексов платины(II) с изоамиламином или бензиламином (*приложение 2*). Наибольшую величину терапевтического индекса (57) имеет комплекс платины(II) с 4.5-диметил-*о*-фенилендиамином, что обусловлено его низкой токсичностью (ЛД₅₀ = 680 мг/кг).

В остальных случаях природа диамина существенно не влияет на противоопухолевые свойства. Для большинства из приведенных в *приложении 2* примеров терапевтический индекс не превышает 30. У комплекса платины(II) с 1.2-диаминоциклогексаном наблюдалась наиболее низкая селективность из диаминовых соединений по отношению к плазмоцитоме ADJ/PC6, а самая высокая активность обнаружена против асцитной саркомы 180. Применение этого комплекса увеличивает продолжительность жизни животных на 120%.

Для изучения противоопухолевой активности комплексов платины(II) в зависимости от природы амина наиболее подходит опухоль плазмоцитомы ADJ/PC6. Сравнительно небольшие изменения в структуре амина вызывает существенные различия в активности комплексов против этой опухоли, что невозможно объяснить на основании кинетических данных. Предполагается, что большое значение могут иметь водородные связи, так как они должны участвовать в стабилизации комплекса рецептор – лекарство.

Противоопухолевая активность была обнаружена у комплексных соединений платины(II) с аминциклоалканами. При исследовании этих соединений найдена определенная зависимость между биологической активностью комплексов и числом атомов углерода в

цикле (*приложение 3*). Активность веществ проявляется, начиная с первого члена ряда (циклопропиламина), затем она последовательно увеличивается и достигает максимума у комплексов циклопентил- и циклогексиламинами. Комплексные соединения платины(II) характеризуются высоким значением ТИ, что обусловлено их достаточно низкой токсичностью (*приложение 3*). Для самых активных комплексов доза, приводящая к 90% ингибирования, равна от одного до двадцати мг/кг, а ЛД₅₀ изменяется от 57 мг/кг до 3200 мг/кг для комплексов с циклогексиламином. При дальнейшем увеличении числа атомов углерода в циклоалкиламине активность комплексов уменьшается. Соединение с циклооктиламином обладает слабыми противоопухолевыми свойствами. Замена ионов хлора в комплексе с циклогексиламином на ионы брома и малоната приводит к понижению противоопухолевой активности координационных соединений. *цис*-Дихлорокомплекс платины(II) с циклогексиламином характеризуется самым высоким из известных комплексов платины терапевтическим индексом, но действие его очень специфично. Это вещество активно против плазмоцитомы ADJ/PC6, но практически не эффективно по отношению к саркоме 180, карциносаркоме Уокера 256 и лейкозу L1210. Комплекс платины(II) с аминоклопентилом имеет более широкий спектр противоопухолевого действия. Комплексы платины с аминоклоалканами плохо растворимы в воде, что ограничивает их применение. Однако полученные результаты имеют большое значение, так как они указывают на то, что активные и специфические комплексы платины существуют и следует продолжать исследования в этом направлении.

Среди противоопухолевых препаратов рассматривались так называемые платиновые сини, к которым относятся комплексные соединения платины(II) с производными тимина, урацила и ацетамида (см.рис.4). Биологическая активность платиновых синей исследовалась на различных типах опухолей: асцитной саркоме 180, лейкозе L 1210, лейкозе MCDV-2, асцитной карциноме Эрлиха и плазмоцитоме ADJ/PC6. Оказалось, что платиновые сини малоактивны против лейкоза L 1210.

1.2.2. Противоопухолевая активность комплексов платины(IV)

В середине 1970-х годов двумя группами исследователей в Великобритании и СССР была обнаружена антираковая активность комплекса *цис*-Pt(NH₃Cl)₂(OH)₂, получившего название оксоплатин,

токсичность которого в десять раз меньше по сравнению с цисплатином. Было показано, что *транс*-изомер этого соединения активностью не обладает. Однако эти исследования значительного развития не получили. По-видимому, это вызвано несколькими причинами. Во-первых, меньшей активностью октаэдрических комплексов платины(IV) по сравнению с соответствующими аналогами платины(II). Во-вторых, распространенным мнением о том, что заряженные комплексы платины неактивны. В результате скринингу подвергались в основном нейтральные комплексные соединения.

В большей степени изучены противоопухолевые свойства соединений платины(IV) (нейтральных и анионных комплексов) против значительных опухолей разного типа и лейкозов. Оказалось, что лучшие противоопухолевые свойства имеет нейтральный комплекс дихлородигидроксодиаминоплатина(IV). При его применении продолжительность жизни мышей с лейкозом L 1210 увеличивается на 90% и тормозится рост значительных опухолей АК-755 (на 96%) и саркомы 180 (на 76%). Препарат также тормозит аденокарциному (акатол) на 87% и увеличивает продолжительность жизни животных с асцитной гепатомой 22 на 160%. Замена ионов хлора на ионы брома и иода сопровождается уменьшением активности. Терапевтический эффект не обнаружен у соединений, имеющих *транс*-строение, и у тетрахлородигидроксоплатината(IV) калия.

Высокие терапевтические свойства найдены у анионного комплекса $(\text{NH}_4)_2[\text{PtBr}_4(\text{OH})_2]$. Он обладает значительной активностью против ряда опухолей. При его введении продолжительность жизни мышей с асцитной саркомой 37 увеличивается на 160%, рост карциномы Льюиса тормозится на 50%. Анионный комплекс тетрабромодигидроксоплатинат(IV) аммония увеличивает продолжительность жизни животных с лейкозом L 1210 примерно так же, как нейтральный комплекс платины(IV) с аминокциклогексаном у животных с асцитной саркомой 180 и *цис*-дихлородигидроксодиаминоплатина(IV) у животных с гепатомой 22.

1.2.3. Карбоплатин, недаплатин и оксалиплатин

Существует ряд причин для поиска новых платиносодержащих противоопухолевых препаратов. Из сказанного выше следует, что цисплатин и его аналоги имеют серьезные побочные эффекты, хотя некоторые из них удастся контролировать. Необходимы вещества,

обладающие более широким спектром действия против различных онкологических заболеваний, таких как рак легкого и рак молочной железы. Вторым платиносодержащим противоопухолевым препаратом, разрешенным для клинического использования, стал карбоплатин (рис.2, структура 2).

Карбоплатин менее токсичен, чем цисплатин. При взаимодействии карбоплатина с водой и хлорид-ионами происходит раскрытие хелатного цикла и активация карбоплатина. Эти процессы протекают очень медленно. Период полураспада карбоплатина в воде составляет четыре года, а в солевом растворе – около четырех суток. Механизм активации препарата до настоящего времени остается не выясненным.

Недаплатин оказался третьим онкопрепаратом, допущенным к применению в клинической практике (рис.2, структура 3). Он менее нефро- и нейротоксичен, чем цисплатин и карбоплатин. Все три лекарства вводятся путем внутривенной инъекции. Действие недаплатина основано на биохимическом процессе, дестабилизирующем чувствительные аномальные клетки. В результате прекращается их деление, и они гибнут.

Недаплатин был разработан специально для повышения эффективности онкологических заболеваний, доказав улучшенную переносимость пациентами по сравнению с уже известными препаратами. В настоящее время он остается одним из ведущих лекарственных средств против метастатических форм рака.

Большой интерес представляют 1,2-диаминоциклогексановые (dach) комплексы платины(II), которые обладают широким спектром цитотоксичности *in vitro* и противоопухолевой активности *in vivo* на различных моделях опухолей, в том числе при устойчивости их к цисплатину. Примером является оксалиплатин (см. рис.2, структура 4).

Диаминовый лиганд имеет геометрические изомеры (*цис, транс*: аксиальный/экваториальный, экваториальный/экваториальный) и оптические изомеры (*транс-D-(1S,2S)* и *транс-L-(1R,2R)*). Комплексы платины(II), содержащие различные изомеры dach, имеют неодинаковую биологическую активность. Оксалиплатин одобрен для клинического использования в 2002 году для метастатических форм карциномы в комбинации с 5-фторурацилом и леуковорином. Препарат не вызывает перекрестной резистентности с другими комплексами платины.

1.3. Потенциальные противоопухолевые агенты

1.3.1. Комплексные соединения титана(IV) и металлоцены

Поводом к созданию комплексов металлов, отличных от платины, в качестве новых противоопухолевых препаратов послужили устойчивость клеток к платине, с чем сталкиваются в клинической практике, побочные эффекты, связанные с токсичностью цисплатина, которые могут быть существенными, а также ограниченный спектр активности против различных форм рака.

Одним из первых был изучен комплекс титана(IV) будотитан (рис.7, структура 6).

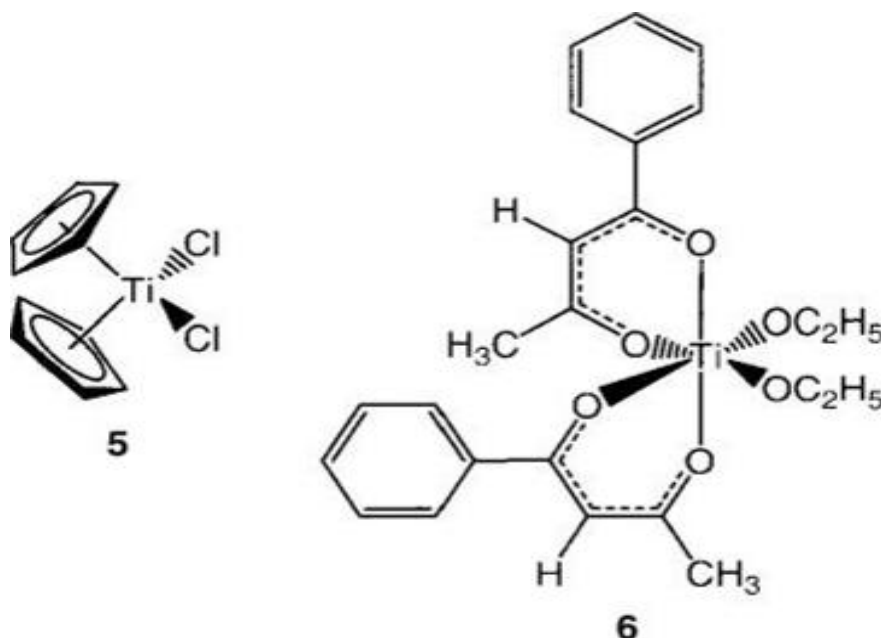


Рис.7. Титановые противораковые препараты, прошедшие клинические испытания: 5 - титаноцендихлорид, 6 - будотитан

В ходе проведенных исследований было установлено, что он обладает активностью против некоторых карцином. В 1986 году в результате клинических испытаний на примере опухоли саркомы 180 был установлен ряд уменьшения активности препарата в зависимости от природы металла-комплексобразователя:



Выявлена также определенная зависимость активности от природы уходящей группы, но в большей степени на фармакологические свойства будотитана оказывают влияние ароматические заместители в β -дикетонатных лигандах. К сожалению,

будотитан подвергался быстрому гидролизу, для предотвращения которого его помещали в мицеллы. Однако оптимальная лекарственная форма этого комплексного соединения не была найдена.

Был также исследован металлоорганический комплекс титаноцендихлорид $TiCr_2Cl_2$, где Cr – циклопентадиенил (рис.7, структура 5). Предполагалось, что фрагмент *cis*- $TiCl_2$ должен взаимодействовать с ДНК подобно цисплатину и приводить к образованию бифункциональных кросс-связей, что могло, в свою очередь, индуцировать апоптоз и гибель раковой клетки. Титаноцендихлорид слабо связывается с основаниями, входящими в состав ДНК, но значительно сильнее взаимодействует с фосфатным остовом. Связывание с белками также может играть важную роль. Предполагается, что ион $Ti(IV)$ может взаимодействовать с $Fe(III)$ трансферрина и вовлекаться в процессы транспорта железа. Вследствие легкости гидролиза $TiCr_2Cl_2$ и образования гидроксид- и оксимостиковых структур, на его основе трудно создать препарат для лекарственного применения.

В продолжение этих исследований был изучен более широкий круг металлоценов. Противоопухолева активность комплексов состава MCr_2Cl_2 зависит от природы металлов. Активными оказались соединения титана, ванадия, ниобия и молибдена в отличие от комплексов тантала и вольфрама. Дихлориды титаноцена и ванадоцена в большей степени активны и действуют избирательно против рака легких и молочных желез. Другие соединения оказались активными *in vitro*, например, VCr_2Cl_2 и $NbCr_2Cl_2$, но они не дошли до клинических испытаний.

1.3.2. Рутенийсодержащие комплексные соединения

Интерес биохимиков к соединениям рутения привлекло использование рутениевого красного (аммонизированный оксихлорид рутения) в качестве фармакологического средства для изучения специфических клеточных механизмов. В частности, для ингибирования захвата ионов кальция кальмодулином. Рутениевый красный является также акцептором оксида азота, проявляет свойства иммунодепрессантов и радиофармацевтических препаратов.

Противоопухолева активность была обнаружена у комплексов рутения(III) *cis*- $[RuCl_2(NH_3)_4]^+$ и *fac*- $[RuCl_3(NH_3)_3]$ (рис.8, структура 7). Однако они плохо растворяются в воде, что ограничивает их фармакологическое использование. Растворимость удалось повысить в результате увеличения числа атомов хлора в координационной сфере.

Комплексы состава $(LH)[Ru(III)Cl_4L_2]$, где L – имидазол (Im) или индазол, проявляют высокую активность против нескольких видов опухолей (рис.8, структура 9). Октаэдрические комплексы рутения(III) с другими ацидолигандами тоже достаточно хорошо растворяются в воде. Они проявляют достаточно высокую противоопухолевую активность. Прежде всего это относится к соединению *cis*- $Ru(III)(pdta)Cl_2$, где pdta–1,2-пропилендиаминтетраацетат. Сравнительно нетоксичны продукты восстановления соединений рутения(IV) и рутения(III), а также комплексы рутения(II) с диметилсульфоксидом (dmsо), например, *cis*- и *trans*-изомеры $Ru(II)Cl_2(dmsо)_4$.

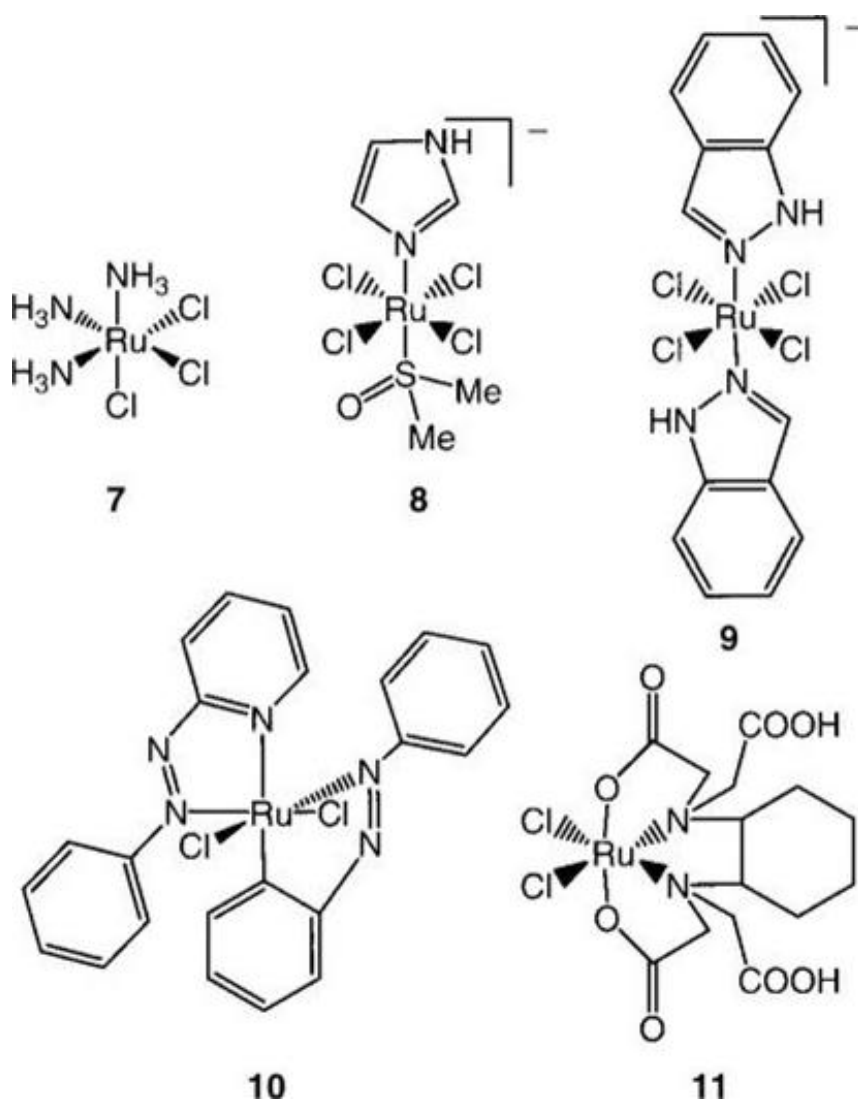
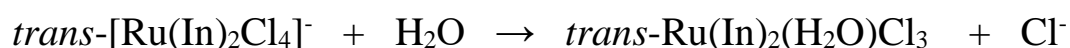


Рис. 8. Комплексы рутения, обладающие противоопухолевой активностью: 7 - $[RuCl_3(NH_3)_3]$, 8 - Ru(III)-антиметастатический препарат NAMI-A, 9 - комплекс Ru(III), KP1019, 10 - азопиридиновый комплекс Ru(II), 11 - комплекс Ru(IV) с CDTA

Первым соединением рутения, для которого были проведены клинические испытания, оказался его комплекс с имидазолом (Im) и диметилсульфоксидом (dmsо) $trans-[Ru(III)(dmsо)(Im)Cl_4]^-$, обладающий антиметастатическими свойствами и низкой токсичностью по отношению к первичным опухолевым клеткам (рис.8, структура 8). Следующим прошедшим клинические испытания был комплекс тетрахло-ро-бис-(In)рутенат(III) индазолия, где In - индазол (рис.8, структура 9).

Гидролиз является важной стадией активации комплексов рутения(III):



Второй ступенью активации рутения(III) является его восстановление до рутения(II). Злокачественные опухоли обычно характеризуются низким уровнем кислорода и содержат восстанавливающие агенты, такие как тиолы. Восстановление рутения(III) до рутения(II) делает связи с π -донорными лигандами менее прочными и увеличивает скорость их замещения. Например, координированный диметилсульфоксид увеличивает окислительно-восстановительный потенциал системы Ru(III)/Ru(II).

Как и в случае цисплатина, комплексы Ru(III) и Ru(II) связываются с атомом азота в положении 7 гуанина в молекуле ДНК. Наряду с этим происходит связывание с белками, что также играет определенную роль в механизме действия комплексов рутения. Комплекс Ru(III) поглощается клетками, по-видимому, при участии белка плазмы крови трансферрина, выполняющего в организме роль переносчика Fe(III). Этот протеин имеет два центра связывания для Fe(III), по которым может обратимо взаимодействовать Ru(III). Продукт этого взаимодействия, комплекс Ru(III), проявляет противоопухолевую активность.

Клетки злокачественных опухолей имеют высокое содержание трансферриновых рецепторов. Рутений находится в одной группе Периодической системы химических элементов с железом, поэтому способен проявлять близкую биологическую активность. Мишенями для рутения могут быть аминокислоты, пептиды и белки различной природы. Взаимодействие комплексов металлов платиновой группы, включая рутений, с биологическими молекулами, отличными от ДНК, имеет большое значение для понимания их транспорта, токсичности и других биологических свойств.

Поскольку известно, что арены стабилизируют степень окисления рутения +2, были изучены потенциальные противораковые свойства ареновых комплексов рутения(II). «Полусэндвичевые» моноареновые комплексы рутения(II) состава $[(\eta\text{-arene})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^{6+}$ проявляют противоопухолевую активность. Подобные комплексы содержат реакционноспособную связь Ru–Cl и в водных растворах подвергаются гидролизу. Они прочно связываются с гуанином в результате координации с атомом азота в положении 7 и образуют водородные связи $(\text{en})\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}(\text{G})$. Если молекула арена достаточно крупная (например, бифенил), могут реализоваться стэкинг-взаимодействия.

1.3.3. Комплексные соединения других металлов

Влияние соединения галлия(III) на организм связано с биохимией железа, поскольку большинство ионов галлия в крови поглощается трансферрином. Внимание исследователей привлек октаэдрический комплекс $\text{Ga(III)}(\text{maltolate})_3$, который хорошо абсорбируется в плазме и полностью переходит в трансферрин (рис.9). Планируется для этого комплекса и соединения галлия с 8-гидроксихинолином $\text{Ga(8-hydroxyquinoline)}_3$ провести клинические испытания с целью их использования в качестве противоопухолевых терапевтических средств.

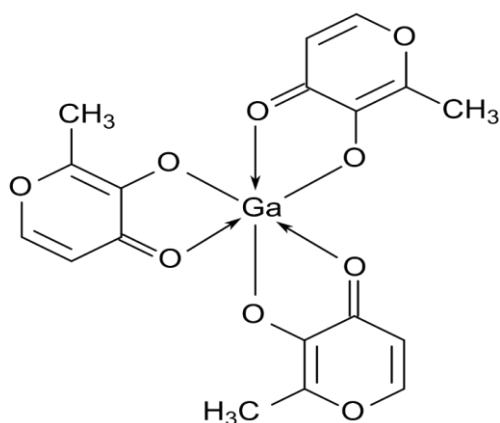


Рис.9. Комплекс $\text{Ga(III)}(\text{maltolate})_3$ - потенциальный противоопухолевый агент

Ряд соединений олова проявляют активность против лейкемии P388. В то же время они неактивны по отношению к другим видам опухолей. Как и другие металлорганические соединения, комплексы олова обладают токсичностью, которая уменьшается в следующей последовательности: $\text{R}_3\text{Sn} > \text{R}_2\text{Sn} > \text{RSn}$. Токсичность является

результатом ингибирования митохондриального окислительного фосфорилирования. Несмотря на то, что механизм действия комплексов олова остается невыясненным, по мнению многих исследователей наиболее перспективными противоопухолевыми соединениями являются диалкильные производные этого металла.

Комплексы некоторых металлов проявляют противоопухолевую активность, но еще не вошли в фазу клинических испытаний, поскольку имеют значительные побочные эффекты. Изучена активность карбоксилатных димерных комплексов родия(II), которая зависит от длины боковой цепи в карбоксилатном лиганде. Установлено, что активность достигает максимума при пяти атомах углерода. Эти комплексы легко реагируют с ДНК, особенно с аденином. Плоскоквадратные комплексы родия(I) с циклопентадиенилом также проявляют активность, как и комплексы родия(II), аналогичные комплексам рутения(II). Ряд комплексов меди(I) и меди(II) обладают противоопухолевой активностью, включая смешаннолигандный комплекс меди(II) с фенантролином и серином, а также соединение этого комплексообразователя с тиосемикарбазоном.

Разрабатывается новая стратегия - использование комплексов алкилкобальта(III) в качестве предшественников алкильных радикалов, которые могут разрушать ДНК. Значение pH внутри твердых опухолей обычно на 0.2-0.5 единиц меньше, чем в нормальных тканях.

Бис(дифосфиновые) комплексы золота(I), например, $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ (dppe - 1,2-дифенилфосфиноэтан), активен против различных типов опухолей и убивает клетки путем нарушения функций митохондрий. Препятствием для дальнейшего продвижения биологически активных комплексов подобного типа явилась их кардиотоксичность. Комплексы золота(III) изоэлектронны ($5d^8$) и изоструктурны (плоскоквадратное строение) комплексам платины(II). Однако комплексы золота(III), аналогичные цисплатину, обладают повышенной реакционной способностью и легко восстанавливаются (высокие скорости лигандного обмена).

Контрольные вопросы

1. Кем и в результате какого эксперимента были обнаружены биологические свойства комплекса *цис*-дихлородиамминплатины(II)?
2. Почему комплекс *цис*-дихлородиамминплатина(II) обладает противоопухолевой активностью, а *транс*-изомер этого соединения нет?

3. Какие комплексные соединения платины(II) допущены к использованию в клинической практике?
4. В результате какой реакции был получен *цис*-дихлородиамминплатина(II)? Кто и когда ее провел?
5. Какое превращение в координационной химии называется правилом Йергенсена?
6. Как можно объяснить эмпирические правила Пейроне и Йергенсена?
7. С какой целью предотвращают гидролиз в случае приготовления растворов цисплатина?
8. Какое строение имеет молекула ДНК?
9. Какие существуют варианты связывания *цис*-дихлородиамминплатины(II) с двухцепочечной молекулой ДНК?
10. Какие атомы в молекуле гуанина участвуют в образовании химической связи с цисплатином?
11. Кто и когда установил структуру ДНК? Какие методы исследования были для этого использованы?
12. В чем проявляются побочные эффекты цисплатина?
13. Какие вы знаете цитостатические аналоги цисплатина?
14. В чем различие онкопрепаратов платины(II) и платины(IV)?
15. Какие комплексы титана(IV) обладают противоопухолевой активностью?
16. Какие противоопухолевые комплексные соединения рутения(III) вы знаете?
17. Какой из комплексов галлия обладает противоопухолевой активностью.

2. КОБАЛАМИНЫ

2.1. Витамин В₁₂

Это первое подробно изученное комплексное соединение, входящее в состав живых организмов, которое содержится в крови человека в концентрации 2×10^{-10} моль/л. Недостаточное содержание кобальта в организме обуславливает развитие анемии. В 1926 году было установлено, что сырая печень является средством борьбы с подобной патологией. Позднее, в 1948 году, было выделено комплексное соединение кобальта красного цвета, которое оказалось действующим началом противоанемических препаратов, получившим название витамин В₁₂.

Структуру этого вещества установила английский биохимик Дороти Ходжкин в середине прошлого века. В 1948 году она начала попытки расшифровки строения этой сложнейшей молекулы. Прежде всего исследователю удалось определить, что в структуре изучаемого вещества приблизительно сто атомов. Затем в ходе исследований выяснилось, в его состав входит кобальт. Таким образом, впервые была надежно зафиксирована непосредственная связь металл-углерод в металлоорганическом соединении. Сопоставляя некоторые химические данные о структуре витамина В₁₂ и данные по изучению производных этого соединения Д.Ходжкин постепенно приближалась к решению поставленной задачи.



Дороти Ходжкин

В 1956 году Д.Ходжкин удалось завершить обработку кристаллографических данных и достоверно определить структуру витамина В₁₂. До этого она уже установила структуры инсулина и пенициллина. В 1964 году Д.Ходжкин получила Нобелевскую премию по химии за определение с помощью рентгеновских лучей структур биологически активных веществ и стала одной из пяти женщин лауреатов этой награды.

На церемонии вручения Нобелевской премии отметили: «Знание структуры соединения является абсолютно необходимым для того, чтобы интерпретировать его свойства и реакции и решить, как можно его синтезировать из более простых соединений. Определение структуры пенициллина явилось поистине изумительным стартом кристаллографии. <...> Определение структуры витамина В₁₂

рассматривалось как триумф рентгено-структурного анализа кристаллов с точки зрения химической и биологической значимости результатов при огромной сложности структуры».

В структуре молекулы витамина В₁₂ (цианкобаламина) центральный ион кобальта удерживается за счет четырех связей с атомами азота внутри плоского цикла порфириноподобной корриновой кольцевой системы. В этой системе пара пиррольных колец (А и D) связана между собой непосредственно, а не через метиновую группу, как остальные пары колец (рис.10).

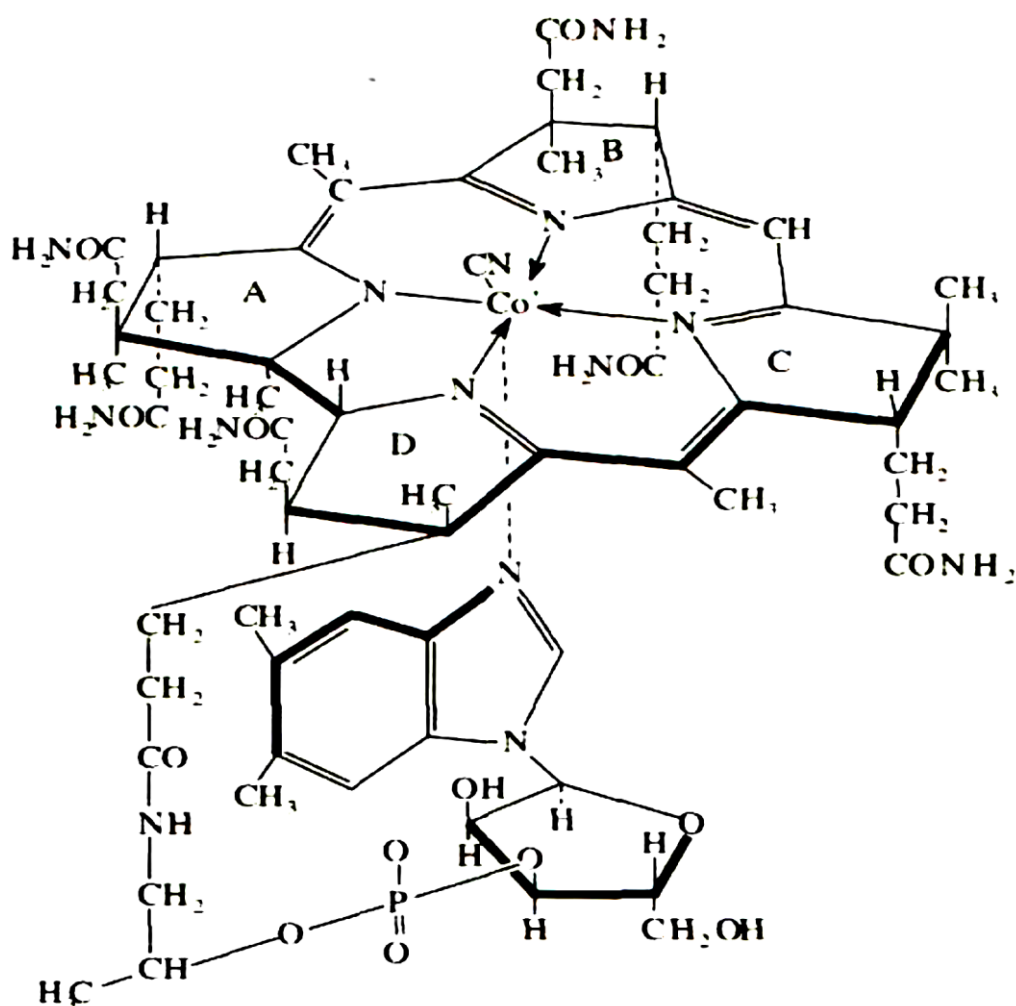


Рис.10. Строение витамина В₁₂

Кобальт(II) находится в положении, которое в геме занимает железо(II). Кобальт также связан с двумя аксиальными лигандами, расположенными над плоскостью цикла и под ней. В кобаламинах один аксиальный лиганд – диметилбензимидазольный фрагмент,

координированный с кобальтом через азот в положении 3, расположен с нижней стороны от экваториальной плоскости.

Диметилбензимидазольный фрагмент связан с D-рибозой, образуя необычный нуклеотид. Другой аксиальный лиганд – цианид-ион (отсюда название витамина – цианокобаламин). Считают, что характерное для различных кобаламинов строение обуславливает и их своеобразные каталитические свойства. Витамин В₁₂ необходим для образования эритроцитов.

2.2. Коферменты витамина В₁₂

Среди аналогов В₁₂ интерес представляют его коферменты (кофакторы) метилкобаламин (MeCbl) и аденозинкобаламин (AdoCbl) – метаболически активные соединения. У большинства организмов витамин В₁₂ (до 90% общего содержания) находится в виде кофермента, то есть участвует в ферментативных реакциях. В природном коферменте вместо CN-группы содержится остаток дезоксиаденозина (рис.11).

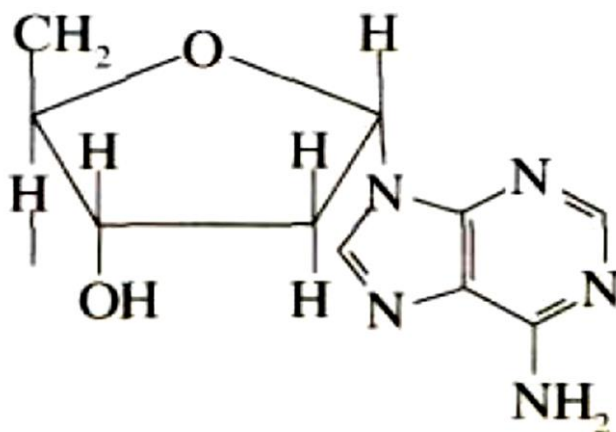


Рис.11. Дезоксиаденозин

Ковалентная связь с кобальтом осуществляется через 5'-углеродный атом дезоксирибозы. Ферментативные реакции, в которых участвует кофермент В₁₂, в общем заключаются в переносе водорода и образовании новой углерод-водородной связи. Пример такой реакции – восстановление рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды.

Открытие Дороти Ходжкин того факта, что в аденозинкобаламине есть связь углерод-кобальт позволило описать спектральные и химические свойства этой сложной молекулы. Кобальт в коррине при физиологических условиях может существовать в трех степенях окисления: +1, +2 и +3. В неактивном состоянии кофактора степень окисления кобальта равна +3, и он связан с шестью лигандами в октаэдрическом окружении. Кобальт в степени окисления +3 является низкоспиновым ($3d^6$) и диамагнитным.

Связь углерод-кобальт слабая и в случае AdoCbl чувствительна к свету. Энтальпия диссоциации связи C-Co при гемолизе составляет 31 ккал/моль для AdoCbl и 37 ккал/моль в случае MeCbl. Пирамидальная геометрия дезоксиаденозильного радикала, предположительно контролируемая стереоэлектронными эффектами рибозы аденозина, делает возможным образование связи.

В биохимических процессах допустимы степени окисления кобальта в коррине Co^+ и Co^{2+} . В результате гетеролиза MeCbl, перпендикулярный кольцу коррина, и проявляет свойства нуклеофила. При гомолитическом разрыве связи углерод-кобальт в AdoCbl образуется Co(II)-кобаламин и дезоксиаденозин.

Метилкобаламины представляют большой интерес для бионеорганической химии, так как это единственный пример связи Co – C σ -типа в природе. Раньше считали, что вне организма соединения со связью Co – C неустойчивы, однако в настоящее время синтезированы соединения типа метилкобаламина.

Контрольные вопросы

1. Какую патологию и почему вызывает недостаточное содержание кобальта в организме?
2. Кто и когда установил структуру витамина B_{12} ?
3. Чем отличается корриновая кольцевая система от порфириновой?
4. В чем отличие по химическому составу витамина B_{12} и его кофермента?
5. Какой фрагмент мононуклеотида содержится в коферменте витамина B_{12} вместо цианида?
6. Какова степень окисления кобальта в кобаламинах?

7. Какие координационные числа кобальта реализуются в кобаламинах в зависимости от его степени окисления?

3. КАРДИОАГЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ

3.1. Динитрозильные комплексы железа

3.1.1. История создания сосудорасширяющих препаратов

В 1950-х гг. для понижения артериального давления использовался нитропруссид натрия $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$, поскольку этот препарат расслабляет мускулатуру сосудов. Расширяя периферические артериальные сосуды, нитропруссид уменьшает перенагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения. Однако этот препарат использовался ограничено из-за побочного действия, связанного с нервной системой и быстрым трудно контролируемым снижением давления. Введение нитропруссид натрия в организм требует проведения тщательного мониторинга артериального давления, что возможно только в стационарных условиях отделения интенсивной терапии. Не следует также забывать о том, что этот препарат является токсичным и способствует образованию цианогемоглобина. Токсичность препарата усугубляется у больных, получающих диуретики, а также при различных хирургических вмешательствах.

В связи с определенными недостатками традиционно используемых антигипертензивных препаратов продолжается поиск оптимальных средств для купирования гипертонического криза, которые обладали бы максимальной эффективностью и безопасностью.

В начале 60-х годов прошлого века А.Ф.Ванин из Института химической физики имени Н.Н.Семенова РАН в биологических системах обнаружил динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами (рис.12). Это явилось первым в мировой практике свидетельством того, что в живых организмах в ходе метаболических процессов возникает оксид азота (NO), входящий в состав ДНКЖ ($[(\text{RS})_2\text{Fe}(\text{NO})_2]$, где RS – глутатион). Двадцать лет спустя в работах американских ученых Р.Форчготта, Ф.Мьюрада и Л.Игнарро было показано, что оксид азота непрерывно синтезируется в организме животных и человека и выполняет функции регулятора

тонуса сосудов, т.е. является важным компонентом физиологии сердечно-сосудистой системы. За это открытие они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1998 году.

В результате исследований, проводимых в Институте химической физики, удалось разработать фармакологический препарат оксаком,

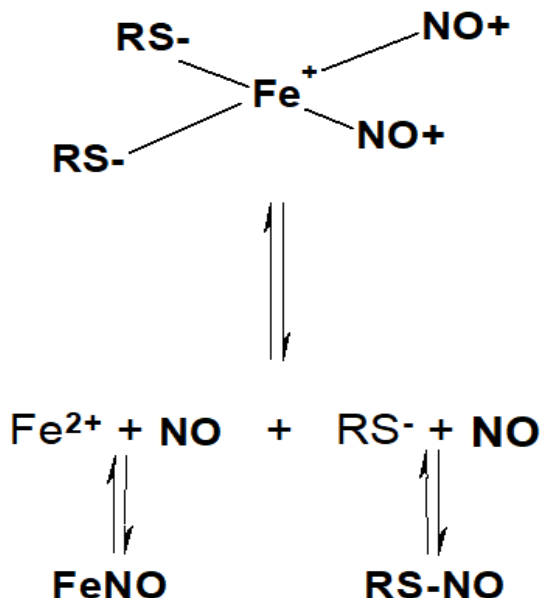


Рис.12. Динитрозильный комплекс железа и продукты его диссоциации

действующую основу которого составляет биядерный динитрозильный комплекс железа с глутатионом $[(\text{RS})_2\text{Fe}_2(\text{NO})_4]$ – синтетический аналог эндогенных доноров NO (рис.13). Его фармакологическое действие обусловлено тем, что препарат является донором NO, обладающего вазодилатационным и гипотензивным эффектом. Препарат также обладает дезагрегационными и антиоксидантными свойствами. Оксаком является одной из форм депонирования оксида азота.

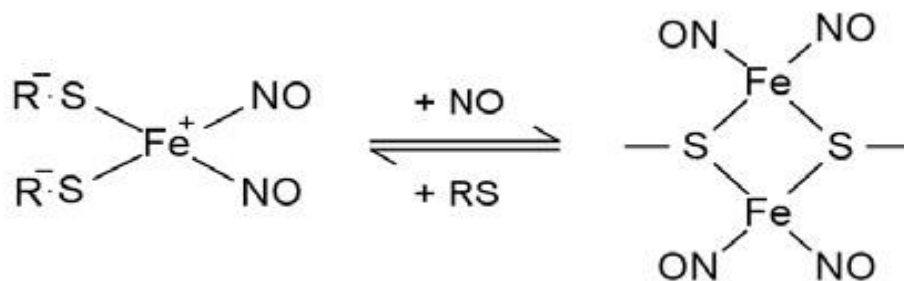


Рис.13. Биядерный нитрозильный комплекс железа

Долгое время для лечения гипертонической болезни использовались так называемые пролонгированные нитраты,

например, нитроглицеин. Однако эти доноры оксида азота не являются природными соединениями. Со временем организм привыкает к подобным препаратам. Это снижает их эффективность. В то же время ДНКЖ, содержащие глутатион или цистеин, представляют собой естественные производные NO и отвечают за многие физиологические функции.

Известно, что окислительный стресс является одной из причин возникновения атеросклероза. Макрофаги поглощают окисленные липопротеиды низкой плотности, после чего превращаются в пенистые клетки, гибель которых приводит к образованию на стенке сосуда атеросклеротических бляшек. Защитное действие оксида азота заключается в расслаблении сосудов, снижении агрегации тромбоцитов и подавлении перекисного окисления липидов. Имеет значение с какими радикальными частицами будет реагировать оксид азота. Окисление липопротеидов низкой плотности снижается в том случае, когда оксид азота атакует свободные радикалы липидов. В результате образуется пероксинитрит (ROONO), который, в отличие от своего неорганического аналога, является достаточно слабым окислителем. Глутаминовые и цистеиновые фрагменты ДНКЖ вызывают продолжительное расслабление гладких мышц сосудов.

В настоящее время известно, что и другие небольшие газообразные молекулы (CO и H₂S в первую очередь) в организме действуют во многом аналогично NO. Они составляют группу газомедиаторов, которые образуются *in vivo* либо целенаправленно в реакциях, катализируемых ферментами, либо спонтанно, как побочные продукты ферментативных реакций. Эти вещества обычно атакуют одни и те же мишени: клеточные рецепторы, ферменты, регуляторы активности генов и др. Все три соединения являются химически активными молекулами и родоначальниками так называемых «активных форм» азота, серы и карбонильных соединений. Именно с образованием «активных форм» связано токсическое действие этих веществ.

В организме нормальная концентрация NO, CO и H₂S регулируется, так что токсичных молекул образуется очень мало. Увеличение базового уровня «активных форм» можно рассматривать как сигнал неблагополучия, нарушения в метаболических путях.

Рассмотрим подробнее молекулу NO. У нее находится один неспаренный электрон на внешней орбитали. Благодаря этому электрону молекула оксида азота легко реагирует с другими биомолекулами, т.е молекула оксида азота является радикальной частицей, время жизни которой крайне мало. В неизменном виде оксид азота не способен преодолевать большие расстояния. Можно

активировать фермент NO-синтазу и локально инициировать синтез NO. Однако не все клетки содержат постоянно действующие ферменты NO-синтазы. Большинство клеток имеют ген этого фермента, поэтому для того, чтобы получить какое-то количество NO, необходимо сначала активировать ген, синтезировать белок (NO-синтазу), который затем должен превратить аминокислоту L-аргинин в цитруллин с выделением NO. Поскольку такой способ получения NO требует времени, в организме предусмотрены системы быстрого реагирования, позволяющие получить NO из хранилищ (депо) или от доноров.

Основной формой хранения NO в организме являются динитрозильные комплексы железа. Включение NO в состав комплексов не только стабилизирует молекулу, предотвращая образование активных форм азота, но и делает возможным ее транспорт от места образования к мишени. Для того, чтобы узнать происхождение ДНКЖ, строение и свойства, обратимся к истории их открытия.

В 1963 г. аспиранты МГУ А.Ф.Ванин и Р.М.Налбандян проводили исследование свободнорадикальных центров в пекарских дрожжах. В ходе этих экспериментов они обнаружили сигнал ЭПР с g-фактором 2.03, который не соответствовал свободным радикалам. Тем не менее, исследователи обратили внимание на этот сигнал. В дальнейшем оказалось, что наблюдаемый пик связан с ранее неизвестным парамагнитным центром.

С этого времени началось изучение природы ответственных за этот сигнал парамагнитных частиц, которыми могли оказаться железосерные комплексы. В то же самое время появились публикации английских и американских исследователей, в которых также сообщалось о сигнале 2.03. Однако никто тогда не предполагал, что в состав обнаруженных парамагнитных частиц входит молекула оксида азота. В 60-х годах прошлого столетия о биологических свойствах NO не было известно. Предполагалось, что зарегистрированные сигналы с g-фактором 2.03 обусловлены радикальными частицами серы, входящей в состав железосерных кластеров белков.

Несколько позднее группа исследователей в нашей стране в ходе экспериментов на мышах обнаружили в их печени сигнал ЭПР с g-фактором 2.03 после введения животным нитрита натрия. Обнаруженный факт помог А.Ф.Ванину предположить, что зафиксированный «сигнал 2.03» обусловлен нитрозильными комплексами железосерных белков. Нитрозильные лиганды NO в эти комплексы могли поступать из нитрита натрия при его восстановлении метаболическими системами. Оказалось, что нитрозильные комплексы

негемного железа с тиолсодержащими лигандами уже синтезировали и описали американские химики. Стало понятно, что за «сигнал 2.03» ответственны парамагнитные центры, представляющие собой ДНКЖ с двумя тиолсодержащими лигандами $[(RS)_2Fe(NO)_2]$ (см.рис.13).

Эти предположения были подтверждены в экспериментах на дрожжевых клетках, обработанных оксидом азота. Окончательный вывод о природе «сигнала 2.03» был сделан после того, как стало известно, что в клетках и тканях животных имеются специальные ферменты для образования NO. Этот собственный оксид азота может включаться в ДНКЖ. Образование в живых системах ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами было доказано многими исследователями. ДНКЖ обнаружили в клетках и тканях животных, в растениях и бактериях. Установлено, что ДНКЖ оказывают на биологические объекты действие, подобное молекуле NO. Подобные комплексы выступают в биологических системах в качестве основной «рабочей» формы оксида азота. Динитрозильный комплекс железа находится в динамическом равновесии со всеми компонентами:



В результате этого ДНКЖ практически невозможно извлечь из биологического объекта в виде индивидуального вещества.

ДНКЖ существуют в двух формах: моноядерной, которая переходит в димерную биядерную форму. Парамагнитными свойствами обладает только моноядерная форма, а биядерная невидима для ЭПР.

3.1.2. Механизм действия динитрозильных комплексов железа

В качестве лигандов в подобных комплексах могут выступать различные природные вещества: глутатион, цистеин, гистидин, липоевая кислота, карнозин, эрготионеин. В этом случае образуются низкомолекулярные ДНКЖ. Если лигандами являются остатки аминокислот (чаще цистеина), входящие в состав белка, то образуются высокомолекулярные комплексы (белковые ДНКЖ). Природа лиганда влияет на стабильность комплексов, которая уменьшается в ряду: белковые > глутатионовые > цистеиновые.

Мононитрозильные комплексы железа (МНКЖ) крайне нестабильны. Одни из них переходят в другие. Например, фосфатные переходят в глутатионовые, которые в свою очередь переходят в более стабильные белковые. При такой трансформации переносится уже не

молекула NO, а фрагмент Fe(NO)₂. Такой механизм переноса предотвращает утечку NO. Это минимизирует возможность образования токсичных форм соединений азота.

Молекулярный механизм действия оксида азота связан с образованием комплексного соединения за счет реализации координационной связи между атомом железа гемовой группы и молекулы NO. Образование нитрозильных комплексов железа (гем-Fe) вызывает изменение структуры связанного с гемом белка. В результате изменяется функция белка. В зависимости от условий наблюдается его активация или инактивация. Подобные изменения происходят и в случае присоединения молекулы кислорода к гему. Оксигемоглобин и дезоксигемоглобин различаются по своей структуре.

Другой молекулярной мишенью действия молекулы NO являются железосерные центры в белках. ДНКЖ разрушают [2Fe – 2S] кластеры. Оксид азота также может воздействовать на белки, нитрозилируя по атому серы входящие в их состав тиольные группы (R-SNO). С участием фрагментов гем-FeNO, R-[Fe(NO)₂] и R-SNO происходит внутри- и межмолекулярный перенос молекулы NO. Такой способ передачи молекулы NO «из рук в руки» позволяет доставить оксид азота точно на мишень, т.е. нитрозильные комплексы железа выполняют роль средств адресной доставки биомолекул. Подобный механизм препятствует появлению оксида азота в свободной форме, в которой он быстро вступает в реакцию с супероксидом с образованием токсичного пероксинитрита.

Включение тиольных групп белков в состав биядерных ДНКЖ препятствует их участию в биохимических реакциях. Формирование биядерных ДНКЖ можно рассматривать как механизм регулирования рациионной способности белков в зависимости от условий среды.

3.1.3. Гипотензивная активность нитрозильных комплексов железа

В отличие от других дноров оксида азота, образующихся в организме, S-нитрозоглутатионов и нитритов, ДНКЖ оказывают длительное гипотензивное действие в концентрациях значительно более низких по сравнению с уже известными препаратами.

ДНКЖ обладают рядом свойств, выгодно отличающих их от нитроглицерина:

1. ДНКЖ, в состав которого входит глутатион, является природным соединением, образующемся в клетках и тканях

организма, поэтому к нему не вырабатывается привыкание, что является серьезной проблемой в фармакологии.

2. ДНКЖ напрямую высвобождает оксид азота на белки мишени, в то время как нитроглицерин сначала необходимо восстановить.

3. Терапевтическое действие ДНКЖ достигается дозами в 10-100 раз более низкими, чем у нитроглицерина.

4. ДНКЖ препятствуют выходу свободного NO в кровотоки и появлению токсичных молекул.

5. ДНКЖ действуют в организме дольше, чем нитроглицерин.

Всеми этими свойствами обладает разработанный препарат оксаком, активным веществом которого является ДНКЖ с глутатионом, стабилизированный декстраном. К достоинствам этого препарата является простота его получения. Нитроглицерин тоже достаточно легко синтезировать, но он неустойчив и может взрываться от слабых ударов и нагревания.

ДНКЖ с тиоловыми лигандами растворяются в воде и поэтому плохо преодолевают липидные мембраны. Для устранения этого недостатка следует использовать ДНКЖ с липоевой кислотой. Были синтезированы и другие ДНКЖ более широкого спектра терапевтического действия $[(RS)_2Fe_2(NO)_4]$. В отличие от природных ДНКЖ у синтетических влияние оказывает и лиганд R. Например, лиганд 2-аминотиофенол ингибирует синтез ДНК и рост некоторых линий раковых клеток (рис.14). Они также могут убивать патогенные микроорганизмы и заживлять раны.

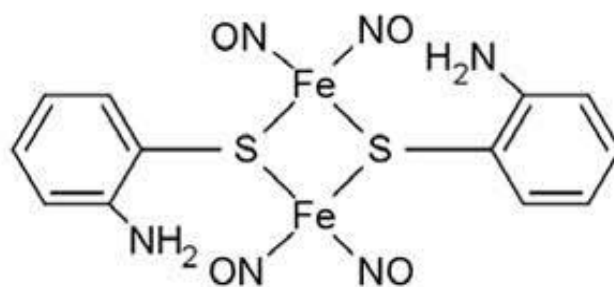


Рис.14. Биядерный нитрозильный комплекс железа с 2-аминотиофенолом

3.1.4. Антиоксидантное действие нитрозильных комплексов железа

ДНКЖ с тиольными лигандами являются уникальной группой соединений, способных быть донорами NO и в то же время способных реагировать с широким спектром активных форм кислорода, азота и углерода. Изучение ДНКЖ в искусственных системах и в культуре клеток показало, что комплексы могут оказывать антиоксидантное действие. Было установлено, что в их присутствии снижается концентрация активных форм различной природы. На первый взгляд это удивительно, поскольку в состав подобных комплексов входит железо, достаточно легко высвобождающиеся из них. Ионы железа(II) способны запускать реакцию Фентона:



Образующийся гидроксильный радикал является активной формой кислорода. Однако эксперименты показали, что включение железа в комплексы ДНКЖ препятствует его участию в реакции Фентона.

В случае белковых ДНКЖ оксид азота реагирует с супероксидом намного медленнее, чем свободные молекулы NO (константы скорости реакции различаются почти на три порядка). Глутатионовые ДНКЖ препятствуют образованию оксоферрильной формы миоглобина, перехватывают свободные радикалы и предотвращают окислительную модификацию гемоглобина.

ДНКЖ с тиоловыми лигандами также подавляют развитие злокачественных опухолей, не причиняя вреда другим клеткам. Избирательность связана с тем, что в активно делящихся раковых клетках комплексы разрушаются достаточно быстро. При этом высвобождается большое количество оксида азота. Необходимо отметить, что клетки убивает не сам оксид азота, а образующийся из него пероксинитрит, который окисляет и нитрует белки клеток. В первую очередь под удар попадают белки дыхательной цепи митохондрий (железосерные и цитохром *c*) и белки, регулирующие работу генов.

3.1.5. Взаимодействие оксида азота с гемоглобином

Считают, что первичной функцией гемоглобинов могло быть взаимодействие не с кислородом, а с оксидом азота(II). Существуют гемоглобины, для которых она является основной (нейроглобины,

цитоглобины, бактериальные флавогемоглобины). Оксид азота может нитрозировать железогемовые группы, включаться в динитрозильный комплекс, связанный с β -субъединицей и образовывать нитрозотиол гемоглобина. Однако не все гемоглобины содержат SH-содержащие аминокислоты, например, их нет у растительного симбиотического гемоглобина – леоглобина. Но леоглобин тем не менее образует нитрозильные комплексы.

Благодаря железу NO появляется в организме человека, существует какое-то время и выполняет сигнальную функцию. Это происходит так. В получении NO из аргинина участвует железопорфирин (гем) фермента NO-синтазы. Оксид азота также может синтезироваться в реакции восстановления нитритов, которая катализируется гемоглобином, т.е. в этой реакции тоже участвует гем (рис.15). Оксид азота с железом гема фермента гуанилатциклазы. В результате фермент переходит в активное состояние и начинает превращать гуанидинмонофосфат (ГМФ) в циклическую форму (цГМФ), которая регулирует многие процессы внутри клетки.

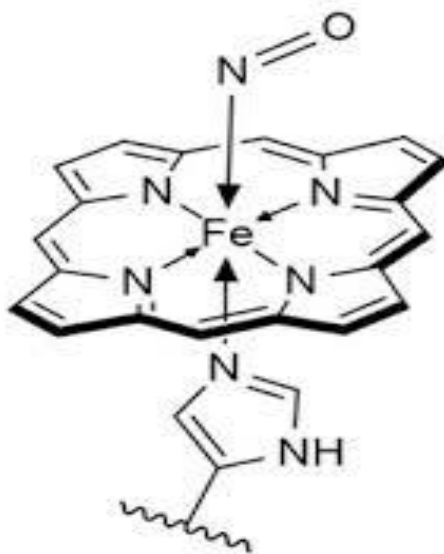


Рис.15. Комплекс гемоглобина с оксидом азота

В мышечных клетках цГМФ запускает каскад реакций, приводящих к их расслаблению. По такому сценарию происходит расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, как следствие, снижение артериального давления.

Вернемся к наиболее детально изученному способу связывания NO с гемоглобином, который приводит к образованию нитрозотиилов (Hb-SNO). Подобные соединения играют значительную роль в

метаболизме оксида азота. Исследования показали, что если Hb-SNO переходит из окси- в дезоксиформу, то выделяется кислород, разрывается связь S-NO и освобождается NO. Изменение конформации гемоглобина сопровождается переносом части пула NO от SH-группы цистеина к гему или выделением его в свободном виде. Комплекс, в котором NO непосредственно связан с гемом, а не с белком, очень устойчив, и в физиологических условиях NO не может из него высвободиться. В этом случае гемоглобин выступает в роли «утилизатора» оксида азота, тогда как нитрозилтиол гемоглобина рассматривается как форма стабилизации и в то же время донор NO. Доля образующихся HbNO и Hb-SNO зависит от физиологического насыщения гемоглобина кислородом.

Оксид азота связывается не только со свободным железом или железом гема, но и с железом, которое входит в состав неорганических фрагментов в белках – железосерных кластеров (рис.16).

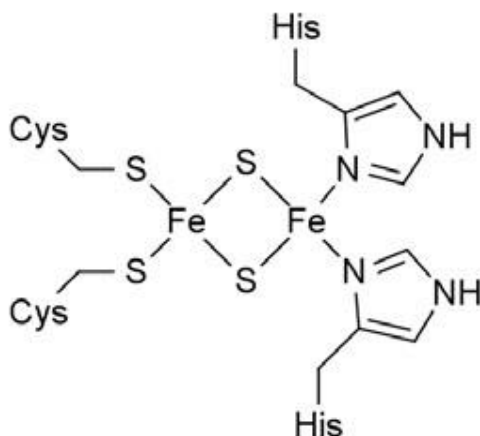


Рис.16. Строение одного из железосерных кластеров (Cys–цистеин, His–гистидин)

3.2. Комплексы металлов с катехоламинами и гликозидами

Известно, что для лечения сердечной недостаточности, гипертонической болезни, инфаркта миокарда в клинической практике широко используются сердечные гликозиды и препараты антиадреноргического действия (адреномиметики, адреноблокаторы). Однако их взаимодействие с ионами металлов (кальцием, магнием, калием, натрием, железом, медью, цинком и др.), играющими большую роль в сокращении и расслаблении миофибрилл, изучено в меньшей

степени. Комплексообразование, как это было уже неоднократно показано, в значительной степени влияет на механизм действия лекарственных препаратов. Поэтому знание физико-химических характеристик процессов комплексообразования с участием сердечных препаратов необходимо для расшифровки механизма их действия.

3.2.1. Комплексообразующие свойства катехоламинов

В середине прошлого века появились первые работы, в которых было рассмотрено влияние ионов меди(II) на окисление адреналина. С этого времени появилось сравнительно немного публикаций, посвященных изучению комплексообразования ионов металлов с катехоламинами, что объясняется склонностью этих соединений к окислению в физиологических условиях. В литературе приводятся только сведения о количественных характеристиках процессов комплексообразования в среде аргона.

Катехоламины диссоциируют в водном растворе с отщеплением не более двух протонов, поэтому их рассматривают как потенциально бидентатные лиганды (рис.17).

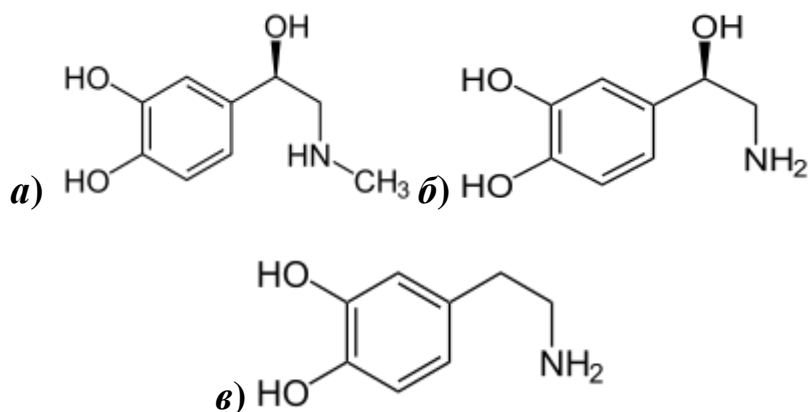


Рис.17. Катехоламины: адреналин (а), норадреналин (б), дофамин (в)

Показано, что физиологически активные ионы с постоянной валентностью кальция и магния ускоряют автоокисление адреналина, норадреналина и дофамина в щелочной среде, происходящее по

хиноидному механизму и сопровождающееся генерацией активных форм кислорода. Более эффективны ионы кальция.

В организме хиноидное окисление катехоламинов относят к аномальному метаболизму, с которым связывают его нейро- и кардиотоксичность. Причина токсичности обусловлена не только накоплением токсичных аминохенов, но и образующимся в этом процессе избыточным количеством активных форм кислорода. Подобные радикальные частицы важны при выполнении нормальных физиологических функций как вторичные мессенджеры во внутриклеточной сигнализации. Однако избыточное их накопление, нарушение баланса между образованием и их утилизацией приводит к развитию патологических процессов.

Механизм действия ионов металлов с переменной валентностью (Fe, Mn, Co, Cu, Mo и др.) известен: они участвуют в различных окислительно-восстановительных реакциях, являясь непосредственными участниками каталитических процессов. Объяснено их действие и в свободнорадикальных реакциях. Существует целый научный раздел «Биометаллорганическая химия», посвященный этому направлению исследований.

Ионы кальция активируют процесс автоокисления катехоламинов за счет дополнительного депротонирования при образовании комплексов с ионами кальция, что ускоряет перенос электронов на кислород, а также за счет образования комплексов кальция с семихиноном, промежуточным продуктом автоокисления катехоламинов, продолжая, таким образом, процесс окисления. Причина этого явления заключается в образовании комплекса с кальцием, которое приводит к изменению кислотно-основных свойств с ускорением переноса электрона на атом кислорода и ростом концентрации *o*-семихиноната кальция в реакции окисления.

На обмен катехоламинов и их метаболизм большое влияние оказывают сердечные гликозиды. Так, строфантин, нормализуя содержание катехоламинов, способствуют высвобождению их из лабильной функционально значимой фракции «депо» медиатора. Кроме того, катехоламины оказывают большое влияние на инотропный эффект гликозидов, проявляющийся лишь в присутствии ионов щелочноземельных металлов. Поэтому наряду с комплексами катехоламинов координационные соединения с участием гликозидов играют важную роль в качестве препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

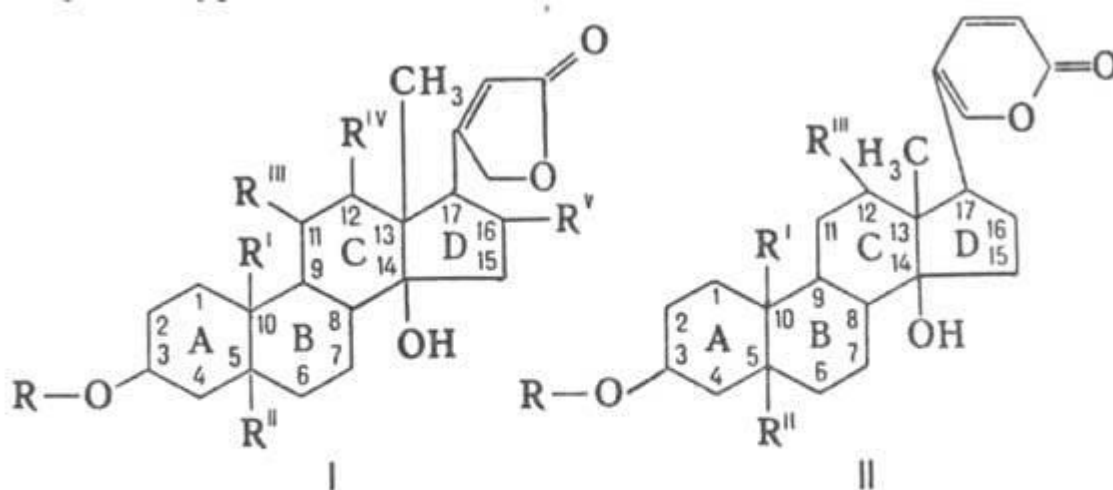
3.2.2. Сердечные гликозиды и их координационные соединения

В медицинской практике успешно применяются лекарственные вещества природного происхождения, принадлежащие к классу гликозидов. К гликозидам относятся органические соединения, состоящие из углеводной (моно- или олигосахариды) и агликоновой частей (радикал органического соединения, не являющийся сахаром), связанных через атом кислорода, серы или азота. Наиболее распространены в природе О-гликозиды, в том числе лекарственные. Например, стероидные гликозиды являются эффективными средствами терапии сердечной недостаточности. Действие сердечных гликозидов обычно связывают с участием в процессах возбуждения и сокращения миокардиальной клетки ионов кальция. Считают, что инотропные свойства этих веществ обусловлены изменением проницаемости мембран для ионов натрия, калия и кальция под действием гликозидов.

Изменение проницаемости мембран возможно благодаря взаимодействию гликозидов с транспортной АТФ-азой мембраны. Это приводит к торможению функционирования калий-натриевого насоса. В результате возрастает концентрация ионизированного кальция и, как следствие, происходит увеличение АТФ-азной активности миозина и сократительного механизма в целом. Фармакологическое действие сердечных гликозидов определяется также участием комплексов гликозидов с ионами кальция и магния в процессах возбуждения и расслабления сердечной мышцы.

Для определения потенциальных возможностей сердечных гликозидов как лигандов, способных образовывать координационные соединения с ионами щелочноземельных элементов, необходимо рассмотреть их строение. Агликоны сердечных гликозидов являются производные 1,2-циклопентанофенантрена (рис.18).

По характеру боковой цепи при атоме углерода в положении 17 в агликонах сердечные гликозиды подразделяют на две группы - карденолиды, имеющие при C₁₇ ненасыщенное пятичленное лактонное кольцо, и буфаденолиды, содержащие в положении C₁₇ ненасыщенное шестичленное лактонное кольцо со второй двойной связью (R – сахар, R₁, R₂, R₃, R₄ – H или OH, X – CH₃ или кислородсодержащая группа).



R—гликозидная цепь; R^I—CH₃ или кислородсодержащая группа;
R^{II}, R^{III}, R^{IV} и R^V—H или OH.

Рис.18. Производные 1,2-циклопентанофенантрена

В сердечных гликозидах кольца А – В и С – D находятся в *цис*-, а кольца В – С - в *транс*-положениях. Углеводная часть сердечных гликозидов, представляющая собой остаток моно-, ди-, три- или тетрасахарида, присоединена к кислороду агликона в *положении 3*. Различные сердечные гликозиды могут иметь один и тот же агликон, отличаясь друг от друга углеводным остатком, и наоборот. Носителем кардиотонической активности сердечных гликозидов служит агликон, в частности ненасыщенное лактонное кольцо в агликоне.

Хорошо известно, что составные части сердечных гликозидов (элементы углеводов, стероиды) образуют координационные соединения с ионами кальция, магния и редкоземельных металлов. Сравнительно недавно в литературе появились количественные данные о комплексообразовании магния, кальция и диспрозия с сердечными гликозидами, в частности с *к*-строфантином (рис.19).

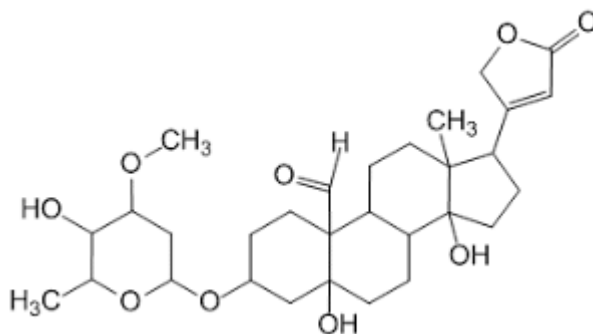


Рис.19. *к*-Строфантин

Проведенные исследования показали, что при титровании *κ*-строфантина кислотой или щелочью отсутствует кислотная диссоциация гликозида и что в процессе реакции комплексообразования *κ*-строфантина (strf) с кальцием ионы водорода не выделяются:



Поскольку процесс комплексообразования *κ*-строфантина протекает во времени, следует предположить, что образованию устойчивого комплекса предшествуют конформационные превращения гликозида. Предполагают, что гликозид является полидентатным лигандом. Поэтому в процессе комплексообразования происходит последовательное замыкание связей его донорных кислородных атомов с ионами металлов. Комплексные соединения с ионами щелочноземельных металлов участвуют в элементарном акте мышечного сокращения. Координированные ионами металлов сердечные гликозиды выполняют роль активатора АТФ-азного действия миозина.

Контрольные вопросы

1. Какое комплексное соединение первоначально использовали для понижения давления?
2. Кто и когда установил состав динитрозильных комплексов железа? Какие группы координует железо в них?
3. Когда и кем были обнаружены биологические свойства оксида азота? В чем они проявляются?
4. Какие продукты образуются при диссоциации динитрозильных комплексов железа?
5. Какое комплексное соединение является действующим началом лекарственного препарата оксаком?
6. Какое строение имеют биядерные нитрозильные комплексы железа?
7. В каком случае снижается степень окисления белков? Какие это белки?
8. В каких формах существуют динитрозильные комплексы железа? Какая форма обладает парамагнитными свойствами?
9. Каков механизм действия динитрозильных комплексов железа?

10. В чем преимущество лекарственных препаратов на основе динитрозильных комплексов железа по сравнению с нитроглицерином?

11. В чем заключается различие природных и синтетических ДНКЖ?

12. Каким образом оксид азота взаимодействует с гемоглобином?

13. Каково строение железосерных кластерных соединений?

14. Каким образом ионы кальция влияют на окисление катехоламинов?

15. Какие ионы металлов преимущественно реагируют с сердечными гликозидами?

16. Какую роль выполняют координированные ионами металлов сердечные гликозиды?

17. Каковы особенности антиоксидантного действия нитрозильных комплексов железа?

4. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ЗОЛОТА, СЕРЕБРА И ВИСМУТА

4.1. Противоревматические препараты комплексов золота(I)

Для лечения ревматоидного артрита в клинической практике используются препараты на основе комплексных соединений Au(I). Лечение с применением золотосодержащих веществ (хризотерапия) берет свое начало с древних времен. В Китае еще за 2.5 тысячи лет до н.э. использовали соединения золота для оказания медицинской помощи. Современная история создания и исследования фармакологических свойств лекарственных средств, содержащих золото, насчитывает примерно 100 лет. Несмотря на это механизмы их действия до конца не выяснены. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать, что применение золотосодержащих лекарственных средств при лечении ревматоидного артрита достаточно эффективным.

Целенаправленное использование комплексов золота в медицине относится к началу XX века, когда немецкий микробиолог Роберт Кох обнаружил, что дицианоаурат(I) калия способен убивать бактерии, вызывающие туберкулез. Комплексное соединение $K[Au(CN)_2]$ содержит линейные фрагменты двухкоординированного золота, связанного с атомами углерода цианид-ионов $[NC-Au-CN]^-$. Ион золота(I) по концепции ЖМКО является «мягкой» кислотой, поэтому

более стабильные соединения образует с «мягкими» основаниями, к которым относятся фосфо- и серосодержащие лиганды. Акваион $[\text{Au}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ практически не существует. Золото(I) стабилизируется π -акцепторными лигандами. В биохимических системах наиболее предпочтительными лигандами для Au(I) является атом серы тиолов, например, цистеина в белках.



Роберт Кох

В отличие от меди, которая также находится в 11 группе Периодической системы химических элементов Д.И.Менделеева, золото в степени окисления +2, очень нестабильно. Плоско-квадратные комплексы золота(III) легко получают, но и легко восстанавливаются в биологических средах.

В начале 30-х гг. при лечении ревматоидного артрита (как тогда считали связанного с туберкулезом) с помощью золота вместо $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ стали использовать менее токсичные тиолатные комплексы золота(I). Высокоустойчивые комплексные соединения золота(I) с тиолсодержащими лигандами находят широкое применение. Например, они используются в терапии ревматоидного артрита. Полимерные тиолатные комплексы золота(I), особенно с глутатионом, применяют также для функционализации наночастиц золота, получения слоистых структур и люминесцентных материалов.

Большинство подобных препаратов, вводимых в виде инъекций, представляют собой водорастворимые комплексы золота. Это аурутиопрол (кризанол), аурутиомалат (миокризин), ауранофин (рис.20). Из биологически активных тиолсодержащих соединений наиболее изучен комплекс с тиомалатом (ТМ) $[\text{Au}_n(\text{ТМ})_n]^{-2n}$, являющийся циклическим тетрамером ($n = 4$). Более практически важными являются комплексы золота(I) с глутатионом. Тиомалат

отсутствует в организме и поэтому в физиологических условиях будет немедленно замещена другие тиолаты, а глутатион является одним из основных компонентов цитоплазмы.

В координации глутатиона с Au(I) участвует только тиольная группа, остальные (-NH₂ и две -CO₂⁻) остаются свободными и могут присоединять H⁺. Карбоксильная группа протонируется только в кислой области. В нейтральной среде у свободного глутатиона протонируются амино- и тиольная группы.

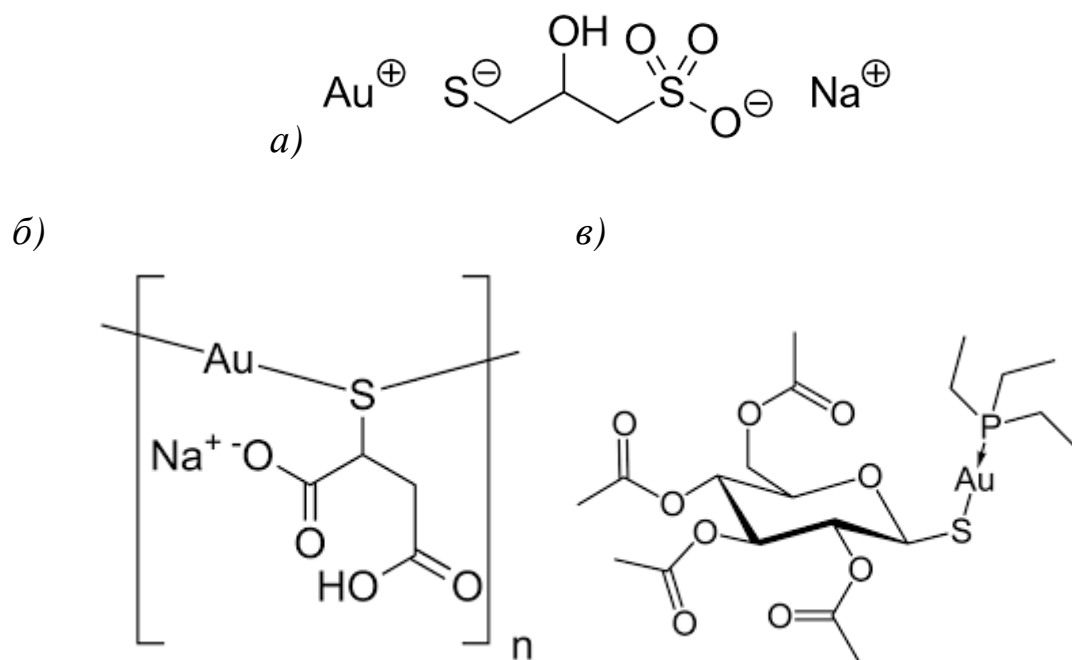


Рис.20. Противовоспалительные препараты: ауротиопрол(а), ауротиомалат(б), ауранофин(в)

Состав противовоспалительных тиолатных комплексов золота(I) описывается соотношением комплексообразователя к лиганду примерно 1:1, но их структура в растворе сложнее. Поскольку Au(I) характеризуется координационным числом два, могут образовываться цепочечные структуры, мостиками в которых являются атомы серы тиолатов: -S-Au-S-Au-S-Au- (ауротиомалат). Эти структуры представляют собой спирали, имеющие близкое к тетрагональному сечение. Для тиомалата есть данные о структуре и мономерного комплекса [(NH₄)₅Au(TM)₂]. Несмотря на совершенно разный характер связи Au – S в полимере и в мономере (мостиковый атом серы или

обычная монодентатная координация), различие длин связей очень невелико и не превышает 0.003 нм.

Показательным примером являются многочисленные исследования структуры тиомалатного комплекса. В состав комплекса не входят другие лиганды, кроме TM^{3-} , соотношение $C_{\text{TM}}/C_{\text{Au}} \sim 1$. Комплекс $\text{Na}_{2n}(\text{AuTM})_n$ хорошо растворяется в воде и не проявляет себя в реакциях замещения лигандов. Из этих фактов следует, что в растворе он образует полимерный циклический анион $(-\text{AuTM}-)_n^{-2n}$, поскольку Au(I) не образует прочных комплексов с OH^- или H_2O .

Препарат ауранофин является мономером Au(I) с линейной координацией двух лигандов. Это комплексное соединение является первым примером использования триалкилфосфина в лекарственных средствах. Необходимо в то же время отметить, что триалкилфосфин характеризуется высокой реакционной способностью и токсичностью.

В комплексах золота(I) достаточно легко протекают реакции замещения тиольных лигандов, что имеет важное значение для процессов *in vivo*. Замещение фосфиновых лигандов сопровождается их окислением: $\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ до $\text{OP}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$. В крови большая часть золота переносится с участием тиольной группой цистеина альбумина.

В крови концентрация золота после введения в организм препарата увеличивается до 40 мкмоль/л. Период полувыведения золота достигает 30 суток. Однако золото сохраняется в организме в течение нескольких лет. Золото концентрируется в основном в лизосомах, которые содержат деструктивные ферменты. Ингибирование этих ферментов, разрушающих соединительную ткань, может быть причиной противодартритной активности препаратов золота.

Токсичные побочные эффекты противодартритных препаратов связывают с образованием соединений золота(III). Основная часть золота *in vivo* присутствует в виде комплексов золота(I). Однако сильные окислители, которые по разным причинам могут присутствовать в организме, способствуют окислению золота(I) до золота(III). Подобные превращения происходят в участках воспалительного процесса. В результате лейкоциты крови пациентов, лечение которых проводится с помощью золотосодержащих препаратов, становятся чувствительными к золоту(III).

4.2. Антибактериальные препараты комплексов серебра(I)

Соединения серебра использовались на протяжении веков в качестве лекарственных средств при лечении различных заболеваний

благодаря своим антимикробным свойствам. В последнее время разрабатываются терапевтические препараты на основе комплексов серебра(I), лигандами в которых являются в основном азотсодержащие соединения. Среди них прежде всего следует отметить сульфадиазин серебра (эбермин), который представляет собой полимерную структуру, состоящую из комплексов серебра (рис.21).

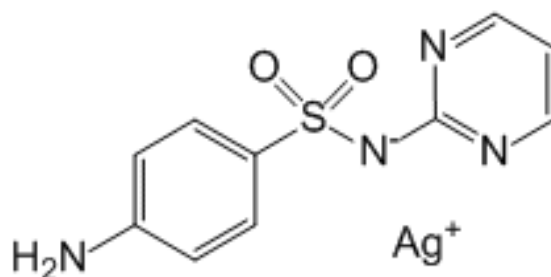


Рис.21. Сульфадиазин серебра(I)

Этот препарат обладает противомикробным и ранозаживляющим действием (медленно высвобождает ионы серебра(I) в ране). Поэтому он используется в качестве стимулятора регенерации для местной терапии ожоговых и других повреждений кожи.

Антимикробная эффективность препаратов серебра подтверждена многими исследователями. Комплексное соединение серебра(I) с метронидазолом является альтернативой стандартной терапии и рассматривается как антибиотик нового поколения. Большинство препаратов серебра используются в клинической практике для местного применения. Полученные результаты в доклинических экспериментах указывают на перспективность системного введения препаратов серебра(I) в качестве альтернативной или дополнительной терапии при инфекционных заболеваниях глаз. Новые формы лекарственных препаратов на основе комплексов серебра могут найти применение при лечении различных офтальмологических паталогий. Одной из наиболее важных особенностей комплексных соединений серебра(I) является его способность снижать резистентность бактерий.

Сравнительно недавно стало известно о фармакологических свойствах комплексных соединений серебра(I) с камфорой, которые сочетают антимикробную активность в отношении бактерий и грибов с цитотоксичностью. Эта особенность весьма актуальна, поскольку патогенные бактерии и грибы обычно развиваются во время

противохимиотерапии из-за иммуносупрессивного действия противораковых препаратов.

4.3. Противоязвенные препараты, содержащие комплексные соединения висмута

Интерес фармакологов к соединениям висмута возник в связи с выявленной у них противоязвенной активностью. В первую очередь активностью к бактериям, которые препятствуют лечению язвенной болезни. Для использования в медицине представляют интерес соединения висмута(III), поскольку соединения висмута(V) являются сильными окислителями. Координационное число висмута(III) изменяется от 3 до 10, причем образуются комплексы разной геометрии.

Наиболее распространенными соединениями висмута для лечения желудочных патологий являются основной салицилат висмута (ОСВ, пенто-бисмол), коллоидный основной цитрат висмута (ОЦВ, де-нол) и ранитидина висмута цитрат (РВЦ, пилорид). Химическая природа висмута в этих препаратах до конца не выяснена.

РВЦ представляет собой лекарственное средство, обладающее антисекреторным и бактерицидным действием (рис.22).

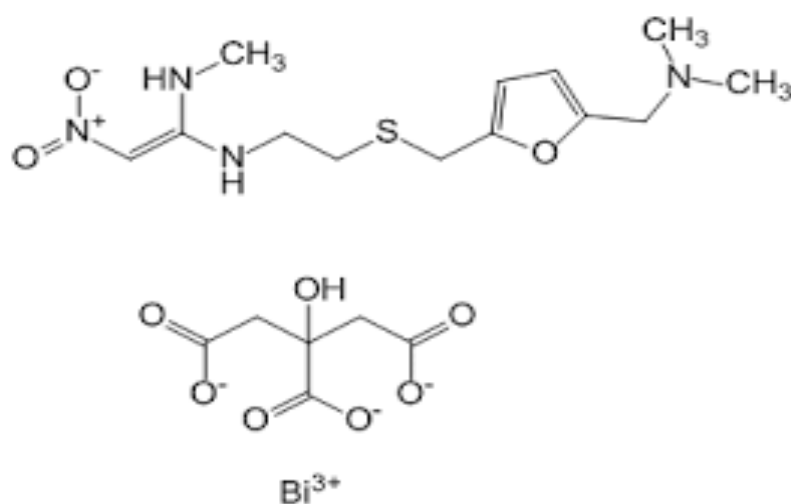


Рис.22. Ранитидина висмута цитрат

Это противоязвенное средство, действие которого обусловлено двумя активными составляющими. Ранитидин подавляет стимулированную дневную и ночную секрецию желудочного сока,

уменьшая тем самым как объем его секреции, так и концентрацию соляной кислоты и пепсина в секрете. Висмута цитрат *in vitro* оказывает бактерицидное действие на *Helicobacter pylori* и защищает слизистую оболочку желудка.

Комплексные соединения висмута(III) с лимонной кислотой имеют сложную структуру, включающую димерный фрагмент $[(\text{cit})\text{Bi}(\text{cit})]^{2-}$ (cit – цитрат-ион). Терминальный карбоксилат-анион в этой структуре связан с атомом висмута. Предполагают, что димеры цитрата висмута создают цепочечные структуры в результате образования мостиков и водородных связей. Подобные полимеры оседают на участках желудка, пораженных язвами.

Висмут(III) по концепции ЖМКО является пограничной кислотой Пирсона. Поэтому он образует не только прочные связи с жесткими атомами кислорода, но и способен взаимодействовать с мягкими серосодержащими лигандами. Так цитрат висмута(III) реагирует с тиолами, например, с глутатионом (GSH). При этом образуется относительно устойчивый комплекс $\text{Bi}(\text{SG})_3$ ($\lg K = 29.6$), который ингибирует фермент уреазу. В этом проявляется его антибактериальная роль.

Обнаружено также, что РВЦ может оказаться эффективным средством против коронавируса SARS-CoV-2 поскольку, обладая низкой цитотоксичностью, способен защищать клетки от этого вируса в несколько раз эффективнее по сравнению с ремдесивиром. Это связано с тем, что РВЦ подавляет активность необходимой для репликации вируса хеликазы Nsp13 SARS-CoV-2 за счет необратимого вытеснения ионов цинка из фермента ионами висмута(III).

Считают, что соединения висмута(III) индуцируют синтез металлотионеинов, поэтому эффективным будет их использование для снижения токсичности онкопрепаратов платины. В то же время висмут(III) оказывает влияние на биохимию железа(III). Константы связывания висмута(III) с O- и N-донорными лигандами близки к значениям аналогичных констант для железа(III). Например, висмут(III) связывается с белком сыворотки крови трансферрином, который транспортирует железа(III).

Контрольные вопросы

1. Какие комплексные соединения золота и кем были первоначально предложены в качестве лекарственных средств?
2. С какими лигандами серебро(I) и золото(I) образуют устойчивые комплексные соединения?

3. Какие противоартритные комплексные соединения известны в настоящее время?
4. С участием каких функциональных групп осуществляется перенос золота в крови?
5. Какие процессы влияют на токсичность золотосодержащих препаратов?
6. Почему для разработки терапевтических средств используют комплексы висмута(III), а не висмута(V)?
7. Какими фармакологическими свойствами обладают комплексы серебра(I)?
8. К какой группе по классификации ЖМКО Пирсона относится висмут(III)?

5. КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

В магнитно-резонансной томографии (МРТ) изображение, получаемое на томограммах, строится на основе магнитных характеристик тканей, главные из которых – протонная плотность и релаксационные времена T_1 (время спин-решеточной или продольной релаксации) и T_2 (время спин-спиновой (поперечной) релаксации). Время T_1 связано с возвратом индуцированной намагниченности вдоль оси z приложенного магнитного поля, тогда как время T_2 связано с полушириной сигнала в спектре ЯМР (затухание намагниченности в плоскости x, y). При введении вещества, которое вызывает локальное возмущение магнитного поля, наблюдается уменьшение T_1 и T_2 в области введения, что приводит к контрастированию изображения.

Первый контрастирующий агент, комплекс гадолиния магневист $[\text{Gd(III)(DTPA)(H}_2\text{O)}]^{2-}$ (DTPA–диэтилентриаминпентаацетат), используется в медицинской практике с 1988 года (рис. 23). Свойства контрастных веществ затем были обнаружены и у других высокоспиновых парамагнитных комплексов Mn(II) , Fe(III) , Cr(III) . Практическое значение для проведения МРТ с контрастом имеют только комплексы гадолиния, поскольку остальные были малорастворимы и оказались токсичными.

Эффективность контрастного вещества определяется его способностью к релаксации. Скорость обмена координированной парамагнитным ионом металла и свободной водой должна быть достаточно большой, чтобы произошло увеличение ее релаксации. Возможно изменять время нахождения молекулы воды во внутренней

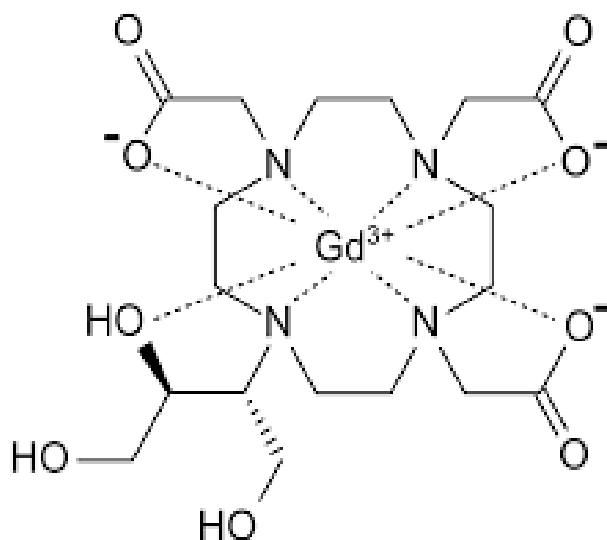


Рис.23. Магневист

координационной сфере гадолиния от наносекунд до миллисекунд путем варьирования других лигандов. Например, введение хелатирующего лиганда ДТРА примерно на два порядка уменьшает скорость обмена молекул воды. Основное ограничение для использования комплексов хрома(III) заключается в медленном обмене координированных молекул воды.

Шесть комплексов гадолиния одобрены для клинического использования в качестве контрастных веществ для МРТ (*приложение 5*). Все они являются внеклеточными агентами, присутствующими в плазме крови и межтканевом пространстве. Липофильный комплекс $[Gd(bopta)(H_2O)]^{2-}$ (*приложение 5*) используется в клинической практике для визуализации печени. Проведение МРТ-исследования с контрастирующим веществом обычно состоит из двух этапов. Вначале проводится магнитно-резонансное сканирование соответствующего участка по стандартным требованиям. В результате этого исследования определяется дозировка контрастного вещества.

Кроме комплексных соединений гадолиния, в клинической практике для усиления контраста тканей печени используется октаэдрический комплекс марганца(II) мангафодипир или тесласкан (рис.24). Вещество состоит из двух частей – парамагнитных ионов марганца(II) и хелатообразующего агента фодипир (пиридоксилдифосфат, DPOP). Нормальные ткани печени поглощают марганец в больших количествах по сравнению с ненормальными или имеющими раковые образования. Марганец позволяет сократить время продольной релаксации (T_1), делая нормальные ткани яркими для МРТ. Это позволяет увеличить контрастность пораженных участков и лучше их идентифицировать.

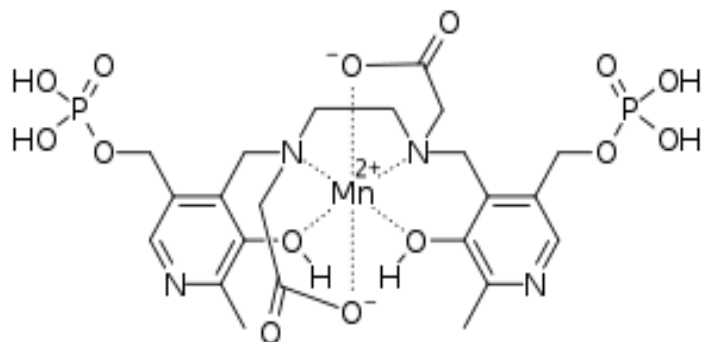


Рис. 24. Тесласкам (мангафодипир)

Контрольные вопросы

1. Какими свойствами должны обладать контрастные реагенты?
2. Какое комплексное соединение было впервые использовано в качестве контрастного вещества?
3. Что препятствует использованию комплексов хрома(III) в магнитно-резонансной томографии?
4. Какие комплексные соединения могут быть использованы для визуализации печени?
5. Какое комплексное соединение марганца(II) может быть использовано в качестве контрастного реагента?

6. РАДИОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

6.1. Радионуклидная диагностика

Радионуклидные методы диагностики занимают особую позицию среди всех визуализирующих методов. Радионуклидная диагностика (РНД) появилась во второй половине XX века. Отличительной особенностью РНД является определение структурно-функционального состояния органов и систем организма с возможностью количественной оценки биологических процессов в норме и при патологии на клеточном уровне. Для этого используется внутривенное введение в организм пациента селективных

радиофармацевтических препаратов (РФП) – соединений, в том числе и координационных, меченных радиоактивными изотопами.

В настоящее время в медицине используется более 100 РФП, каждый из них обладает специфичностью к определенным органам, тканям или процессам. Каждый РФП фактически порождает новый метод исследования. В отличие от контрастных препаратов, используемых при рентгенологических исследованиях, меченые изотопы РФП не вызывают никаких патологических реакций, аллергии и других побочных эффектов. Это связано с минимальным количеством вводимого РФП, а также с его биологической активностью. Все радиоактивные изотопы, применяемые в диагностических исследованиях, являются короткоживущими – они быстро распадаются, сводя лучевую нагрузку на пациента до минимума.

Диагностические РФП вводят пациенту в индикаторных количествах, при этом препараты не имеют фармакологических эффектов и быстро выводятся из организма после исследования параллельно с распадом самого изотопа, что дополнительно сокращает так называемый биологический период полураспада. Вследствие этого лучевая нагрузка на пациента снижается в соответствии с нормами радиационной безопасности.

После введения РФП, его распределение в организме и исследуемом органе визуализируется при детекции излучения от радиоактивной метки. Для этого используется высокочувствительная регистрирующая аппаратура – гамма-камеры, эмиссионные и позитронные томографы.

Среди всех радиоактивных изотопов, в визуализирующих методах РНД используются только те, что испускают γ -излучение, поскольку при его детекции возможен наиболее точный расчет координат излучающего объекта. Это связано с тем, что γ -лучи, в отличие от α - и β -лучей, после эмиссии движутся прямолинейно и менее подвержены отражению, отклонению и поглощению тканями, находящимися на его пути. Пригодные γ -излучающие нуклиды таковы (период полураспада указан в скобках): ^{67}Ga (3.3 сут), ^{201}Tl (3.0 сут), ^{111}In (2.8сут), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6.0 ч). Нуклид $^{99\text{m}}\text{Tc}$ используется в более 85% всех диагностирующих сканирований в больницах, так как он обладает идеальными свойствами.

Эффективная доза облучения пациента при использовании большинства современных диагностических РФП находится в диапазоне 0.5 – 10 мЗв. При этом важно подчеркнуть, что согласно современным нормативным документам при диагностических

исследованиях *in vivo* принцип нормирования индивидуальных доз облучения в отношении пациентов не применяется.

В паспортной документации каждого РФП в обязательном порядке указывается лучевая нагрузка на большинство органов человека, которая обязательно учитывается при назначении исследования. Это гарантирует полную безопасность и отсутствие побочных эффектов от введения рекомендуемых активностей используемого изотопа.

Долгое время стандартом перфузионной сцинтиграфии миокарда был РФП ^{201}Tl -хлорид. Его преимущества по сравнению с соединениями изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обусловлены более физиологичным механизмом накопления. Ион Tl^+ является биологическим аналогом иона K^+ и проникает через клеточную мембрану активным транспортом посредством Na^+/K^+ - АТФ-азы (60%) и пассивного по градиенту электрического потенциала (40%). Соединение ^{201}Tl -хлорид является маркером повреждения клеточных мембран и служит стандартом в оценке жизнеспособности миокарда. Уровень захвата изотопа ^{201}Tl не изменяется при ацидозе и гипоксии, он уменьшается лишь при наличии необратимого повреждения кардиомиоцитов.

В то же время необходимо отметить, что таллий-201 имеет недостатки, которые во многом обусловили массовый переход на использование в качестве РФП комплексных соединений технеция-99m. Один из них – дорогостоящее циклотронное производство изотопа ^{201}Tl . Кроме того, этот изотоп имеет длительный период полураспада (73 часа) и высокий дозовый коэффициент, что приводит к повышенной лучевой нагрузке на пациента (~18 мЗв). Такая нагрузка требует введения небольших активностей (порядка 80 МБк). Это делает невозможным проведение исследований по первому прохождению и затрудняет проведение синхронизированных исследований. Низкая нагрузка излучения ^{201}Tl приводит к высокому поглощению излучения тканями организма, что делает обязательным выполнение коррекций для всех пациентов.

Селективное поглощение наблюдается в случае комплексного соединения ^{67}Ga (III)-цитрата, который используется для клинической диагностики болезни Ходжкина, рака легкого, злокачественной меланомы и лейкемии. В крови галлий-67 быстро поглощается трансферрином и лактоферрином в активированных лейкоцитах. Существуют механизмы поглощения изотопа ^{67}Ga клетками опухоли как с участием трансферрина, так и без него.

Индий-111 также является γ -излучателем, получаемым с помощью циклотрона, и используется для мечения лейкоцитов в виде липофильного комплекса с 8-гидроксихинолином, который замещается внутри клеток, и ^{111}In оказывается захваченным клетками.

6.2. Визуализирующие агенты на основе технеция-99m

Как уже отмечалось, наиболее часто используемым изотопом для создания целого ряда диагностических РФП в ядерной медицине является изотоп ^{99m}Tc . Его получают в виде раствора (элюата) из генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Технеций-99m представляет собой короткоживущий метастабильный изомер ^{99}Tc и является сильным γ -излучателем, его период полураспада составляет 6 часов. РФП на основе технеция-99m используются в таких низких концентрациях ($10^{-6} - 10^{-8}$ моль/л), что их фармакологический эффект практически отсутствует.

Широкое распространение среди РФП технеция-99m объясняют следующим образом. Во-первых, этот изомерный изотоп производит γ -излучение с энергией 142 кэВ, которое эффективно детектируется сцинтилляционным счетчиком. Во-вторых, технеций-99m легко получить из долгоживущего изотопа ^{99}Mo . Кроме того, пациент при использовании технеция-99m получает излучение низкого уровня из-за короткого времени периода полураспада.

Селективная визуализация специфических тканей и органов тела может достигаться выбором технеция-99m в подходящей степени окисления и природой координирующих лигандов. В клинической практике для визуализации черепно-мозгового кровотока у человека первым из РФП был использован комплекс ^{99m}Tc -ГМПАО (ГМПАО – гексаметилпропиленаминоксим). Максимальная скорость регистрации в головном мозге достигается через 30-40 с после инъекции. Комплекс, содержащий мезо-лиганд, диффундирует из мозга быстрее, чем соединение с рацемическим лигандом. Нагреванием раствора пертехната калия с избытком изонитрила синтезированы стабильные гексаизонитрильные комплексы технеция-99m.

Для поиска оптимальных условий визуализации тканей сердца получен ряд новых комплексных соединений с целью их использования в ядерной кардиологии. Среди них наиболее эффективными оказались ^{99m}Tc -МИБИ (метокси-изобутил-изонитрил, коммерческое название кардиолит), ^{99m}Tc -тетрафосмин, коммерческое название миовью, ^{99m}Tc -тебороксим, коммерческое название кардиотец (*приложение б*).

^{99m}Tc -МИБИ (кардиолит) представляет собой катионный комплекс, проникающий пассивным транспортом (по электрохимическому градиенту) через клеточную мембрану, а затем через мембрану митохондрий (рис.25). В равновесном состоянии в митохондриях находится 90% препарата, остальные 10% - в цитозоле.

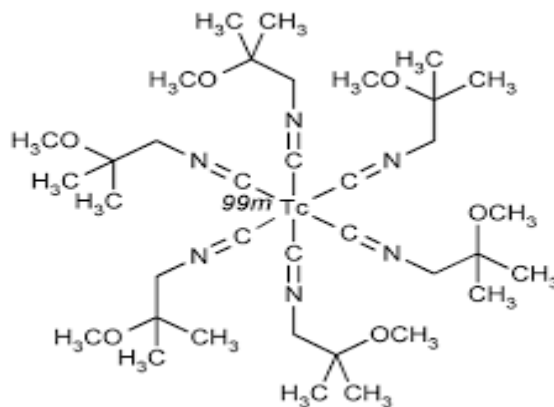


Рис.25 Кардиолит

Экстракция миокардом в процессе первой циркуляции составляет 40% после нагрузки и 60% в покое. Клиренс из миокарда крайне медленный. Это связано с тем, что МИБИ является субстратом для гликопротеинов – мембранных белков-переносчиков, которые имеются в печени, слизистых оболочках, однако отсутствуют в миокарде. Считается, что МИБИ незначительно перераспределяется в миокарде, что дает возможность выполнять исследование в большом диапазоне времени после инъекции (от 15 до 60 минут).

Механизм радиофармакологического действия ^{99m}Tc -тетрофосмина (миовью) аналогичен ^{99m}Tc -МИБИ (рис.26). Экстракция прерата миокардом составляет 54%. В миокарде накапливается всего 1.2% этого вещества от введенного количества. В основном тетрофосмин кумулируется в цитозоле, в митохондриях печени поступает меньшая часть. Препарат характеризуется достаточно быстрым клиренсом из крови (возможна визуализация через 5 минут после инъекции). Считается, что перераспределение ^{99m}Tc -тетрофосмина в миокарде практически не происходит.

Другие фосфоросодержащие соединения, например, фосфонатные комплексы технеция- ^{99m}Tc , нашли применение в качестве средств для визуализации скелета. Наночастицы, содержащие этот изотоп, включенные в серные и белковые коллоиды, применяются для визуализации печени, селезенки и костного мозга.

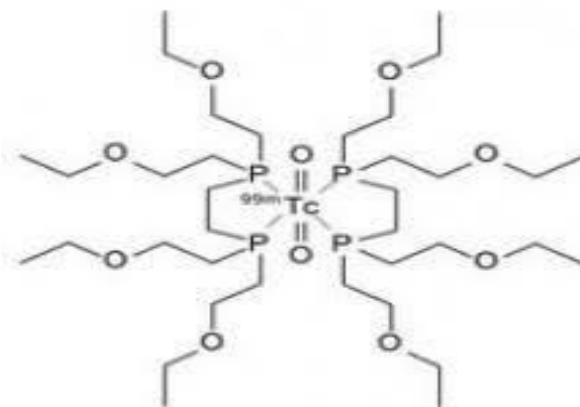


Рис.26. Миовью

Следующий РФП ^{99m}Tc -тебороксим (кардиотец) в отличие от кардиолита и миовью является нейтральным липофильным соединением (рис.27). Однако считается, что он проникает в кардиомиоциты также путем пассивной диффузии. Кардиотец обладает более высокой экстракцией миокардом вне зависимости от его метаболического статуса. Основным достоинством этого препарата является наиболее линейная из всех комплексов технеция-99m зависимость экстракции от миокардиального кровотока. Однако кардиотец быстро выводится из миокарда, что требует более ранней и срочной визуализации после инъекции (в течение 2-10 минут). Вещество в значительной степени накапливается в печени, а также в легких при первом прохождении, что затрудняет проведение ангиографии.

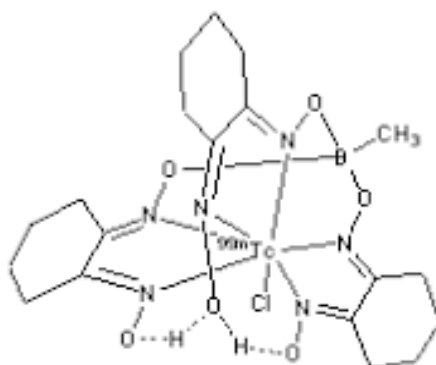


Рис.27. Тебороксим

Для визуализации почек используются РФП, которые содержат комплексные соединения технеция-99m с ДТРА, димеркаптосукцинатом (DMSA) и меркаптоацетилглицином (MAG).

Последний комплекс $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{MAG})]^-$ взаимодействует с белком и транспортируется к проксимальному канальцу почек. Фосфонатное комплексное соединение технеция-99m (миовью) используется для визуализации скелета, а наночастицы этого изотопа применяются для визуализации печени, селезенки и костного мозга.

Контрольные вопросы

1. Какие задачи решает радионуклидная диагностика?
2. Каковы особенности радиофармацевтических препаратов?
3. Почему радиофармацевтические препараты вводятся в организм в индикаторных количествах?
4. Изотопы с каким видом излучения и почему используются в визуализирующих методах?
5. Какой из нуклидов используется в клинической диагностике чаще других?
6. Почему в радионуклидной диагностике использовались изотопы таллия-201?
7. Какое комплексное соединение применяется для диагностики болезни Ходжкина?
8. Какие комплексные соединения были использованы при разработке препаратов кардиолит, кардиотец и миовью?

7. МЕТАЛЛОФЕРМЕНТЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые после активации разрушают компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, желатины, стромелизины). Эти ферменты могут инициировать развитие опухолей, повышая подвижность соединительных тканей, включая кровеносные сосуды.

В *приложении 7* наряду с ММП приведены металлоферменты, которые являются потенциальными мишенями для терапевтических препаратов. Негативное проявление ММП приводит к патологиям, включая разложение хрящей и костей при ревматизме, разложение тканей, развитие кровеносных сосудов опухоли, деградацию белков. В результате изменений в гематоэнцефалическом барьере происходит

повреждение головного мозга, разложение ткани при язве желудка, распад соединительной ткани при парадонтозе.

Ингибиторы ММП содержат функциональные группы, способные связывать цинк (гидроксамат, тиолат или карбоксилат). В состав ММП должна входить функциональная группа, которая образует водородную связь с остовом фермента, а также одну или несколько боковых цепей, обеспечивающих ван-дер-ваальсовы взаимодействия с сайтом фермента. Особенно эффективны пептиды, содержащие остатки гидроксамовых кислот (рис.28), которые образуют комплексы с цинком в активном центре фермента.

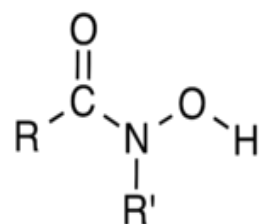


Рис.28. Фрагмент гидроксамовой кислоты

Заместитель R усиливает активность против коллагеназы и может варьироваться для обеспечения пероральной биодоступности. Заместитель R¹ охватывает широкий спектр функциональных групп. Варьирование этих заместителей влияет и на другие характеристики этого ингибитора.

На рис.29 представлен потенциальный ингибитор нейтрофильной коллагеназы и стромелизина человека батимастат (BB-94).

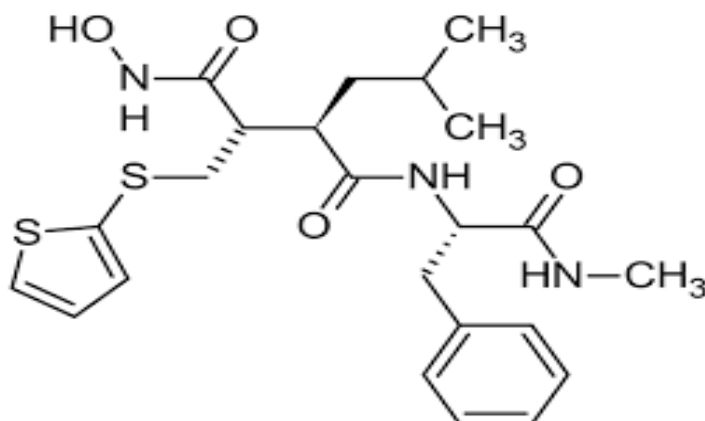


Рис.29. Батимастат (BB-94)

Фрагмент гидроксамовой кислоты связывает цинк в каталитическом центре фермента. Батимастат ингибирует ММП в наномолярных концентрациях. Он связывает Zn(II) как бидентатный лиганд за счет группы NO⁻ и карбонильного атома кислорода гидроксаматного фрагмента. Другие группы образуют водородные связи с молекулой фермента и вызывают конформационные изменения вокруг активного центра. Батимастат прошел клинические испытания в качестве онкопрепарата.

Еще одним ингибитором ММП является цинк-зависимый фермент маримастат, который снижает воспалительные процессы и замедляет развитие злокачественных образований (рис.30).

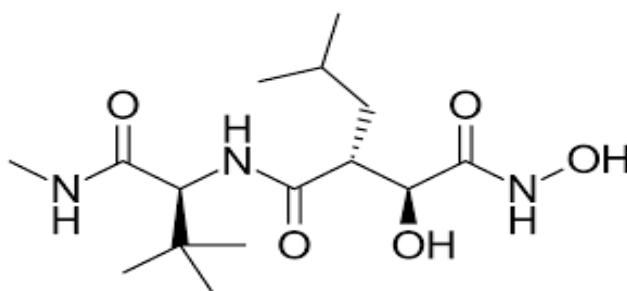


Рис.30. Маримастат

Контрольные вопросы

1. Какие металлопротеиназы называют матриксными?
2. Какие функциональные группы содержат ингибиторы матриксных металлопротеиназ?
3. Какими свойствами обладают препараты батимастат и маримастат?

8. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ХРОМА И ВАНАДИЯ

Комплексные соединения ванадия и хрома с ионами металла в различных степенях окисления проявляют некоторые свойства инсулина. Комплексы ванадия только усиливают действие инсулина, в отсутствие которого они для организма бесполезны. Соединения

ванадат- и ванадил-ионов стимулирует поглощение глюкозы и синтез глюгена. Однако неорганические соли ванадила из-за низкой абсорбции в организме для получения терапевтического эффекта необходимо применять в больших дозах. Ванадаты эффективны для животных, но токсичны для человека. В то же время комплексные соединения ванадила с органическими лигандами липофильны и поэтому доступны для организма. При этом они менее токсичны по сравнению с неорганическими солями.

В качестве примера рассмотрим квадратно-пирамидальный комплекс бис(мальтолато)оксованадий(IV) (БМОВ), строение которого представлено на рис.31. Этот комплекс в несколько раз эффективнее сульфата ванадила и легко окисляется *in vivo* до оксованадия(V). БМОВ применяется в качестве составляющей пищевых добавок.

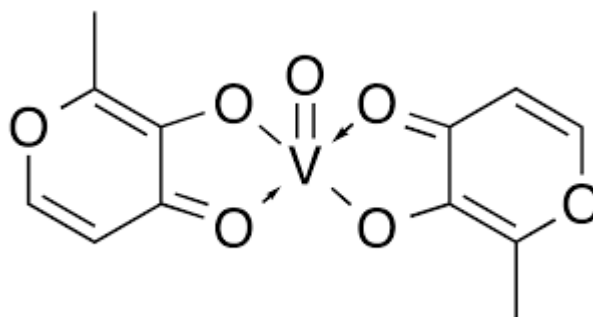


Рис.31. Бис(мальтолато)оксованадий(IV)

Остается открытым вопрос о том, в какой степени окисления находится ванадий в биологически активной форме. Ванадаты могут действовать как аналоги фосфатов и поэтому способны ингибировать фосфатазы, ассоциированные с инсулиновыми рецепторами. Считается, что комплексы ванадия обладают свойствами миметиков инсулина как *in vivo*, так и *in vitro*. Ситуация осложняется тем, что глутатион и аскорбиновая кислота могут восстанавливать V(V) до V(IV). До последнего времени считали, что комплекс пиколинат хрома Cr(III)(picolinate)₃ является миметиком инсулина (рис.32). Однако в результате дальнейших исследований удалось установить, что это биологически активное соединение целесообразно использовать только в качестве пищевой добавки. Пиколинат хрома(III) влияет на метаболические процессы в организме, регулируемые инсулином, но не обладает свойствами его миметика.

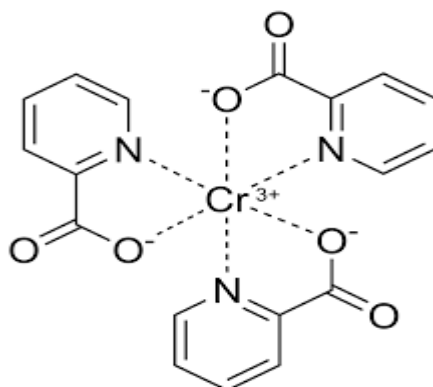


Рис.32. Пиколинат хрома(III)

Исследования пиколината хрома(III) в биологических системах и их моделях были направлены на то, чтобы выявить их участие в окислительно-восстановительных процессах внутри клеток. Обнаружено влияние хромосодержащих соединений, включая хроматионы, на транспорт глюкозы и повреждение ДНК. С этими процессами связана токсичность Cr(V) и Cr(III). Считается, что трехъядерный комплекс хрома(III) $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ активирует тирозиновую протеинкиназу инсулинового рецептора. В случае замены пропионового лиганда на ацетатную группу этот комплекс может ингибировать мембранные фосфотазы и киназы, но не активировать их.

Контрольные вопросы

1. Какова роль ванадат- и ванадил-ионов в организме?
2. Почему неорганические соли ванадила для получения терапевтического эффекта следует применять в больших дозах?
3. Какова токсичность неорганических соединений ванадила и его комплексов с органическими лигандами?
4. В какой степени окисления находится ванадий в биологически активной форме?
5. На какие препараты в организме может влиять пиколинат хрома? Какова степень окисления хрома в этом соединении?
6. Какие полядерные комплексы хрома активируют ферменты? Приведите примеры.
7. С чем связана токсичность соединений хрома(III) и хрома(V)?
8. К какому классу по концепции ЖМКО относится хром(III)?

9. ПАТАЛОГИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ДЕФИЦИТОМ ИЛИ ИЗБЫТКОМ МЕТАЛЛОВ В ОРГАНИЗМЕ

9.1. Анемия

Дефицит железа вызывает анемию, что приводит к повышенной утомляемости, упадку физических сил, возрастанию риска инфекционных заболеваний. В литературе имеются многочисленные данные о противоанемических свойствах комплексных соединениях железа(II) с органическими лигандами. Например, глюконат железа(II) восполняет дефицит его в организме и стимулирует синтез гемоглобина при железодефицитных анемиях (рис.33).

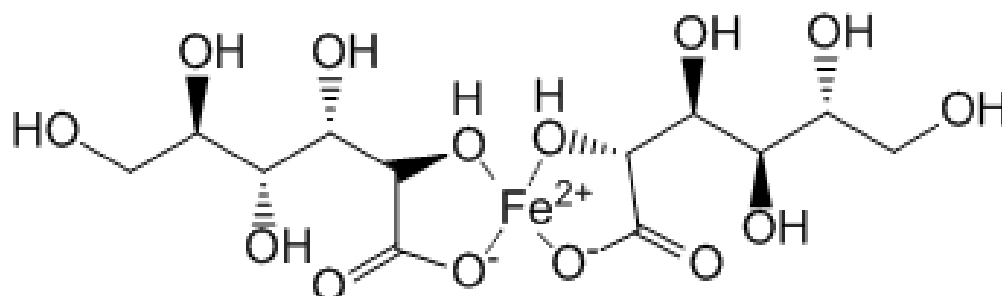


Рис.33. Глюконат железа(II)

При связывании с белками плазмы может образоваться трансферрин, участвующий в транспорте железа. Применение терапевтических препаратов на основе комплексных соединений железа(II) в случае анемии может привести к образованию *in vivo* активных метаболитов кислорода (реакция Фентона, см. с.42). Поэтому комплексы железа(III) более безопасны. Среди них прежде всего следует отметить железосодержащие соединения с декстраном (рис.34).

Дефицит меди является важным фактором в развитии анемии. Последствия дефицита железа, меди, хрома и цинка приведены в *приложении 8*. Здесь же представлены последствия избытка поглощения этих металлов организмом.

При генетической форме анемии (талассемии) наблюдаются отклонения в структуре белковой части гемоглобина (гемоглобинопатия). В организме больных образуются небольшие, бледные, короткоживущие эритроциты. Талассемию подразделяют на малую (минорную) и большую (мажорную). В первом случае больные практически не ощущают никаких признаков этого заболевания.

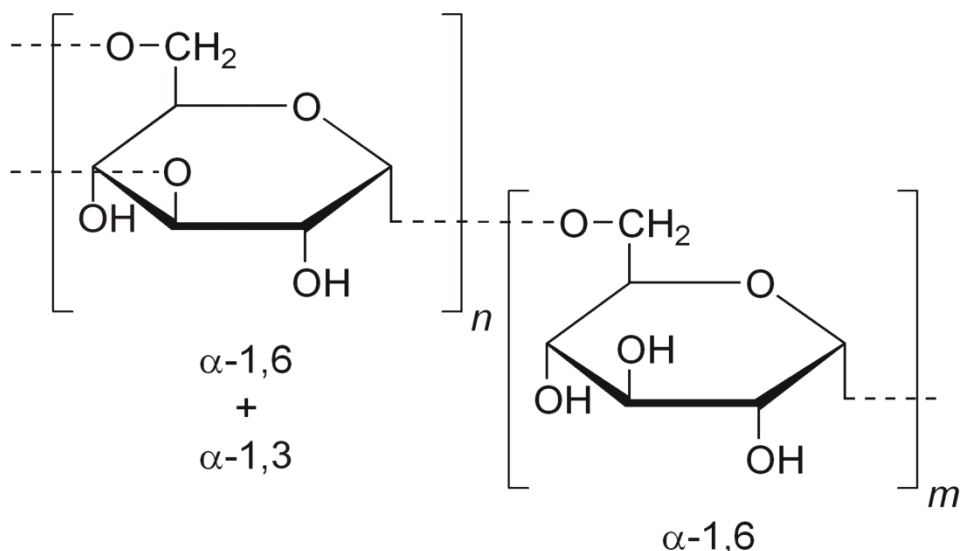


Рис.34. Декстран

Особенностью подобной патологии является возможность генетической передачи болезни, что отражается на здоровье последующих поколений (мажорная талассемия).

Терапия талассемии включает использование хелатов, среди которых прежде всего следует назвать комплекс железа(III) с дефероксамином, который применяют в комбинации с переливанием крови. Дефероксамин содержит три бидентатных гидроксаматных группы и образует стабильный комплекс шестикоординированного железа(III) (рис.35). Однако этот препарат во всех своих модификациях медленно действует и неактивен в случае перорального введения.

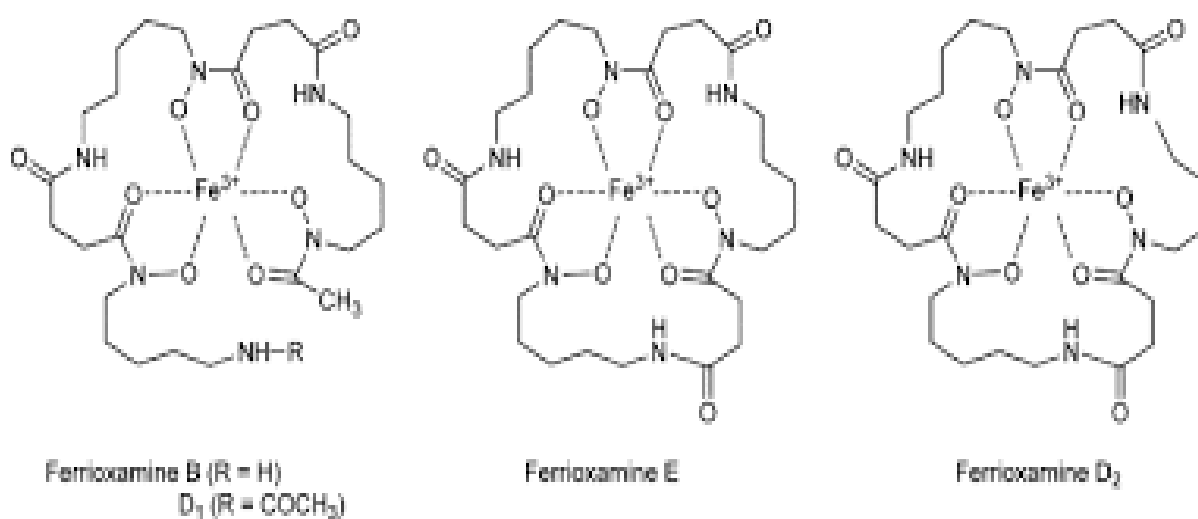


Рис.35. Структуры комплекса Fe(III) с дефероксамином

При разработке новых Fe-хелатирующих агентов необходимо, чтобы они проявляли высокое сродство к железу(III) и были селективны по отношению к другим металлам. Кроме того, эти вещества должны обладать низкой токсичностью и стабильностью *in vivo*, а также быстро элиминировать из организма.

9.2. Болезни Вильсона-Коновалова и Менкеса

Медь относится к важнейшим эссенциальным металлам, участвующим в различных биологических процессах. Опасность для нормального функционирования организма представляет как дефицит, так и избыток меди. Подобные патологии известны как болезнь Вильсона-Коновалова и болезнь Менкеса.

Английский невролог Сэмюэль Вильсон в 1912 году описал типичные для гепатоцеребральной дистонии изменения в головном мозгу, установил постоянное наличие цирроза печени и дал объяснение клинической картине нового заболевания, названного им прогрессивной лентикулярной (чечевицеобразной) дегенерации. В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные непроизвольные движения конечностей, мышечная ригидность, приводящая к скованности, психические расстройства и другие отклонения. Еще в 1883 году немецким медиком Карлом Вестфалем было описано заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз». Поэтому эту патологию иногда называют болезнью Вильсона-Вестфаля-Коновалова.

В 1960 году советский невропатолог Н.В.Коновалов предложил название этому недугу «гепатоцеребральная дистрофия», значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике болезни и выделил четыре формы поражения нервной системы и одну абдоминальную.

Когда меди в печени становится больше, чем белков ее связывающих, происходит их окислительное повреждение за счет реакции Фентона. Это приводит к воспалению печени, ее фиброзу и в итоге к циррозу. Также из печени в кровоток выделяется медь, которая не связана с церулоплазмином. Эта свободная медь оседает по всему организму. Основную роль в патогенезе играет нарушение обмена меди.

Болезнь Вильсона-Коновалова представляет собой тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение

экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и поражению печени и головного мозга. Медь кумулируется в цитозоле клеток печени, что приводит к проникновению ее больших количеств в кровотоки. Это вызывает повреждение мембран эритроцитов и приводит к гемолитической анемии. В итоге медь накапливается и в других органах, особенно в головном мозге, почках и роговице глаза. Считается, что накопление в большей степени обусловлено снижением экскреции меди с желчью, а не увеличением ее поступления в организм.

Болезнь Вильсона-Коновалова приводит к снижению уровня печеночной АТФ-азы, участвующей во включении меди в церулоплазмин. Развиваются нарушения функции печени, сходные с острыми или хроническими гепатитами, а также неврологические отклонения, происходят изменения функции почек и гематологические изменения (гемолиз). Необходимо отметить роль церулоплазмينا в организме. Это белок фракции альфа-2-глобулинов плазмы, в котором содержится около 95% общего количества меди сыворотки крови. На одну молекулу церулоплазмينا приходится 6-8 атомов меди. Основную роль в транспорте меди играет не церулоплазмин, а транскубреин и альбумин. При болезни Вильсона-Коновалова отмечается пониженный уровень церулоплазмينا.

Терапия болезни Вильсона-Коновалова включает использование хелатирующих агентов для увеличения экскреции меди (D-пеницилламин, 2,3-димеркаптопропанол, триэтиленetetрамин). Структура комплекса меди(II) с триэтиленetetрамином приведена на рис.36.

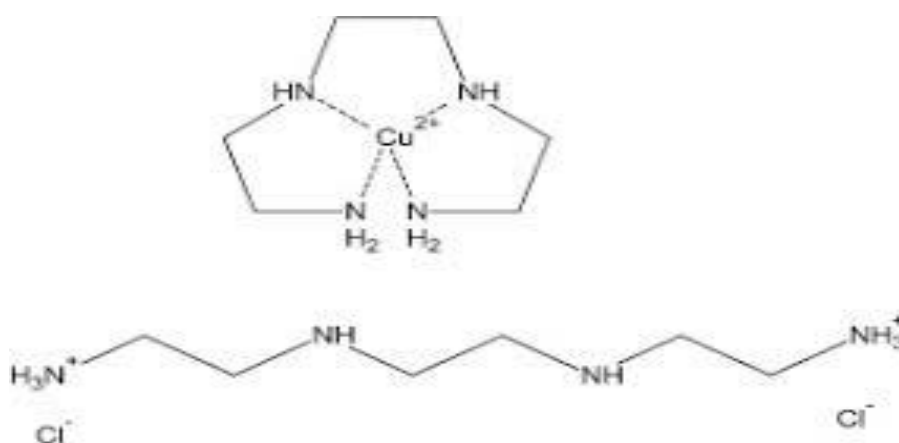


Рис.36. Триэтилентетрамин дихлорид и его комплекс с медью

Болезнь Менкеса – это нарушение клеточного транспорта меди, при котором наблюдается замедление роста патологии нервной системы, а также характерное закручивание волос (болезнь курчавых волос). Симптомы болезни вызываются мутациями в гене, координирующем АТФ-азу. Этот фермент участвует в поглощении меди из пищи и передачи ее в другие клетки.

Паталогия относится к заболеваниям у новорожденных. Болезнь названа в честь американского невролога Дж. Менкеса, который описал характерные симптомы в 1962 году. Одним из вариантов патологии является синдром затылочного рога, который проявляется после годовалого возраста и не вызывает летальных осложнений. Отличительной чертой болезни является избыточная кальцификация затылочной кости, грубые и жесткие волосы.

При этой наследственной патологии нарушается строение одного из трансмембранных белков в результате чего ионы не могут нормально транспортироваться и участвовать в метаболических процессах. У ребенка возникает дефицит медьсодержащих протеинов, которые в нормальных условиях используются для обмена веществ, тканевого дыхания, окислительно-восстановительных реакций. Недостаток этого микроэлемента вызывает нарушения продукции меланина, уменьшение концентрации коллагена и кератина в тканях, снижение способности к дезинтоксикации свободных радикалов. Важным звеном патогенеза является снижение синтеза дофамина, что провоцирует серьезные неврологические расстройства в раннем возрасте. Поскольку медьсодержащий белок церулоплазмин отвечает за окисление железа, при его отсутствии угнетается кроветворение.

Диагностика болезни Менкеса основывается на генетическом анализе, результатах определения содержания меди и анализе церулоплазмينا. Проводят также магнитно-резонансную нейровизуализацию и компьютерную томографию головного мозга. В случае этой болезни проводится заместительная терапия препаратами меди. Среди них прежде всего следует отметить комплекс меди(II) с гистидином, который эффективно предотвращает нейродегенеративные нарушения (рис.37). Ион Cu^{2+} по концепции ЖМКО относится к промежуточным кислотам Пирсона, поэтому способен одинаково хорошо взаимодействовать как с серосодержащими, так и с менее мягкими азотсодержащими и с жесткими кислородсодержащими лигандами.

Взаимное влияние меди и других неорганических веществ затрудняет исследование механизмов ее воздействия на организм. Высокие уровни цинка, никеля, марганца в пищевых продуктах

ограничивают содержание меди в печени, а молибден снижает абсорбцию и увеличивает экскрецию меди.

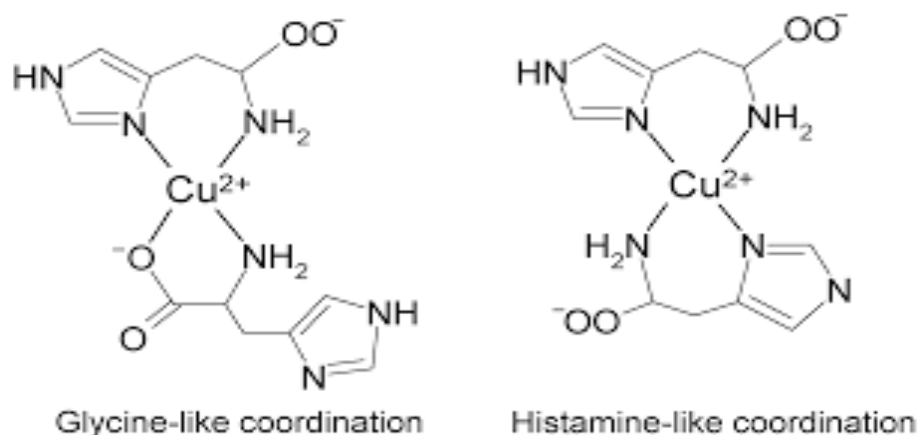


Рис.37. Структуры комплекса меди(II) с гистидином

Контрольные вопросы

1. Почему комплексы железа(III) менее токсичны по сравнению с соединениями железа(II)?
2. Почему дефицит меди в организме может вызывать анемию?
3. Какие комплексные соединения используются при лечении талассемии?
4. Каковы признаки талассемии и какие формы ее проявления в организме?
5. Какая паталогия может возникнуть в организме при избытке меди?

10. ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ И КОМПЛЕКСОНАТОВ В МЕДИЦИНЕ

В медицине комплексоны применяют для выведения из организма токсичных и радиоактивных металлов при отравлениях ими, в качестве регуляторов обмена кальция в организме, в онкологии, а также при лечении некоторых аллергических заболеваний.

В 1945 году швейцарский химик Г.Шварценбах для органических лигандов группы полиаминокарбоновых кислот предложил термин «комплексоны». Впервые комплексоны были синтезированы в конце XIX века. Их промышленное производство началось в 1930-х годах для

использования в качестве средства для умягчения воды (трилон А и трилон Б). В результате исследований Г.Шварценбаха применение комплексонов значительно расширилось и охватило самые различные области, включая медицину.



Генри Шварценбах

В настоящее время комплексоны используются при разработке лекарственных средств. Они способны проникать сквозь клеточные мембраны, имитировать функции ферментов и т.д. Особое место занимает способность комплексонов элиминировать токсичные металлы из организма, т.е. проявлять свойства детоксикантов. Это становится возможным благодаря уникальным свойствам их комплексных соединений с ионами металлов, которые хорошо растворяются в воде и характеризуются высокой устойчивостью

Характерной особенностью комплексонов как лигандов является их полидентатность. Молекула комплексона содержит несколько функциональных электронодонорных групп. С увеличением числа электронодонорных центров увеличивается и дентатность лиганда от четырех (нитрилтриуксусная кислота, НТА) до шести (этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА) и выше (рис.38).

При взаимодействии с ионом металла полидентатный комплексон прочно захватывает ион металла. Образующиеся соединения ионов металлов с комплексонами – комплексонаты – имеют в своей структуре несколько хелатных циклов (рис.39).

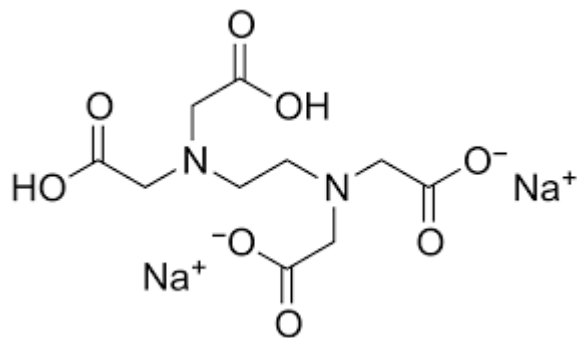


Рис.38. Этилендиаминтетраацетат натрия

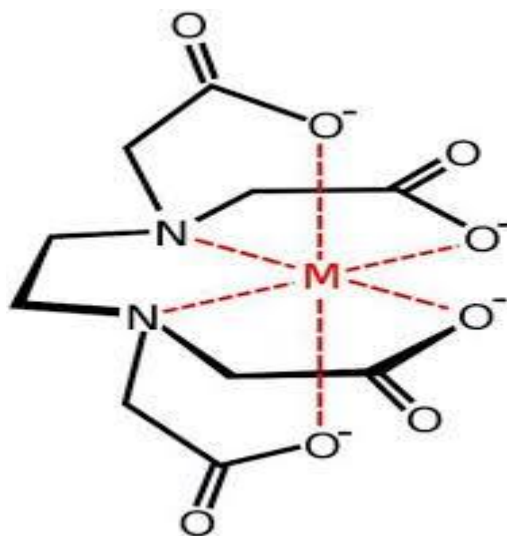


Рис.39. Комплексонат металла (M)

Замыкание циклов при образовании соединений является важным фактором, обуславливающим высокую устойчивость комплексонов. Правило циклов, сформулированное русским химиком Л.А.Чугаевым в 1906 году, имеет общий характер и проявляется в самых разнообразных реакциях.



Лев Александрович Чугаев

В соответствии с этим правилом комплексные соединения, содержащие циклические группировки, отличаются более высокой прочностью, чем соединения, не содержащие циклов, а наибольшей устойчивостью обладают комплексы с пяти- и шестичленными циклами.

Формула ЭДТА такова, что потенциально он может быть декадентатным: координация может осуществляться через два атома азота и восемь атомов кислорода (четыре карбонильных и четыре карбоксильных). Однако пространственная структура соединения такова, что дентатность не может быть выше шести (см. рис.38). В координации могут участвовать два атома азота и четыре карбоксильных атома кислорода. В результате образуются пять пятичленных циклов (см.рис.39). Это приводит к исключительно высокой устойчивости комплексонатов. Отличительной чертой молекулы ЭДТА как лиганда является также ее высокая гибкость и широкое варьирование межатомных расстояний $M - O$ и $M - N$ в комплексах различных металлов, что снимает многие геометрические ограничения и обеспечивает достаточную универсальность действия комплексона.

Ионы щелочноземельных металлов образуют с комплексонами малоустойчивые комплексы в широком диапазоне pH – от 4.0 до 12.0. Катионы тяжелых металлов образуют с ЭДТА хелаты, устойчивость которых превышает устойчивость комплексонатов щелочноземельных металлов примерно на порядок. Эта особенность была использована при разработке лекарственного препарата тетацин-кальций (рис.40).

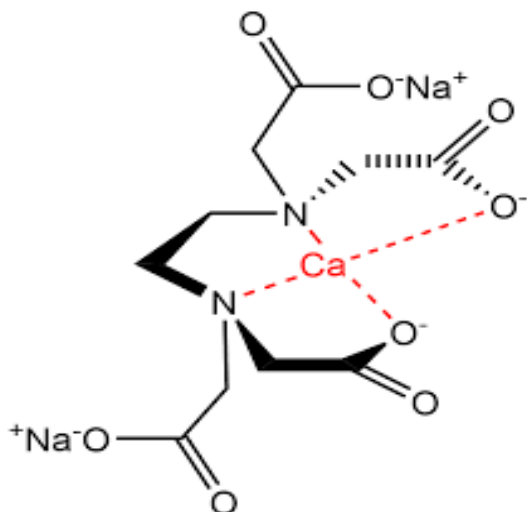


Рис.40. Тетацин-кальций

Кальций способен замещаться ионами тяжелых и редкоземельных металлов с образованием малотоксичных водорастворимых соединений, быстро выводимых из организма. Тетрацин-кальций не вступает во взаимодействие с ионами бария, стронция и др., константы устойчивости которых меньше, чем у кальция.

Существенной модификацией молекул классических комплексонов является замена карбоксильных групп на фосфоновые. Фрагмент $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ имеет форму искаженного тетраэдра и обладает более высокой дентатностью по сравнению с карбоксилатом, имеющим плоскую координацию. Среди комплексонов с фосфоновыми группами наиболее полно изучена нитрилтриметиленфосфоновая кислота $\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2)_3$ (НТФ). Она хорошо растворима в воде и образует прочные комплексы. Так же как и ЭДТА, она имеет бетаиновое строение. Замена карбоксильной группы на фосфоновую приводит к повышению устойчивости комплексов.

Существенный интерес представляют алкилдифосфоновые кислоты, проявляющих высокую специфичность взаимодействия с рядом важных катионов. Одним из представителей этих кислот является оксиэтилендифосфоновая кислота (ОЭДФ), содержащая две фосфоновые группы, способные к комплексообразованию в сильноокислой среде, и оксиэтильную группу (рис.41). На основе ОЭДФ разработан терапевтический препарат ксидифон, который представляет собой дикалийдинатриевую соль этой кислоты. Ксидифон прошел клинические испытания и разрешен к применению при лечении мочекаменной болезни, отложения солей, заболевания почек, спазмах гладких мышц и т.д.

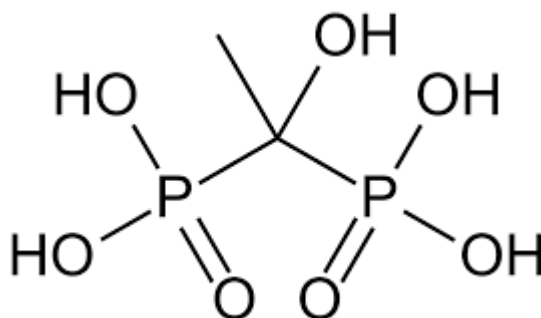


Рис.41. Фрагмент оксиэтилендифосфоновой кислоты

Препарат удерживает кальций в растворенном состоянии, предупреждает рецидивное образование камней, устраняя возможность появления в организме нерастворимых оксалатов, фосфатов и других

солей кальция, обладает умеренным противовоспалительным действием при нефрите. Ксидифон, подобно другим комплексообразующим соединениям, ускоряет выведение тяжелых металлов (свинца, сурьмы, олова), не нарушает баланса микроэлементов. Ксидифон также эффективен в комплексной терапии бронхиальной астмы. Считается, что он изменяет биофизическое состояние мембран иммунокомпетентных клеток, стабилизируя их.

Таким образом, биологическая активность комплексов металлов зависит не только от природы самого металла, но и от его степени окисления, числа и типа связанных с ним лигандов и координационной геометрии комплекса. При разработке терапевтических препаратов в основном используется метод направленного синтеза. Постепенно накапливается материал, показывающий, какие химические радикалы или иные структуры ответственны за тот или иной вид действия. Одна из основных проблем фармакологии – изучение закономерностей «структура – действие». В настоящее время уже с большей долей вероятности можно предсказать характер действия планируемого к синтезу и последующему изучению соединения.

Успешное применение комплексов гадолиния в качестве контрастных агентов для МРТ показало, как токсичность соединений металлов и направленное действие можно контролировать в результате выбора природы координирующих лигандов. Подобным образом комплексы радиоактивных металлов могут использоваться для диагностики и терапии.

В терапевтической практике применяют как существенно значимые, так и второстепенные металлы. Последние для значимости для организма не следует считать только токсичными. Алюминий, например, может быть токсичным, но также известно, что многие годы соединения алюминия (гидроксид, фосфат) используются для придания эффективности многим вакцинам в качестве вспомогательного химического агента, чтобы помочь иммунной системе человека более эффективно реагировать на антигены. Действие мышьяка также обычно ассоциируют с токсичностью, но триоксид мышьяка недавно был одобрен для лечения некоторых типов лейкемии.

Исследование свойств комплексов металлов для диагностических и терапевтических целей находится в далеко незавершенной стадии, но можно надеяться, что применение принципов координационной химии в сочетании с молекулярной биологией в недалеком будущем будет в значительной степени влиять на развитие новой отрасли медицины – клинической фармакологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	- аденин
АДФ	- аденозиндифосфат
АТФ	- аденозинтрифосфат
АХЭ	- ацетилхолинэстераза
БМОВ	- бис(мальтолато)оксованадий
ГМФ	- гуанидинмонофосфат
ГТФ	- гуанинтрифосфат
цис-ДДП	- <i>цис</i> -дихлородиаминоплатина(II)
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНКЖ	- динитрозильные комплексы железа
ДНП	- дезоксирибонуклеопротеиды
ДТРА	- диэтилентриаминпентаацетат
ЖМКО	- жесткие и мягкие кислоты и основания
ЛД₅₀	- полулетальная доза
МИБИ	- метоксиизобутилизонитрил
ММП	- матриксные металлопротеиназы
МНКЖ	- моонитрозильные комплексы железа
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НАД	- никотинамидадениндинуклеотид
НТА	- нитрилтриацетат
НТФ	- нитрилтриметиленфосфоноапя кислота
ОСВ	- основной цитрат висмута
ОЦВ	- основной цитрат висмута
ОЭДФ	- оксиэтилендифосфоновая кислота
РВЦ	- ранитидин висмутацитрат
РЗЭ	- редкоземельные элементы
РНД	- радионуклидная диагностика
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РСА	- рентгеноструктурный анализ
РФП	- радиофармацевтические препараты
Т	- тимин
ТИ	- терапевтический индекс
УТФ	- урацилтрифосфат
ЭДТА	- этилендиаминтетраацетат
ЭПР	- электронный парамагнитный резонанс

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

AdoCbl - аденозинкобаламин

C (Ц) - цитозин

Ср - циклопентадиенил

cit - цитрат-ион

Cys - цистеин

dach - 1,2- диаминоциклогексан

DMSA - димеркаптосукцинат

dmsO - диметилсульфоксид

dppe - 1,2-дифенилфосфиноэтан

ДТРА - диэтилендиаминпентаацетат

E - фермент

en - этилендиамин

G(Г) - гуанин

Gly - глицин

GSH - глутатион

Hb - гемоглобин

His - гистидин

Im - имидазол

L - лиганд

M - металл

MAG - меркаптоацетилглицин

MeCbl - метилкобаламин

pdta - 1,2-пропилендиаминтетраацетат

S - субстрат

U (У) - уранил

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертини И. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность / И.Бертини, Г.Грей, Э.Стифель, Дж.Валентине. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. – Т.1. – 456 с.
2. Киселев Ю.М. Химия координационных соединений / Ю.М.Киселев, Н.А.Добрынина. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.
3. Лебедев А.А. Как создаются и действуют лекарства / А.А.Лебедев // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – N 10. – С.91-97.
4. Биометаллоорганическая химия / Под ред. Ж.Жауэна. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 494 с.
5. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию / К.Б.Яцимирский. - Киев: Наукова думка, 1973. – 265 с.
6. Биологические аспекты координационной химии / К.Б.Яцимирский, Ю.И.Братушко, Л.И.Бударин и др. Под общ.ред. К.Б.Яцимирского. – Киев: Наукова думка. 1979. – 268 с.
7. Бабкина С.С. Биоаффинные методы анализа на основе ДНК / С.С.Бабкина, Н.А.Улахович, Ю.А.Бабкин. – М.: Изд-во МГОУ, 2010. – 194 с.
8. Бабкина С.С. ДНК в аналитической химии: биоаффинные методы на основе сенсорных систем и наноматериалов / С.С.Бабкина, Н.А.Улахович, Ю.А.Бабкин. – Алматы: Изд-во «Newbook», 2018. – 158 с.
9. Артемова Э.К. Основы общей и биорганической химии / Э.К.Артемова, Е.В.Дмитриев. – М.: КНОРУС, 2011. – 248 с.
10. Газизов М.Б. Номенклатура химических соединений. Учебное пособие / М.Б.Газизов, Р.Ф.Каримова, К.С.Газизова, Р.А.Хайруллин. – М.: Альфа -М, 2006. – 352 с.
11. Варфоломеев С.Д. Биокинетика: Практический курс / С.Д.Варфоломеев, К.Г.Гуревич. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.
12. Орбелис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Орбелис, Б. Харланд, А. Скальный. – СПб.: Наука, 2008. – 543 с.
13. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащимилигандами / А.Ф.Ванин. – М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2016. – 120 с.

14. Ванин А.Ф. Свободные радикалы нового типа в дрожжевых клетках. / А.Ф.Ванин, Р.М.Налбандян // Биофизика. – 1965. – N 10. – С. 167-168.
15. Шумаев К.Б. Оксид азота с гемоглобином и не только / К.Б.Шумаев, О.В.Космачевская, А.Ф.Топунов // Химия и жизнь. – 2008. – N4. – С. 22-25.
16. Аншелес А.А. Ядерная кардиология / А.А.Аншелес, В.Б.Сергиенко. – Изд-во ФБГУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М: 2021. – 516 с.
14. Улахович Н.А. Некоторые аспекты современной неорганической химии / Н.А.Улахович, М.П.Кутырева, Э.П.Медянцева, К.А.Игнатъева, А.А.Ханнанов. – Казань: РИЦ «Школа», 2024. – 108 с.
15. Улахович Н.А. Металлы в живых организмах / Н.А.Улахович, Э.П.Медянцева, С.С.Бабкина, М.П.Кутырева, А.Р.Гатаулина. – Казань: Казан. ун-т, 2012. – 103 с.
16. Дятлова Н.М. Комплексоны и комплексонаты металлов /Н.М.Дятлова, В.Я.Темкина, К.И.Попов. – М.: Химия. – 1988. – 544 с.
17. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учебник / Под ред. Р.У.Хабриева, Н.И.Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Абсорбция – поглощение одного вещества другим, не ограничивающееся поверхностным слоем, а происходящее в объеме сорбента.

Агликон – часть молекулы высокомолекулярных углеводосодержащих соединений, в которой углеводы отсутствуют.

Алкалоиды – сложные органические вещества с азотсодержащими циклическими молекулами, главным образом растительного происхождения, обладают биологической активностью; применяются в медицине и сельском хозяйстве.

Альбумины – простые белки, содержащиеся в яичном белке, сыворотке крови, молоке и семенах растений.

Аминокислоты – органические вещества, в молекулах которых имеются карбоксильные группы – COOH и аминогруппы –NH₂; входят в состав белков.

Аммониевые основания – органические соединения, катионы которых являются продуктами замещения одного или нескольких атомов водорода в катионе аммония на органические радикалы.

Ангиография – класс методов контрастного исследования кровеносных сосудов, используемый в рамках рентгенографических, рентгеноскопических исследований, в компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.

Апоптоз - регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.

Апофермент – белковая часть ферментов, для проявления каталитической активности которых необходимо присутствие и небелкового компонента – кофактора; апофермент определяет специфичность (избирательность) действия фермента и возможность регуляции его активности.

Аскорбиновая кислота (витамин С) – органическое вещество сложного строения – бесцветные кристаллы, чувствительные к нагреванию; участвует в окислительно-восстановительных процессах живого организма.

Белки – биополимеры, состоящие из остатков аминокислот. Играют важнейшую роль в процессах жизнедеятельности.

Буфадииенолиды – группа стероидных соединений: биологически активные вещества растительного и животного происхождения, обладающие кардиотоксическим действием.

Буферные системы – смеси слабых кислот с солями тех же кислот от сильных оснований (или слабых оснований с солями тех же оснований от сильных кислот), поддерживающие практически постоянное значение рН за счет сложных кислотно-основных равновесий.

Васкулярный – сосудистый, относящийся к сосудам.

Гем – железосодержащее соединение из группы порфиринов; входит в состав многих сложных белков: гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидазы и др.; определяет способность гемоглобина и миоглобина обратимо присоединять кислород.

Гемоглобин – красный дыхательный пигмент крови человека, позвоночных и некоторых беспозвоночных животных; состоит из белка (глобина) и железопорфирина – гема; переносит кислород от органов дыхания к тканям и углекислый газ от тканей к дыхательным органам; у различных видов организмов гемоглобин имеет разное строение.

Ген – единица наследственного материала, ответственная за формирование какого-либо элементарного признака.

Гипотензивное действие – снижение артериального давления под влиянием определенного препарата.

Гистамин – производное аминокислоты гистидина; содержится в неактивной, связанной форме в различных органах и тканях животных и человека; в значительных количествах освобождается при аллергических реакциях.

Гистидин – гетероциклическая аминокислота; входит в состав многих белков; исходное вещество при биосинтезе гистамина и биологически активных пептидов мышц (карнозина и анзерина).

Гистоны – обширный класс ядерных белков, выполняющих две основные функции: они участвуют в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции таких процессов, как транскрипция, репликация и репарация.

Гликозиды – органические соединения, молекулы которых состоят из двух частей углеводного остатка и неуглеводного фрагмента; в качестве гликозидов в общем смысле могут

рассматриваться и углеводы, состоящие из двух или более моносахаридных остатков.

Глобулярные белки – белки, в молекулах которых полипептидные цепи плотно свернуты в компактные шарообразные структуры – глобулы; к ним относятся ферменты, антитела, некоторые гормоны и многие другие белки, выполняющие в клетках динамические функции.

Гормоны – биологически активные вещества, вырабатываемые в организме специализированными клетками или органами (железами внутренней секреции) и оказывающие целенаправленное влияние на деятельность других органов и тканей; химическая природа гормонов различна – белки, пептиды, производные аминокислот, стероиды, липиды.

Дистония – стойкие непроизвольные мышечные сокращения антагонистических групп мышц в одной области тела, приводящее к появлению устойчивого аномального положения тела, напоминающего атетоз.

Домен – в белках узнаваемая часть полипептидной цепи, имеющая отдельную третичную структуру и часто отдельную функцию.

Железосерные белки – белки переносчики электронов и ферменты, в которых присутствуют металлоцентры в виде кластеров железа и неорганического сульфида.

Железосерный кластер – структурный фрагмент железосодержащих металлопротеинов, в котором координация двух или более ионов металлов осуществляется через мостиковые сульфид-ионы.

Ингибиторы – химические вещества, подавляющие активность ферментов; используют для изучения действия ферментов, для лечения нарушений обмена веществ, а также в качестве пестицидов.

Инотропный – воздействующий на сократительную способность сердечной мышцы.

Интеркаляция – способность химических веществ встраиваться между парами оснований двойной цепи ДНК.

Ионофоры – соединения с такой молекулярной структурой, которая обуславливает их способность переносить небольшие ионы через липидные барьеры.

Карденолиды – агликоны сердечных гликозидов; высокотоксичные вещества, относящиеся к стероидам; подавляют активный транспорт ионов Ca^{2+} и K^+ через плазматические мембраны, способствуют увеличению внутриклеточной концентрации кальция, что вызывает резкое сокращение сердечной мышцы.

Карцинома – форма рака, которая развивается в эпителиальных тканях организма и отдельных органов.

Катехоламины – физиологически активные вещества, которые являются медиаторами (норадреналин, дофамин, серотонин) и гормонами (адреналин); основные регуляторные функции катехоламинов осуществляются через специализированные адренергические нейроны.

Кератины – семейство фибриллярных белков, обладающих механической прочностью, которая среди материалов биологического происхождения уступает лишь хитину.

Киназы (фосфотрансферазы) – ферменты, катализирующие перенос фосфатной группы от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на различные субстраты; обеспечивают включение глюкозы и гликогена в процесс гликолиза в живых клетках, участвуют в синтезе коферментов и других важных для организма соединений.

Клиренс – в фармакологии, токсикологии и медицине – показатель скорости очищения биологических жидкостей в организме.

Комплементарность – взаимное соответствие в химическом строении двух макромолекул, обеспечивающее их взаимодействие – спаривание двух нитей ДНК, соединение фермента с субстратом, антигена с антителом; комплементарные структуры подходят друг к другу как ключ к замку.

Конформации – геометрические формы, принимаемые молекулами органических соединений при свободном вращении отдельных фрагментов молекул вокруг простых углерод-углеродных связей; соединения, отличающиеся только конформацией называются поворотными изомерами (конформерами).

Коррин – тетрапиррольный макроцикл, в котором три пиррольных фрагмента связаны через группы CCH_3 , а два соединены непосредственно.

Коферменты – органические соединения небелковой природы, входящие в состав некоторых ферментов; соединяясь с апоферментом, коферменты образуют каталитически активные комплексы.

Лейкоз – злокачественное заболевание, при котором в кровь поступает большое количество аномальных лейкоцитов (белых кровяных телец).

Липиды – обширная группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества; содержатся во всех живых клетках; липиды – один из основных компонентов биологических мембран; образуют энергетический резерв организма, участвуют в передаче нервного импульса.

Липофильность – способность вещества растворяться в жирах и жироподобных среда.

Макрофаги – клетки, способные поглощать и переваривать чужеродные или вредные для организма частицы: бактерии, остатки разрушенных клеток и т.д.

Металлотионеин – семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина.

Метилкобаламин – кофермент, участвующий в реакциях переноса метильной группы.

Метионин – серосодержащая моноаминомонокарбоновая кислота; входит в состав белков, служит в организме донором метильных групп при биосинтезе холина, адреналина и многих других биологически важных веществ, а также источником серы при биосинтезе цистеина.

Миелотоксичность – негативный эффект воздействия некоторых химических радиоактивных соединений антропогенного или биологического происхождения.

Миоглобин – глобулярный белок, запасующий в мышцах позвоночных животных и человека кислород.

Митохондрии – органоиды животных и растительных клеток; в митохондриях протекают окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие клетки энергией; число митохондрий в одной клетке от единиц до нескольких тысяч.

Мутагенез – процесс возникновения в организме наследственных изменений – мутаций; основа мутагенеза – изменения в молекулах нуклеиновых кислот, хранящих и передающих наследственной информации.

Нативный – находящийся в природном состоянии, не модифицированный, сохранивший структуру, присущую ему в живой клетке (например, нативный белок).

Нефротоксичность – способность некоторых химических веществ (включая лекарства) оказывать токсическое действие, проявляющееся поражением почек.

Нуклеозиды – гликозиды, в состав которых входят пуриновое или пиримидиновое основание и углевод рибоза или дезоксирибоза; содержатся во всех живых организмах в нуклеиновых кислотах и нуклеотидах.

Нуклеопротеиды – комплексы белков с нуклеиновыми кислотами; составляют основу заключенного в ядрах клеток наследственного вещества – хроматина, образуют многочисленные вирусы, рибосомы, информосомы.

Нуклеотиды (нуклеозидфосфаты) – фосфорные эфиры нуклеозидов; состоят из азотистого основания (пуринового или пиримидинового), углевода (рибозы или дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты; соединения из одного, двух, трех, нескольких или многих остатков нуклеотидов называются соответственно моно-, ди-, три-, олиго- или полинуклеотидами; нуклеотиды – составная часть нуклеиновых кислот, коферментов и других биологически активных соединений.

Олигомеры – полимеры сравнительно небольшой молекулярной массы.

Пептидная связь (-СО-NH-) – химическая связь, соединяющая аминогруппу одной аминокислоты с карбоксильной группой другой в молекулах пептидов и белков.

Пептиды – органические вещества, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью; в живых клетках пептиды синтезируются из аминокислот либо являются продуктами обмена белков.

Протеазы (протеолитические ферменты) – ферменты класса гидролаз; катализируют расщепление пептидных связей в белках и пептидах.

Протеиды – сложные белки, содержащие небелковый компонент – простетическую группу; в зависимости от ее химической природы протеиды подразделяют на нуклеопротеиды, липопротеиды, фосфопротеиды и др.; к протеидам относятся многие ферменты.

Радиовизуализация – диагностическое изображение, полученное при наблюдении за распадом ядер радиоактивных изотопов специальных веществ, вводимых пациенту.

Ретикулярная ткань – разновидность соединительной ткани, составляющая основу кроветворных органов и лимфоидных скоплений в слизистых оболочках.

Рибоза – моносахарид, присутствующий во всех живых клетках в составе РНК; производное рибозы – спирт рибит входит в состав ряда витаминов и коферментов.

Рибонуклеазы – ферменты, катализирующие расщепление рибонуклеиновых кислот.

Рибонуклеиновые кислоты (РНК) – высокомолекулярные органические соединения, тип нуклеиновых кислот; образованы нуклеотидами, в которые входят аденин, гуанин, цитозин и урацил и сахар рибоза (в ДНК вместо урацила – тимин, а вместо рибозы – дезоксирибоза); в клетках всех живых организмов участвуют в реализации генетической информации.

Рибосомы – внутриклеточные частицы, состоящие из РНК и белков; участвуют в биосинтезе белка; обнаружены в клетках всех живых организмов.

Сидерофильные элементы (сидерофилы) – в геохимической классификации элементов В.М.Гольдшмидта – группа химических элементов, включающая элементы семейства железа, палладий, платину, а также молибден и рений (всего 11 элементов), по геохимическим особенностям близких железу.

Стероиды – класс органических соединений; распространены в живой природе; к стероидам относятся стерины, желчные кислоты, витамины группы D, половые гормоны, гормоны надпочечников; входят в состав молекул стероидных гликозидов.

Субстрат – химическое вещество, подвергающееся превращению под действием фермента; концентрация субстрата в клетке оказывает регулирующее влияние на активность фермента.

Сцинтиграфия – метод функциональной визуализации, заключающийся во введении в организм радиоактивных изотопов и получении двумерного изображения путем определения испускаемого ими излучения.

Сцинтилляция – люминисценция малой продолжительности; применяется для обнаружения частиц и излучения.

Талассемия – наследственная форма анемии, вызываемая неправильным синтезом гемоглобина.

Трансферрины – сложные белки (гликопротеиды), переносящие ионы трехвалентного железа в организме; недостаток трансферринов приводит к нарушению обмена железа в организме.

Ферменты (энзимы) – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках; осуществляют превращения веществ в организме, направляя и регулируя тем самым его обмен веществ; по химической природе – белки; ферменты обладают оптимальной активностью при определенных рН, наличии необходимых коферментов и кофакторов, отсутствии ингибиторов; каждой вид ферментов катализирует превращение определенных веществ (субстратов).

Ферредоксины – железосодержащие белки; участвуют в реакциях фотосинтеза и процессе дыхания у растений, усвоения (фиксации) молекулярного азота у некоторых микроорганизмов.

Ферритин – железосодержащий белок печени, селезенки, костного мозга и других тканей; запасает железо в организме.

Флавопротеиды – сложные ферменты, в состав которых в качестве небелковых компонентов (коферментов) входят производные рибофлавина (витамина В₂); играют важную роль в окислительно-восстановительных реакциях во всех живых клетках.

Хелаты – комплексные соединения, в которых лиганд присоединен к центральному атому металла посредством двух или большего числа ковалентных связей; характеризуются наличием циклических группировок атомов, включающих атом металла.

Химиотерапия – лечение какого-либо инфекционного заболевания либо злокачественной опухоли с помощью токсина, губительно воздействующего на инфекционный агент или на клетки злокачественной опухоли.

Церулоплазмин – главный медьсодержащий белок крови, играющий важную роль в обмене железа и относящийся к альфа-2-глобулинам; в церулоплазмине содержится около 95% общего количества меди в сыворотке крови человека.

Цистеин – серосодержащая моноаминомонокарбоновая аминокислота; входит в состав белков, глутатиона; сульфгидрильная(-SH) группа важна для проявления биологической активности многих ферментов, белковых гормонов, токсинов; в организме легко превращается в цистин.

Цистин – серосодержащая аминокислота, димер цистеина; в белках появляется при образовании между остатками цистеина дисульфидных связей (-S-S-), которые поддерживают пространственную структуру белковой молекулы.

Цитохромы – сложные белки (гемопротеиды), осуществляющие в живых клетках ступенчатый перенос электронов и (или) водорода (посредством обратимого изменения валентности атома железа в геме) от окисляемых органических веществ к молекулярному кислороду.

Экцизионная репарация – система репарации ДНК, удаляющая из двойной спирали поврежденные азотистые основания.

Эметогенность – риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат.

Эпителий – тип ткани, состоящий из одного или нескольких слоев клеток, которые покрывают поверхности тела, выстилают внутренние полости и органы и образуют железы.

Эритроциты (красные кровяные клетки) – безъядерные клетки крови животных и человека, содержащие гемоглобин; переносят кислород от легких к тканям и углекислый газ от тканей к органам дыхания.

Эукариоты – домен живых организмов, клетки которых содержат ядро; эукариотами, в частности, являются животные, грибы и растения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Активность комплексов платины(II) с одно- и двухзарядными анионами (mal – малонат, Memal – метилмалонат, Etmal – этилмалонат, OHmal – гидроксомалонат, bzamma – бензилмалонат, cbd – циклобутандикарбоксилат, chxn – 1,2-диаминоциклогексан)

Соединение	Тип опухоли	ЛД ₅₀ , мг/кг	ТИ
<i>цис</i> -Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	саркома-180	16	-
<i>цис</i> -Pt(NH ₃) ₂ Br ₂	саркома-180	-	8
Pt(NH ₃) ₂ mal	плазмоцитома ADJ/PC6	225	12.2
Pt(NH ₃) ₂ Memal	саркома-180	-	-
Pt(NH ₃) ₂ Etmal	саркома-180	-	-
Pt(NH ₃) ₂ OHmal	плазмоцитома ADJ/PC6	150	30.6
Pt(NH ₃) ₂ bzamma	плазмоцитома ALJ/PC6	150	81.1
Pt(NH ₃) ₂ cbd	плазмоцитомаALJ/PC6	180	12.4
Pt(chxn)mal	асцитная саркома-180	-	-
Pt(chxn)Cl ₂	асцитная саркома-180	-	15-30

Приложение 2

Активность комплексов цис-PtL_nCl₂ в зависимости от природы амина L; n = 1 (моноамин), n = 2 (диамин)

Амин	Тип опухоли	ТИ
Метиламин	ADJ/PC6	1
Этиламин	саркома-180	-
Пропиламин	ADJ/PC6	37
Изобутиламин	ADJ/PC6	13
Изоамиламин	ADJ/PC6	125
<i>n</i> -Метиланилин	асцитная саркома-180	20
Бензиламин	асцитная саркома -180	160
Этилимин	ADJ/PC6	22
Пирролидин	ADJ/PC6	13
1,2-Пропилендиамин	саркома-180	12
1,3-Пропилендиамин	саркома-180	15-30
N- Этиламинопирролидин	ADJ/PC6	11
<i>o</i> -Фенилендиамин	саркома-180	20-80
1,2- Диаминоциклогексан	ADJ/PC6	7
4,5-Диметил- <i>o</i> - фенилендиамин	ADJ/PC6	57

Приложение 3

Активность комплексов платины(II) с аминциклоалканами (*цис*-PtL₂Cl₂) против плазмоцитомы ADJ/PC6

Аминоциклоалкан (L)	ТИ	ЛД ₅₀
Циклопропиламин	57	25
Циклобутиламин	90	31
Циклопентиламин	565	236
Циклогексиламин	3200	267
Циклогептиламин	625	35
Циклооктиламин	135	2.3

Приложение 4

Некоторые комплексные соединения металлов, используемые в клинической практике

Соединение	Функция
cis-[Pt(II)(NH ₃) ₂ Cl ₂] (цисплатин)	Противораковая
[Pt(1R,2R-dach)(oxalate)] (оксалиплатин)	Противораковая
[Gd(III)(DTPA)(H ₂ O)] ²⁻ (магневист)	Контрастный агент для МРТ
Tc(CNCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃) ₆ ⁺ (кардиолит)	Визуализация миокарда
Витамин B ₁₂	Противоанемическая
Na ₂ [Fe(II)(CN) ₅ NO]·2H ₂ O (нитропруссид натрия, ниприд)	Гипотензивная

- DTPA - диэтилентриаминпентаацетат
Dach - 1,2-диаминоциклогексан
МРТ - магнитно-резонансная томография

Приложение 5

Некоторые комплексы гадолиния(III), одобренные для
клинического использования в качестве контрастных агентов для МРТ

Комплекс	Название	lgK
$[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$	Magnevist	17,7
$[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$	Dotarem	18,3
$[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$	Omniscan	14,9
$[\text{Gd}(\text{HP-DOTA})(\text{H}_2\text{O})]$	ProHance	17,2
$[\text{Gd}(\text{bopta})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$	MultiHance	-
$[\text{Gd}(\text{DOTA-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$	Gadovist	-

DOTA - 1,4,7,10 – тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетраацетат

DTPA-BMA - (бис)метиламидное производное DTPA

HP-DOTA - гидроксипропильное производное DOTA

bopta - (9R,S) - 2,5,8-трис(карбоксиметил)-12-фенил-11-окса-
2,5,8-триазолодекан-1,9-дикарбоксилат

DOTA-butrol – 1, 4, 7-трис(карбоксиметил)-10-(1-гидроксиметил-
2,3-дигидроксипропил) -1,4,7,10-
тетраазациклодекан (производное DOTA).

Приложение 6

Характеристики комплексов технеция-99m

Процесс	^{99m} Tc-МИБИ	^{99m} Tc-тетрофосмин	^{99m} Tc-тебороксим
Экстракция МК*	40 %	54%	90 %
Доля в МК 2.2% от введенной активности	2.2 %	1.2 %	3.4 %
Перераспределение в МК	10-15 %	Незначимо	Почти отсутствует
Клиренс из МК	Медленный	Медленный	Быстрый
Биологический период полувыведения	11 ч	5 ч	>12 ч
Число инъекций	2	2	2

* МК - миокард

Приложение 7

Некоторые металлоферменты, которые являются мишенями для терапевтических агентов

Ферменты	Металл	Ингибитор
Металлопротеиназы матрикса	Zn (Ca)	Маримастат
Карбоангидраза	Zn	Сульфонамиды
АСЕ *	Zn	Каптоприл
Энкефалиназа	Zn	Тиофан
Металло-лактамазы	Zn	ФДС **
Цитохром Р450	Fe	Эритромицин
Оксигеназагема	Fe	Мезопорфирин олова
Рибонуклеотид-редуктаза	Fe	Гидроксимочевины
Липоксигеназа	Fe	Ацетогидроксаматы

* АСЕ - ангиотензинсвертывающий фермент

** ФДС – *n*-фенилзамещенный дибензилсукцинат

Приложение 8

Поступление некоторых металлов в организм и их эффекты

Металл	Рекомендованная доза	Последствия дефицита	Уровень токсичности
Ca	1 г	Повреждение костей	> 2.5 г в день
Cr	5-200 мкг	Изменение уровня инсулина	>70 мг (нарушение сердечного ритма)
Fe	10-15 мг	Анемия	> 60 мг (цирроз печени)
Cu	2 мг	Болезни сердца	7.5 г (летальная доза)
Zn	15 мг	Задержка роста	>500 мг (эметический синдром)

