

УДК 615.771.7 : 546.92

ХИМИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

Стеценко А. И., Преснов М. А., Коновалова А. Л.

Охарактеризована противоопухолевая активность комплексных соединений платины в связи с их составом, строением и свойствами. Установлена зависимость антибластных свойств комплексных соединений платины от заряда, природы нейтральных и ацидолигандов, геометрической конфигурации, степени окисления центрального атома. Высказаны предположения о механизме противоопухолевого действия комплексных соединений платины. Оценены перспективы применения комплексных соединений платины и других платиновых металлов в химиотерапии опухолей.

Библиография — 131 ссылка.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	665
II. Характеристика противоопухолевой активности комплексных соединений платины в связи с их химическим строением и свойствами	666
III. О механизме противоопухолевого действия комплексных соединений платины	678
IV. Противоопухолевая активность комплексных соединений других металлов	687

I. ВВЕДЕНИЕ

В ряде биологически активных веществ, таких как гемоглобин, хлорофилл, витамин В₁₂, некоторые ферменты, координирующим атомом и активным центром является металл (железо, магний, кобальт, медь, цинк и др.). Поэтому вполне обоснована целесообразность всестороннего изучения биологической активности комплексных соединений, в частности, их противоопухолевых свойств. Возможность широкого развертывания таких исследований подкреплена тем, что в настоящее время координационная химия накопила огромный опыт по синтезу комплексных соединений разных металлов, различных по структуре и сложности.

После публикации в 1912 г. работы Нойберга с сотр. [1] во многих странах было проведено большое число исследований по поискам противоопухолевых веществ среди соединений, содержащих металл. В Советском Союзе в этом направлении много работали исследователи киевской школы онкологов-экспериментаторов, в частности, Магат с сотр. [2], изучавшие противоопухолевые свойства комплексного соединения железа с виннокаменной кислотой. К сожалению, активных агентов обнаружить не удалось, и интерес к этому направлению химиотерапии злокачественных опухолей стал затухать. Однако в обзорах [3, 4] Ларионов и Вермель подчеркивали, что об этом направлении забывать нельзя, и считали перспективным изучение координационных соединений металлов как потенциальных противоопухолевых агентов.

В послевоенные годы значительные успехи в поиске противоопухолевых препаратов были достигнуты при изучении органических соединений — алкилирующих агентов, антиметаболитов, антибиотиков, растительных алкалоидов [5, 6]. Поэтому поиски новых противоопухолевых препаратов велись в основном среди этих соединений: так из 150000 ве-

ществ, испытанных в Национальном раковом институте США до 1970 г., только 20 неорганических [7].

Обнаружение в 1969 г. Розенбергом с сотр. [8] сильных противоопухолевых свойств у *цис*-дихлородиамминоплатины(II) (в дальнейшем будем сокращенно называть его ДДП), неорганического соединения, известного еще с прошлого века, вызвало у химиотерапевтов новый подъем интереса к комплексным соединениям металлов, в особенности платины. Комплекс ДДП оказал выраженное действие на ряд опухолей животных и человека [9, 10].

С этого момента во многих лабораториях разных стран начался интенсивный поиск новых противоопухолевых веществ среди комплексных соединений платины и развернулись исследования механизма их действия. Лишь в одном Национальном раковом институте США к 1977 г. было изучено в эксперименте около 500 различных комплексов платины [11], пять соединений подверглись изучению в онкологической клинике. С каждым годом интенсивность и широта исследований в данном направлении химиотерапии рака стремительно увеличивается, подключаются все новые и новые лаборатории. Состоялось три международных конгресса, опубликовано свыше 1000 работ, освещающих различные аспекты противоопухолевого действия комплексных соединений платины (и некоторых других металлов) в эксперименте и клинике. Изыскиваются рациональные пути создания активных препаратов, относящихся к координационным соединениям.

В данном обзоре на основании собственных исследований и литературных источников рассмотрены некоторые вопросы химии комплексных соединений платины, обладающих противоопухолевыми свойствами. Особое внимание уделено взаимоотношению структуры и действия соединений, одной из важнейших проблем химиотерапии. В обзоре использованы опубликованные за последние годы обобщающие статьи, доклады, материалы симпозиумов и конференций [7—10, 12—17].

II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ В СВЯЗИ С ИХ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ

1. Открытие противоопухолевой активности комплексных соединений платины

Первые работы по систематическому изучению противоопухолевой активности комплексных соединений платины и некоторых других металлов были начаты в США и СССР. В 1966 г. Кишнер и сотр. [18], используя в качестве лигандов уже апробированные активные противоопухолевые антиметаболиты — 6-меркаптопурин (Hmp) и бутилтиопурин (Butp) обнаружили на двух штаммах опухолей мышей эффективность комплексов $\text{Na}_2[\text{Pt}(\text{Hmp})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Pd}(\text{Butp})_3\text{Cl}]\text{Cl}$. Одновременно в 1965—1966 гг. в лаборатории экспериментальной химиотерапии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне Всесоюзный Онкологический научный центр АМН СССР) было проведено изучение действия ряда соединений, в частности, комплексов платины и палладия с 6-меркаптопурином и 5-фторурацилом и комплексов золота с 6-меркаптопурином [19, 20]. Наибольший лечебный эффект проявили комплексы палладия и золота с 6-меркаптопурином:

$[\text{Pd}(\text{Hmp})_2]\text{SO}_4$ — 80—92% торможения аденокарциномы АК-755, 50—60% торможения саркомы 180

$[\text{Au}(\text{Hmp})_3]\text{Cl}$ — 90—95% торможения АК-755

К сожалению, в работах [18, 20], не было выявлено каких-либо преимуществ в активности комплексных соединений по сравнению со свободными антиметаболитами; поэтому эти исследования имели лишь теоретическое значение.

Открытие Розенбергом антибластной активности ДДП [8] привлекло внимание исследователей к этой области и стимулировало дальнейшие поиски противоопухолевых агентов среди комплексных соединений металлов. Исследуя действие электрического поля на культуру кишечной палочки (*E. coli*), авторы в 1965 г. обнаружили прекращение клеточного деления и возникновение несбалансированного роста, что выразилось в удлинении микроорганизмов до 300 раз (образование так называемых нитеподобных форм бактерий) [21]. Электролиз проводился с помощью платиновых электродов, а питательная среда содержала NH_4Cl , Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , NaCl , MgCl_2 , Na_2SO_4 и другие ингредиенты. Исследование показало, что в процессе электролиза платина переходит в раствор с образованием неэлектролитного комплекса Pt(IV) *цис*-структуры, который далее на свету восстанавливался до *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], последнее соединение проявляло биологическую активность.

Результат работы [21] подтвердился при изучении прямого действия *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] на опухоли [8]. Комплекс *цис*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (в физиологическом растворе) вводили на определенный день после перевивки опухоли внутривенно; через некоторое время мышей убивали, и опухоль вырезали. Эффективность действия препарата оценивалась сравнением среднего веса опухоли, вырезанной у партии подвергшихся химиотерапии мышей (*T*), и среднего веса опухоли мышей контрольной группы (*K*); чем меньше отношение *T/K*, тем больше ингибирующий эффект комплекса. В опытах с саркомой 180 получены следующие данные:

Комплекс	[Pt(NH ₃ Cl) ₂]	[PtEnCl ₂]
Максимально переносимая		
доза, МПД, мг/кг	8	16
<i>T/K</i> , %	1	27

Здесь En — этилендиамин. Лучший результат показал комплекс [Pt(NH₃Cl)₂], для которого *T/K*=1%, что соответствует 99% торможения роста опухоли. Значительная часть животных была полностью излечена. В результате первичного отбора Розенберг пришел к заключению, что биологически активными являются неэлектролитные комплексы Pt(II) *цис*-структуры, содержащие две молекулы нейтрального инертного лиганда (NH₃, амин) и два аниона средней лабильности (предпочтительно ионы Cl⁻). После всестороннего экспериментального исследования терапевтического действия и побочных эффектов ДДП была передана на изучение в онкологическую клинику и нашла широкое применение при лечении ряда опухолей человека, особенно в комбинации с другими противоопухолевыми агентами [10, 22—24].

2. Геометрическая конфигурация неэлектролитных комплексов Pt(II) и их противоопухолевая активность

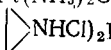
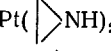
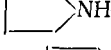
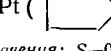
В табл. 1 приведены данные о противоопухолевой активности и избирательности действия изомерных диаминодиацидокомплексов Pt(II) по отношению к двум штаммам перевиваемых опухолей мышей [7]. Противоопухолевое действие комплексов, вводимых внутривенно однократно в максимально переносимой дозе (МПД), на саркому 180 определено через 10 дней после инъекции и выражено в процентах торможения роста новообразований. Избирательность действия веществ

ТАБЛИЦА 1

Влияние геометрической изомерии неэлектролитных комплексов Pt(II) на их
противоопухолевую активность [7, 17]
Саркома 180

Комплекс	Среда	Интервал доз, мг/кг	Токсич. предел, мг/кг	T/K, %	Доза, мг/кг
<i>цис</i> -[Pt(NH ₃ Cl) ₂]	S	0,5—20	8	1	8
<i>транс</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂]	S	2,5—40	40	85	2,5—40
<i>цис</i> -[Pt(CH ₃ NH ₂ Cl) ₂]	S	10—30	12—20	25	15
<i>транс</i> -[Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ Cl ₂]	S	5—100	25	100	5—20
<i>цис</i> -[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂ Cl) ₂]	S	5—50	45	14	40
<i>транс</i> -[Pt(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ Cl ₂]	S	5—20	20	105	5—20
<i>цис</i> -[Pt(NH ₃ Br) ₂]	B	5—20	15	30	14
<i>транс</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Br ₂]	B	10—40	40	110	10—40

ADJ/PC₆ плазмацитома

Комплекс	Среда	Интервал доз, мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₉₀ , мг/кг	ТИ
<i>цис</i> -[Pt(NH ₃ Cl) ₂]	A	0,1—40	13,0	1,6	8,1
<i>транс</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂]	A	0,1—40	27,0	>27,0	<1,0
<i>цис</i> -[Pt( ₂)]	A	2,5—160	56,5	2,6	21,7
<i>транс</i> -[Pt( ₂)]	A	2,5—160	18,0	>18,0	<1,0
<i>цис</i> -[Pt( ₂)]	A	3—200	140	10,8	13,1
<i>транс</i> -[Pt( ₂)]	A	3—200	72	>72	<1,0

Обозначения: S—0,13 M NaCl, B—0,04 M NaBr A—суспензия в арахисовом масле.

исследована на мышах с плазмацитомой ADJ/PC₆ при той же схеме опытов и выражена терапевтическим индексом ТИ = ЛД₅₀/ЭД₉₀, где ЭД₉₀ — эффективная доза, дающая 90%-ное торможение роста опухолей на десятый день после инъекции. Чем выше ТИ, тем больше пртивоопухолевая активность и тем меньше токсическое действие вещества на организм.

Приведенные в табл. 1 данные на примерах изомерных комплексов с различными аминами и ацидолигандами полностью подтвердили заключение о том, что при наличии у комплекса антибластомной активности последняя присуща только *цис*-изомеру; *транс*-изомеры не имеют пртивоопухолевых свойств (ТИ = 1).

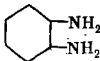
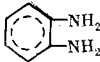
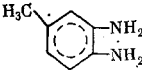
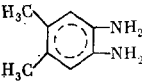
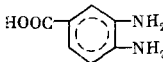
Поскольку это заключение носит общий характер, то в процессе поисков новых противоопухолевых препаратов платины основное внимание уделялось синтезу неэлектролитных соединений *цис*-строения (табл. 2). Особенно легко такие комплексы получаются при действии на хлорплатиниты К или Na бидентатных аминов, связывающихся с платиной подобно этилендиамину. Среди них наиболее перспективными оказались комплексы с 1,2-диаминоциклогексаном.

Из данных табл. 2 видно, что некоторые из комплексов, несмотря на *цис*-конфигурацию¹, мало активны по отношению к плазмацитоме (ТИ ~ 2).

¹ Геометрическую конфигурацию изомеров мы или указываем (*цис*- или *транс*-), или пользуемся координатной формой записи, например *цис*-[Pt(NH₃Cl)₂], *транс*-[Pt(NH₃)₂Cl₂].

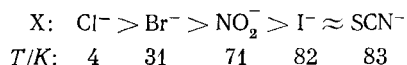
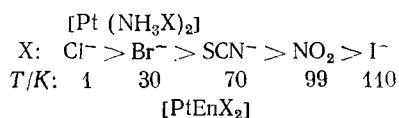
ТАБЛИЦА 2

Активность некоторых новых комплексов типа
 $[PtLCl_2]$ с бидентатными
 лигандами по отношению к плазмацитому ADJ/PC₆ [25—27]

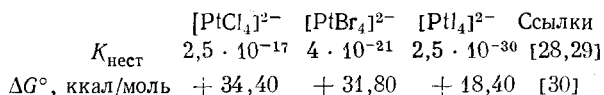
Лиганд L	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₅₀ , мг/кг	ТИ
	14,1	2,1	6,9
	48	2,4	20
	22,5	3,7	5,3
	283	2,5	113
	180	90	2

3. Природа ацидолиганда в *цис*-изомерах

Среди комплексных *цис*-неэлектролитов с монодентатными ацидолигандами большую активность проявляют хлоридные лиганды. Так, по отношению к саркоме 180 активность меняется в рядах [7]:



В направлении от Cl^- к I^- возрастает устойчивость связи $Pt-X$, что видно из падения общей константы нестойкости и уменьшения положительного значения стандартного термодинамического потенциала:



Эти данные говорят об антибатности изменения устойчивости связи $Pt-X$ и активности комплекса. Комплексы с бидентатно связанными карбоксилат-ионами типа $[Pt(NH_3)_2X]$ и $[PtEnX]$ обладают значительной активностью, причем малонатные и замещенные малонатные комплексы ($T/K=7-12\%$) активнее оксалатных ($T/K=25-26\%$) [7]. Неожиданным оказалось, что комплекс $[PtEnC_2O_4]$ в отличие от $[Pt(NH_3)_2C_2O_4]$ оказывает подобно аквакатионным комплексам курареподобное действие. В обычных условиях $[PtEnC_2O_4]$ не гидролизует; по-видимому, в организме происходит ферментативный гидролиз комплекса. С цикличе-

ТАБЛИЦА 3

Активность *цис*-неэлектролитных комплексов Pt(II) с 1,2-диаминоциклогексаном и различными ацидолигандами по отношению к лимфолейкозу L-1210 [33, 34]

Лиганд	SO_4^{2-}	OH^-	$\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_4^-$	NH_2SO_3^-	NO_3^-	Cl^-
<i>M</i> , %	100	80	70	50	30	22	18
Лиганд	HPO_4^{2-}	SO_3^{2-}	BrO_3^-	SeO_4^{2-}	SiF_6^{2-}	NO_2^-	CNO^-
<i>M</i> , %	14	14	32	7	3	1	0

ским ацидолигандом — гипонитрит-ионом $\text{N}_2\text{O}_2^{2-}$ впервые выделены комплексы $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{N}_2\text{O}_2]$ и $[\text{PtEnN}_2\text{O}_2]$ [31].

Изучение противоопухолевой активности этих соединений проведено на трех штаммах перевиваемых опухолей мышей: аденокарциноме 755, раке легкого Льюис (LLC) и лейкозе L-1210. Комплексы растворяли в физиологическом растворе и вводили мышам внутривенно в максимальной переносимых дозах. Оба гипонитритных комплекса активности проявили на аденокарциноме 755 (73—80% торможения роста опухоли по отношению к контролю). В отличие от $[\text{PtEnC}_2\text{O}_4]$ комплекс $[\text{PtEnN}_2\text{O}_2]$ не обладает нейротоксичностью [32].

В работах [33, 34] на примере пятнадцати ацидолигандов подробно изучено влияние природы ацидолиганда на противоопухолевую активность серии неэлектролитных *цис*-комплексов Pt(II) с 1,2-диаминоциклогексаном (табл. 3). Активность *M* оценивалась по формуле:

$$M = \frac{\text{ЛД}_{50} \cdot \text{УПЖ}_{\text{опт}}}{\text{ИД}_{99,9} \cdot 100}.$$

Здесь $\text{ИД}_{99,9}$ — доза, убивающая 99,9% опухолевых клеток, $\text{УПЖ}_{\text{опт}}$ — оптимальное увеличение продолжительности жизни (в %). Чем больше величина *M*, тем выше активность комплекса.

Наиболее активен сульфатный комплекс ($M=100\%$). В этом случае также комплексы с менее прочно связанными ацидолигандами оказываются более активными; активность падает в ряду $\text{SO}_4^{2-} > \text{B}_4\text{O}_7^{2-} > \text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_4^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^-$. Изменение природы ацидолиганда отражается не только на устойчивости связи, но и на растворимости комплекса, что в свою очередь влияет на его противоопухолевые свойства. В данной серии в большинстве случаев более растворимые комплексы и более активны.




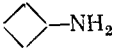
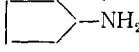
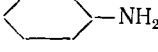
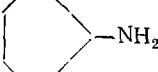
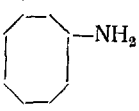
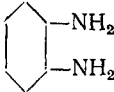
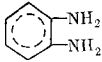
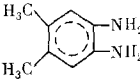
4. Природа амина в *цис*-изомерах

Замена NH_3 на амины различного строения значительно меняет активность комплекса; представление об этом можно получить из табл. 1. Так, по отношению к саркоме 180, алифатические амины — CH_3NH_2 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, снижают активность комплекса. Анилин и пиридин мало влияют на активность.

Весьма чувствительной к природе амина в *цис*- $[\text{Pt}(\text{ACl})_2]$ оказалась плазмацитома ADJ/PC₆. В табл. 4 приведены данные по активности комплексов этого типа, содержащих NH_3 , метиленамин, гетероциклические амины — этиленмин и пирролидин, ряд алициклических аминов (комплексы с аминами плохо растворимы в воде и вводились внутривенно мышам в виде суспензии в арахисовом масле). Замена NH_3 на гетероциклические амины в 2—3 раза улучшает результаты. Особенно

ТАБЛИЦА 4

Влияние природы амина на противоопухолевую активность
цис-неэлектролитных комплексов Pt(II) по отношению к плазмацитоне
ADJ/PC₆ [7, 26]

Амин	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₉₀ , мг/кг	ТИ
Комплексы вида [Pt(ACl) ₂]			
NH ₃	13,0	1,6	8,1
CH ₃ NH ₂	18,5	18,5	1,0
	56,5	2,6	21,7
	140	10,8	13,1
	56,5	2,8	24,6
	67	6	11
	480	2,4	200
	3200	12	267
	625	1,8	35
	660	230	2,9
Комплексы вида [Pt(ACl) ₂]			
	14,1	2,1	6,9
	48,0	2,4	20,4
	283	2,5	113

резко возрастает активность при введении алициклических аминов: ТИ возрастает до 200 (циклопентиламин) или до 267 (циклогексиламин). Рост ТИ вызван резким падением токсичности комплексов: ЛД₅₀ для циклогексиламина составляет 3200 мг/кг, а для NH₃ — 13 мг/кг; ингибирующее действие (ЭД₉₀) при этом меняется незначительно.

Такие высокие терапевтические индексы не встречаются у других противоопухолевых препаратов. Результат обнадеживает, так как можно, изменяя состав комплекса, получать достаточно эффективные и малотоксичные препараты. Недостатками комплексов с алициклическими лигандами является их плохая растворимость, что затрудняет применение.

ние в клинике, и более узкий, чем у ДДП, спектр действия; так, они мало активны по отношению к саркоме 180 и L-1210. Наиболее разносторонним действием обладает комплекс с циклопентиламином. Комплексы с алициклическими диаминами (1,2-диаминоциклогексаном) также активны по отношению к L-1210. Вместе с тем следует отметить, что в ряде случаев трудно сделать однозначные заключения относительно влияния природы амина или заместителя на активность комплекса, так как эффект зависит от штамма опухоли. Например, $[\text{Pt}(\text{PyCl})_2]$ [35] активен по отношению к асцитной карциноме Эрлиха и мало активен при саркоме 180. Активность комплекса чувствительна также к строению лиганда: комплекс $[\text{PtLCl}_2]$, содержащий *транс*-1,2-диаминоциклогексан, более активен, чем комплекс с *цис*-1,2-диаминоциклогексаном, причем у комплекса с левовращающим *l-транс*-изомером активность наибольшая [36].

В координационной химии обычно связывают реакционную способность комплексов с электронным строением лигандов, их σ -донорными и π -акцепторными свойствами. Сопоставление такого рода для противоопухолевой активности сделать трудно, так как противоопухолевая активность определяется не только химическими и физико-химическими характеристиками, но и другими факторами — лиофильностью и лиофобностью комплексов, проницаемостью их через клеточную мембрану, фармакинетическими параметрами.

5. Растворимость *цис*-неэлектролитов

Большинство дихлородиаминов $\text{Pt}(\text{II})$ плохо растворимые в воде; вместе с тем для внутривенных инъекций комплексы должны обладать достаточной растворимостью. Поэтому усилия исследователей направлены на синтез растворимых активных комплексов (табл. 5).

Повышения растворимости в воде можно достигнуть: 1) заменой ионов Cl^- на циклические карбоксилат-ионы, например малонат и его производные; 2) введением гидрофильных групп в лиганд; 3) переходом к менее прочно связанным ацидолигандам; 4) переходом к комплексным соединениям $\text{Pt}(\text{IV})$ (не во всех случаях). Замена 2Cl^- на mal^{2-} в комплексах, где L — 1,2-диаминоциклогексан или другие диамины увеличивает растворимость в 5—10 раз (табл. 6). В меньшей степени это наблюдается для аммиакатов (за исключением замены 2Cl^- на mal^{2-}). Причина, видимо, в том, что в случае циклического ацидо-лиганда межмолекулярные связи ослаблены и энергия решетки меньше.

Введение органического заместителя (C_2H_5) понижает растворимость комплекса, а введение лиофильной OH -группы увеличивает ее. Увеличение гидролизуемости комплекса в случае менее прочно связанных лигандов (SO_4^{2-} , NO_3^-) также способствует росту растворимости комплексов с 1,2-диаминоциклогексаном [33, 34, 37, 38] (табл. 6).

Активность комплексов $[\text{PtL}'\text{X}_2]$ падает в ряду $\text{L}' : \frac{1}{2}\text{SO}_4^{2-} > \text{OH}^- > \frac{1}{2}\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$; в этой же последовательности уменьшается и их растворимость в воде при 40°C [33]. Отсюда можно заключить, что более растворимые комплексы более активны. Однако это не всегда так: в сериях комплексов с разветвленными алифатическими аминами и алициклическими аминами менее растворимый комплекс обладает меньшей токсичностью, и поэтому имеет наиболее высокий терапевтический индекс ТИ [27].

Сопоставляют противоопухолевую активность и с неводной, липидной растворимостью, так как последняя связана с мембранной проницаемостью комплекса. Для этого определяют растворимость комплексов в *n*-октаноле или хлороформе весьма чувствительными методами — атом-

ТАБЛИЦА 5

Влияние ацидолиганда и заместителей на растворимость комплексов в воде при комнатной температуре L — 1,2-диаминоциклогексан [7, 26, 30]

Комплекс	Растворимость, г/100 мл H ₂ O	Комплекс	Растворимость, г/100 мл H ₂ O
[PtEnCl ₂]	0,08	[Pt(NH ₃ Cl) ₂]	0,22
[PtEnmal]	1,00	[Pt(NH ₃) ₂ mal]	0,04
[PtEn(C ₂ H ₅ -mal)]	0,10	[Pt(NH ₃) ₂ (CH ₃ -mal)]	0,25
[PtLCl ₂]	0,10	[Pt(NH ₃) ₂ (C ₂ H ₅ -mal)]	0,59
[PtLmal]	0,5	[Pt(изо-PrNH ₂) ₂ Cl ₂]	0,10
[PtL(OH-mal)]	1,5	[Pt(изо-PrNH ₂) ₂ mal]	3,50

ТАБЛИЦА 6

Сравнение растворимости комплексов типов [PtL'X₂] и [PtL''X₂]
(L' — 1,2-диаминоциклогексан; L'' — о-фенилендиамин) и их
противоопухолевой активности (L-1210) [37, 38]

X в комплексе [PtL'X ₂]	Растворимость при 25°C, мг/мл	M, %	X в комплексе [PtL''X ₂]	Растворимость при 25°C, мг/мл	УПЖ, %
BrCH ₂ COO ⁻	1	200	1/2 SO ₄ ²⁻	5	100
1/2 SO ₄ ²⁻	3	100	NO ₃ ⁻	5	48
1/2 mal ²⁻	0,5	23	BrCH ₂ COO ⁻	5	43
Cl ⁻	0,1	18	1/2 mal ²⁻	0,25	23

но-абсорбисным, флюоресцентным [27]. В серии с алициклическими аминами наилучшие ТИ имеют комплексы с циклопентил- и циклогексиламинами, у которых растворимости в воде и хлороформе соизмеримы — коэффициенты распределения $K_{\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}}$ равны 0,88 и 0,84. К сожалению, имеется много несоответствий, и прежде всего для ДДП, для которых ТИ=8, а $K_{\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}}=0,008$. Поэтому в настоящее время затруднительно делать какие-либо предсказания относительно активности комплексов на основании коэффициентов распределения их между неводной и водной фазами. Несомненно одно, что для внутривенных инъекций при клинических испытаниях нужны достаточно растворимые в воде комплексы.

6. Природа донорного атома в нейтральном лиганде

В *цис*-изомерах [Pt(ACl)₂] переход от аминов к фосфор- или серусодержащим лигандам [P(C₆H₅)₃, ДМСО, S(C₂H₅)₂ и др.] приводит к исчезновению активности: процент торможения роста саркомы 180 лежит в пределах 40—20 [7]. Эти лиганды обладают сильным *транс*-влиянием. Возможно, что вследствие этого значительно увеличивается подвижность иона Cl⁻ в *транс*-положении к лиганду и возрастает способность комплекса к неспецифическим реакциям, как в случае *транс*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Неактивен и комплекс с циклически связанным гликоколят-ионом [Pt(NH₂CH₂COO)₂].

7. Противоопухолевая активность заряженных комплексов Pt(II)

Выше было упомянуто, что противоопухолевая активность присуща неэлектролитным комплексам Pt(II), лучше проникающим через клеточную мембрану. В 1975 г. Дэвидсон, Розенберг и др. [39] обнаружили

ТАБЛИЦА 7

**Противоопухолевая активность платиновых пириимидиновых «синей»
(асцитная саркома 180) [39, 42]**

Комплекс	Токсическая доза, мг/кг	УПЖ, %	Однократная доза, мг/кг	Число излеченных мышей/число взятых в опыт мышей
цис-[Pt(NH ₃ Cl) ₂]	10	49	7	1/12
«Платиновые пириимидиновые сини»				
Урацил	400	91	200	5/6
5-6-Дигидроурацил	400	92	200	4/6
6-метилурацил	800	87	600	3/6
5,6-Диметилурацил	400	100	400	5/6
5-Фторурацил	100	90	100	4/6
5-Фторурацил свободн.		8	60	0
5-Хлорурацил	200	67	50	3/6
Тимин	450	72	300	2/6

противоопухолевую активность у комплексных соединений, отличных по строению от неэлектролитных комплексов платины, так называемых «платиновых пириимидиновых синей». Эти вещества получают длительной выдержкой (в течение 1—2 недель) раствора [Pt(NH₃H₂O)₂](NO₃)₂ при 37°С с 2,4-диоксипириимидинами — урацилом, тиминном и их производными (табл. 7). Из образовавшегося синего раствора выделяют добавлением спирта и при охлаждении аморфные синие или зеленые осадки. Химия «пириимидиновых синей» не изучена; известен лишь их брутто-состав. Большинство анализов соответствуют отношениям Pt:NH₃:пириимидин:ОН=1:2:1:1. Электрофоретическим и хроматографическим методами обнаружено, что платиновые пириимидиновые сини содержат платину в виде катиона и имеют строение [Pt(NH₃)₂(пириимидин)X]_n, где X=NH₃⁺, CH₃COO⁻, 1/2SO₄²⁻, Cl⁻ и др. [40]. С рядом анионов (например В(С₆Н₅)₄⁻, PF₆⁻, P₂O₇⁴⁻) они образуют синие осадки. Таким образом, эти соединения относятся к немногим активным катионным комплексам.

«Сини» представляют собой смеси полимерных частиц, молекулярная масса которых лежит в пределах 1000—3000. В полимеризации принимают участие мостиковые гидроксо- и оловые группы и анионы оснований.

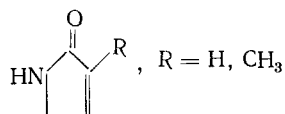
По данным рентгеноэлектронной спектроскопии, «сини» содержат Pt(II) (энергия ионизации $E_{\text{Pt } 4f}=74$ эВ). Вместе с тем, парамагнитные свойства этих соединений связывают с наличием в них трехвалентной платины Pt(III), содержание которой может достигать 25% (что соответствует средней степени окисления платины 2,25) [40, 41]. Было исследовано на нескольких штаммах опухолей мышей ~70 комплексов типа «синей». Из них 14 комплексов на саркоме 180 показали более высокий терапевтический эффект, чем ДДП (см. табл. 7).

К достоинствам «синей» относятся хорошая растворимость в воде (5%, а для ДДП 0,1%) и меньшая токсичность, чем у ДДП (ЛД₅₀=200—500 мг/кг, а для ДДП 12—14 мг/кг). Активность комплекса Pt(II) с 5-фторурацилом значительно выше, чем активность свободного лиганда [39]. Биохимические и электронномикроскопические исследования показали, что «сини» почти не взаимодействуют с протенами, но прочно связываются ядерной ДНК; с их помощью можно «метить» ДНК и следить за ее изменениями [40, 41].

В работе [39] высказано предположение, что механизм действия «синей», относящихся к числу заряженных комплексов, отличается от механизма действия неэлектролитов [39].

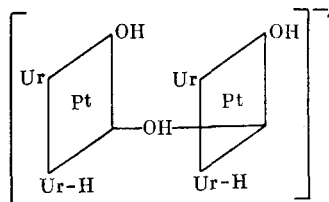
Были выделены также «сини» другого типа, которые образуются при действии нитрата серебра на алифатические нитрилы RCN и выдерживании при 37°С в течение 4—6 дней. Наибольшими противоопухолевыми свойствами обладали синие не растворимые в ацетоне вещества — они увеличивали продолжительность жизни мышей с асцитной саркомой 180 на 90%. Предполагают, что происходит медленный гидролиз нитрила, в ходе которого получают комплексные соединения платины с амидами

$R-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$. Урацил и тимин, дающие «пиримидиновые сини», также содержат фрагмент подобной структуры [43]:



Обнаружена [44] активность и у одного мономерного катионного комплекса, не относящегося к классу «синей». Комплекс с четырехдентатным полиамином — спермином активен по отношению к лейкемии Р-388, однако уступает *цис*-дихлордиамминплатине по величине ингибирующего эффекта.

Авторы работы [45] обнаружили активность и у некоторых анионных комплексов Pt(II). Взаимодействие неэлектролитного комплекса с мочевиной *транс*-[PtUr₂Cl₂] в щелочной среде (рН ~9,5), сопровождается образованием интенсивно-окрашенного синего раствора, из которого добавлением спирта выделены синие осадки состава M[Pt₂Ur₂(Ur—H)₂(OH)₃], где M=Na⁺, K⁺, а (Ur—H) — депротонированная молекула мочевины. Эти вещества хорошо растворимы в воде; комплексный анион остается неизменным в реакциях двойного обмена, что следует из выделения синих, трудно растворимых осадков с солями Ag⁺ и Tl⁺. Энергия ионизации платины $E_{\text{Pt } 4f} = 73,3$ эВ (по данным, полученным в Институте общей и неорганической химии АН СССР Нефедовым [45]), что соответствует степени окисления платины, равной двум. Электронный спектр поглощения водного раствора комплекса характеризуется полосой поглощения с $\lambda_{\text{max}} = 620$ нм, $\epsilon_{\text{max}} = 3300$. Комплексы устойчивы в водном растворе; спектр поглощения не меняется в течение суток. Положение полосы поглощения этих «анионных синей» отличается от полос поглощения катионных пиримидиновых синей ($\lambda_{\text{max}} = 752$ нм [40] и близко к наблюдаемому в спектрах синих комплексов, полученных действием неполного амида щавелевой кислоты NH₂COSOON на хлороплатинит калия ($\lambda_{\text{max}} = 620\text{—}625$ нм) [46]. Для анионных комплексов может быть предложена следующая структура с двумя концевыми и одной мостиковой OH-группой [45].

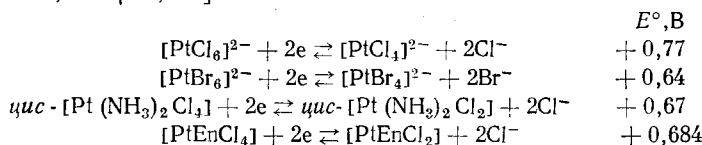


Анионный комплекс состава $K[Pt_2U_2(Ur-H)_2(OH)_3]$ изучен на противоопухолевую активность на шести штаммах перевиваемых опухолей мышей: лимфолейкозе L-1210, гемоцитобластозе La, плазмацитоме МОРС-406, аденокарциноме молочной железы (АК-755), аденокарциноме толстого кишечника (штамм АКАТОЛ) и плоскоклеточном раке шейки матки РШМ-5 [45]. Установлено, что комплекс мало токсичен: однократная максимально переносимая доза — свыше 500 мг/кг. Значительная противоопухолевая активность анионного комплекса отмечена на трех штаммах солидных опухолей мышей: АК-755 (85% торможения роста опухоли), РШМ-5 (81%), АКАТОЛ (55%). По отношению к двум лейкозам и плазмацитоме МОРС-406 комплекс оказался неактивным.

Приведенные примеры показывают, что «запрет на заряд» не является непреложным: существуют катионные и анионные комплексы, также обладающие определенной активностью, однако в меньшей степени, чем неэлектролитные. Интересно, что активные катионные и анионные комплексы имеют полимерное строение.

8. Противоопухолевая активность комплексных соединений $Pt(IV)$

Два активных комплексных неэлектролита $Pt(IV)$ описаны в работах [8, 9]: *цис*- $[Pt(NH_3)_2Cl_4]$ и $[PtEnCl_4]$. Предполагалось, что в биологической среде эти соединения восстанавливаются до комплексов $Pt(II)$, которые и являются действующим началом. Возможность такого восстановления вытекает из сравнения окислительно-восстановительных потенциалов этих соединений и биологической среды, для которой $E^0 = 0-0,5$ В [30, 47].



Аналогичные процессы происходят и с комплексами $Rh(III)$ в биологической среде они восстанавливаются в активные комплексы $Rh(II)$ [48].

Комплексы $Pt(IV)$ устойчивее и инертнее комплексов $Pt(II)$, поэтому основное внимание исследователей было сосредоточено на последних. Однако высказывалось мнение, что комплексы $Pt(IV)$ будут лучше проникать через мембрану. Интерес к комплексам $Pt(IV)$ возрос после того, как было обнаружено, что некоторые неэлектролитные комплексы $Pt(IV)$ тетрахлоро-комплексы $[PtA_2Cl_4]$ и, в особенности, дигидроксо-комплексы $[PtA_2Cl_2(OH)_2]$, лучше растворяются, чем исходные дихлородиаминны $Pt(II)$. В отдельных случаях при окислении возрастает и растворимость в $CHCl_3$, характеризующая отношение к липидам [27].

К сожалению, сопоставление ингибирующего действия и токсических свойств комплексных соединений $Pt(II)$ и $Pt(IV)$ не позволяет сделать однозначного заключения об изменении этих характеристик при окислении. Так, комплексы $Pt(IV)$ с алициклическими лигандами [27] и с 1,2-диаминоциклогексаном [38] менее активны и более токсичны, чем комплексы $Pt(II)$. Вместе с тем для $L=NH_3$, *изо*- $C_3H_7NH_2$ токсичность комплексов $Pt(IV)$ меньше; для $L=NH_3$ и терапевтическое действие комплексов $Pt(IV)$ оказывается большим.

В 1977 г. одновременно и независимо двумя группами исследователей (в СССР [49] и в Англии [27]) была обнаружена высокая активность комплекса $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$, не уступающая эффективности ДДП. Авторы работы [49] исследовали соединение на пяти штаммах перевиваемых опухолей и лейкозов мышей (табл. 8), а работы [27] — лишь на плазмацитоме ADJ/PC₆.

ТАБЛИЦА 8

Противоопухолевая активность комплекса $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$

Доза, мг/кг	Интервал, ч	Количество инъекций	Увеличение продолжительности жизни мышей, %		Торможение роста опухолей (%) на 10-й день после терапии		
			L-1210	Гепатома 22 (асцитная)	АК-755	АКАТОЛ	Саркома 180
50		1	50	*	96	45	76
25	24	5	90	*	83	87	76
15	24	5	90	160	83	87	*

* Исследование не проводилось.

Следует отметить, что комплекс $[Pt(NH_3Cl)_2(OH)_2]$ характеризуется в десять раз меньшей токсичностью, чем ДДП. В настоящее время это соединение углубленно изучают в ВОНЦ АМН СССР; показано, что *транс*-изомер этого соединения активностью не обладает [49].

Интересно, что обнаружена [50] определенная активность у анионных комплексов платины (IV) вида $(NH_4)_2[PtNaI_4(OH)_2]$; максимальная активность оказалась у $(NH_4)_2[PtBr_4(OH)_2]$. Это соединение значительно (на 70%) тормозило рост аденокарциномы молочной железы мышей (штамм АК-755) и на 65% увеличивало продолжительность жизни животных с лейкозом L=1210. Авторы [50] объясняют это тем, что бромидсодержащие анионы Pt(II) легче восстанавливаются, чем хлоридные, и более лабильны, чем иодидные.

Таким образом, большинство исследователей склоняется к мнению, что механизм действия неэлектролитных комплексов Pt(IV) включает стадию их предварительного восстановления до комплексов Pt(II). Однако не исключается полностью и возможность непосредственного воздействия комплексов Pt(IV) на клетки опухоли: два комплекса Pt(IV) с замещенным этилендиаминми $[PtACl_4]$ обладают активностью (найденно, что $TI=3,05$ при $A=(CH_3)_2N(CH_2)_2NHCH_3$; $TI=1,7$ при $A= (CH_3)_2N(CH_2)_2N(CH_3)(C_2H_5)$, в то время как соответствующие неэлектролиты Pt(II) не активны [30].

9. Наиболее перспективные комплексы

Подытоживая литературные данные, можно выделить примерно 30 наиболее активных неэлектролитных комплексов Pt(II) и Pt(IV) с амином, аминами и различными ацидолигандами.

I. Комплексы Pt(II) с NH_3 .

$[Pt(NH_3Cl)_2]$ (1), $[Pt(NH_3)_2C_2O_4]$ (2), $[Pt(NH_3)_2mal]$ (3), $[Pt(NH_3)_2N_2O_2]$ (4), $[Pt(NH_3)_2L]$ (L - 1,1-циклобутандикарбоксилат-анион) (5).

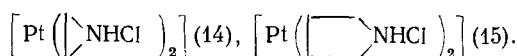
II. Комплексы Pt(II) с алифатическими моноаминами.

$[Pt(изо-C_2H_7NH_2Cl)_2]$ (6), $[Pt(изо-C_5H_{11}NH_2Cl)_2]$ (7).

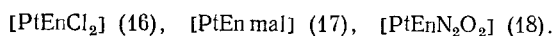
III. Комплексы Pt(II) с алициклическими моноаминами.

$[Pt(\text{—NH}_2\text{Cl})_2]$ (8), $[Pt(\text{—NH}_2\text{Cl})_2]$ (9),
 $[Pt(\text{—NH}_2)_2mal]$ (10), $[Pt(\text{—NH}_2)_2SO_4]$ (11),
 $[Pt(\text{—NH}_2\text{Cl})_2]$ (12), $[Pt(\text{—NH}_2\text{Cl})_2]$ (13).

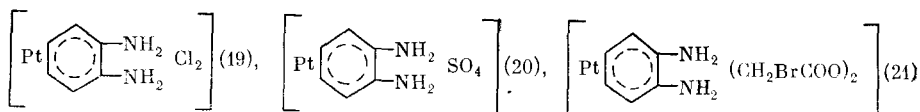
IV. Комплексы Pt(II) с гетероциклическими моноаминами



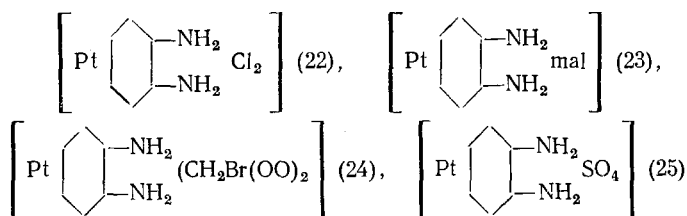
V. Комплексы Pt(II) с алифатическими диаминами



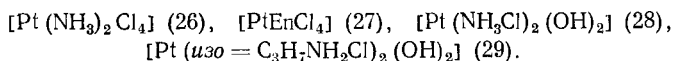
VI. Комплексы Pt(II) с ароматическими диаминами.



VII. Комплексы Pt(II) с алициклическими диаминами.



VIII. Комплексы Pt(IV).



IX. Платиновые пиримидиновые сини и некоторые другие заряженные комплексы (30).

Однако в отношении клинического исследования перспективна только примерно половина этих соединений: комплекс должен проявлять значительную активность при широком спектре экспериментальных опухолей, быть мало токсичным и достаточно хорошо растворяться в воде. Совокупностью таких свойств в той или иной мере обладают комплексы: (1), (5)—(13), (22)—(26), (28), (29); некоторые из этих соединений проходят в настоящее время различные стадии клинических испытаний. Детально изучено действие ДДП, заканчивается вторая фаза испытаний; лечению подверглось свыше 1000 больных. Подробные данные о результатах клинических испытаний комплексов, а также о токсических свойствах соединений и мерах их устранения содержатся в обзоре [10].

III. О МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

Одним из главных требований экспериментальной и клинической химиотерапии злокачественных опухолей является избирательность действия лекарственных средств на клетки раковой опухоли и возможно меньшее повреждающее их влияние на нормальные клетки. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными характеризуются более высоким уровнем синтеза ДНК, и именно на эти макромолекулы направлено действие ряда противоопухолевых препаратов, в частности, алкилирующих веществ.

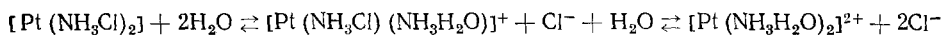
Молекулярно-биологическими исследованиями *in vitro* с применением меченных тритием тимидина, уридина и лейцина [51, 52] и в опытах *in vivo* [53] показано, что обладающий противоопухолевой активностью комплекс $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$ избирательно подавляет синтез ДНК, но мало влияет на синтез РНК и протеинов. Таким образом, на межмолекулярном уровне определена мишень, которую поражают комплексы платины в организме.

Существует несколько точек зрения относительно причин различной противоопухолевой активности комплексных соединений платины различного состава и строения.

Определенную роль играют биофизические факторы; неэлектролитные комплексы способны в большей степени, чем заряженные, проникать через клеточную мембрану, чему способствует их большая липидная растворимость.

1. Роль химических и физико-химических факторов

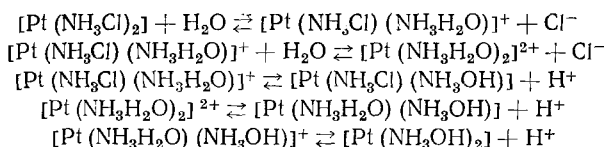
Для платины характерно образование устойчивых связей с азотсодержащими лигандами, что делает вероятным протекание нуклеофильного замещения ацидолигандов в комплексе на азотистые основания ДНК. Однако для того, чтобы «дойти» до клеточной ДНК, комплексы должны «по пути» вступать в реакции с другими биологически-активными лигандами — протеинами, аминокислотами и др. Это обуславливает связь химической реакционной способности, термодинамической устойчивости и кинетической лабильности комплексных соединений платины с их противоопухолевой активностью. Имеющиеся данные [54] о влиянии комплекса $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$ на физико-химические характеристики ДНК свидетельствуют, что это взаимодействие протекает с участием аква-формы комплекса, за счет непрерывного смещения гидролитического равновесия:



В межклеточной жидкости, где концентрация ионов Cl^- высока (0,103 моль/л), гидролиз почти не протекает. В цитоплазме и в особенности в ядре концентрация ионов Cl^- значительно меньше (0,004 моль/л); в цитоплазме в этих условиях образуются аквакомплексы, которые далее взаимодействуют с азотистыми основаниями ДНК. Необходимо термодинамическое изучение всех возможных равновесий в растворах комплексов платины и измерение их кинетических параметров [12].

2. Термодинамическая устойчивость комплексных соединений платины

В водных растворах дихлородиамминов $\text{Pt}(\text{II})$ имеют место ступенчатые гидролитические и кислотно-основные равновесия:



Для определения концентраций всех возможных равновесных форм необходимо количественно изучить гидролитические и кислотно-основные равновесия в растворах комплексов $\text{Pt}(\text{II})$ и определить константы гидролиза K_1 и K_2 и константы кислотной диссоциации K_3 , K_4 , K_5 , что

даст возможность рассчитать содержание всех равновесных форм, существующих при заданных концентрациях ионов Cl^- и значениях pH. Такой расчет был проведен для $[\text{PtEnCl}_2]$, для которого известны все пять констант равновесия: $K_1=2,76 \cdot 10^{-3}$, $K_2=1,38 \cdot 10^{-4}$, $K_3=4,0 \cdot 10^{-8}$, $K_4=1,6 \cdot 10^{-6}$, $K_5=3,1 \cdot 10^{-8}$. Ниже представлены концентрационные соотношения между равновесными формами в растворах $[\text{PtEnCl}_2]$ при pH 7,4 и концентрации Cl^- , равной 0,103 М в плазме или $4,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л в клетке [54]:

	$[\text{PtEnCl}_2]$	$[\text{PtEn Cl(H}_2\text{O)}^+]$	$[\text{PtEn (H}_2\text{O)}_2]^{2+}$	$[\text{PtEn ClOH}]$	$[\text{PtEnH}_2\text{O OH}]^+$	$[\text{PtEn (OH)}_2]$
Плазма	37,3	1	0,00134	1	0,053	0,0033
Клетка	1,45	1	0,0345	1	1,38	0,86


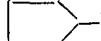
Из приведенных данных видно, что в плазме вещество находится в основном в виде дихлородиамина, а в клетке все формы (за исключением диаквакомплекса) присутствуют в соизмеримых количествах. Для $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$ был сделан менее детальный, приближенный расчет (поскольку неизвестна величина K_3), из которого следует, что степень гидролиза комплекса в плазме близка к 3%, а в клетке содержится 42% реакционноспособных продуктов гидролиза.

Для других дихлородиаминов Pt(II) обычно известна константа равновесия, отвечающая отщеплению первого иона хлора. Характеристика кислотных свойств комплексных соединений Pt(II), а также влияние σ-донорных и π-акцепторных свойств лигандов на кислотность аквакомплексов рассматривается в обзорах [55, 56].

В концентрированных растворах комплексов Pt(II) при длительном их выдерживании протекают процессы полимеризации, сопровождающиеся образованием комплексов состава $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{OH})_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)_2$, $[\text{Pt}\{(\text{NH}_3)_2\text{OH}\}_3](\text{NO}_3)_3$ и др. с мостиковыми OH-группами [57, 58].

Для ряда изомерных комплексов типа $[\text{PtA}_2\text{Cl}_2]$ ($\text{A}=\text{NH}_3$, амины) гидролитическая устойчивость *транс*-изомера больше, чем *цис*-изомера. Так, константа равновесного отщепления первого иона Cl^- в *транс*-изомере $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ в 4—5 раз, а в *транс*-изомерах $[\text{PtA}_2\text{Cl}_2]$ (A — метил- и этиламины) в 13—18 раз меньше соответствующей величины для *цис*-изомера [59]. О влиянии на противоопухолевую активность *цис*-неэлектролитов Pt(II) устойчивости связи ацидолиганда мы уже упоминали. Наиболее устойчивые комплексы оказываются менее активными: в ряду $[\text{Pt}(\text{AHal})_2]$ ($\text{Hal}=\text{Cl, Br, I}$) устойчивость связи $\text{Pt}-\text{Hal}$ растет, а противоопухолевая активность комплекса уменьшается.

Изменение природы *транс*-расположенного по отношению к хлорид-ионам амина влияет на устойчивость связи $\text{Pt}-\text{Cl}$ в соответствии с принципом *транс*-влияния И. И. Черняева. Переход от NH_3 к алициклическим лигандам приводит к значительному падению токсичности и росту противоопухолевой активности комплексов (см. табл. 5). Из-за очень плохой растворимости комплексов Pt(II) с алициклическими аминами не удается измерить их константы устойчивости. Поэтому в [60] исследовано взаимодействие Ni(II) — электронного аналога Pt(II) — с этими аминами и определены (pH-метрически, с помощью стеклянного электрода) первые константы образования (β_1) комплексов Ni в условиях, близких к биологическим (0,150 М NaCl, 37° С). В этом же направлении увеличиваются и основные свойства лигандов:

L	NH_3	 -NH ₂	 -NH ₂
$\lg \beta_1$	2,80	5,340	6,824
pK_a	9,47	9,97	10,33

Возможно, что подобная закономерность наблюдается и для комплексов $[\text{PtL}_2\text{Cl}_2]$. В этом случае по мере упрочнения связи $\text{Pt}-\text{L}$ ослабляется связь $\text{Pt}-\text{Cl}$ и комплекс становится более реакционноспособным по отношению к ДНК.

Однако необходимо с осторожностью относиться к использованию наблюдаемых *in vitro* на комплексах Ni(II) закономерностей для объяснения различий в противоопухолевой активности комплексов Pt(II) *in vivo*. Для понимания механизма противоопухолевого действия комплексных соединений Pt(II) особенно необходимы данные о равновесиях в системах, содержащих эти соединения и пурины или пиримидины. Работ такого рода почти нет; одной из причин этого может быть трудность измерений, связанная с медленностью достижения равновесия вследствие инертности азотсодержащих комплексов Pt(II) . В работе [61] сделана попытка оценить константу устойчивости комплексов состава 1 : 1, образующихся при длительном (в течение 4–6 ч) выдерживании при 25°С растворов смесей $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ с нуклеозидами — аденозином, гуанозином, цитидином, уридином и тимидином, при различных соотношениях Pt : лиганд. Методом дифференциальной спектроскопии измерялась величина ΔA , равная разности между величинами абсорбции комплекса и отдельных компонентов. Если допустить, что в системе образуется только один комплекс состава 1 : 1, то его константа устойчивости K может быть найдена из уравнения:

$$\frac{b(a-c)}{\Delta A} = \frac{(a-c)}{\Delta \epsilon} + \frac{1}{K\Delta \epsilon},$$

где a и b — исходные концентрации комплекса и нуклеозида, c — равновесная концентрация комплекса, $\Delta \epsilon$ — разность молярных коэффициентов поглощения комплекса и составляющих его компонентов. Применяя в отношении $\Delta \epsilon$ и c метод итераций, можно найти оптимальные значения $\Delta \epsilon$ и K . Величина $\Delta \epsilon$ может быть определена и непосредственно по закону Бера. В координатах $b(a-c)/\Delta A = f(a-c)$ зависимость имеет вид прямой линии, наклон которой определяет величину $1/\Delta \epsilon$, а отрезок, отсекаемый на оси ординат, — $1/K\Delta \epsilon$.

При выдерживании растворов $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ с пиримидинами — уридином, тимидином, изменения в спектрах поглощения не наблюдаются, на основании чего сделано заключение об отсутствии взаимодействия. Константы образования комплексов 1 : 1 с аденозином, гуанозином и цитидином близки между собой: $pK = 3,5-3,7$. Следовательно, протекание реакции $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ с парой гуанозин — цитидин значительно более вероятно, чем с парой аденозин — тимин: для пары ГЦ $K_{\text{Г}}K_{\text{Ц}} \approx 10^8$, а для пары АТ $K_{\text{А}}K_{\text{Т}} \approx 10^4$.

Этот вывод согласуется с установленным экспериментально фактом — $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$ преимущественно связывается ДНК, обогащенной гуанозином и цитидином. Избирательность реакций ДНК с основаниями зависит от природы металла: ионы Cu(II) и Ag(I) предпочтительно взаимодействуют с гуанозином, а OsO_4 , $\text{CH}_3\text{H}_9(\text{II})$, Hg(II) с тимидином [62].

3. Кинетическая лабильность комплексных соединений Pt(II)

Биологическая реакционная способность *цис*- и *транс*-неэлектролитов Pt(II) определяется кинетикой их гидролиза и реакцией нуклеофильного замещения. Кинетическое уравнение нуклеофильного замещения в комплексных соединениях Pt(II) имеет вид [47]:

$$v = k_1 c_{\text{к}} + k_2 [\text{L}] c_{\text{к}},$$

ТАБЛИЦА 9

Сопоставление кинетической лабильности
цис- и *транс*-изомеров $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ при 25°С [63—65]

Изомер	Лиганд	$k_1 \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$	Изомер	Лиганд	$k_2 \cdot 10^4, \text{л} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$
<i>цис</i> -	H ₂ O	2,5	<i>цис</i> -	Cl	0,3
<i>транс</i> -	H ₂ O	9,8	<i>транс</i> -	Cl	7,8
<i>цис</i> -	OH ⁻	2,5	<i>цис</i> -	NH ₃	1,0
<i>транс</i> -	OH ⁻	10,1	<i>транс</i> -	NH ₃	29,0

где c_k — концентрация комплекса, $[L]$ — концентрация входящего лиганда. Первый член соответствует гидролитическому (сольватолитическому) пути, второй — реакции ассоциации (второго порядка) с входящим лигандом. При избытке последнего

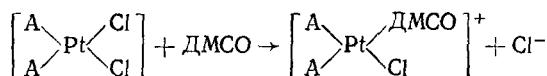
$$v = k_{\text{набл}} \cdot c_k$$

где $k_{\text{набл}} = k_1 + k_2[L]$.

В свете сказанного выше ясна необходимость кинетического исследования гидролиза (сольволиза) комплексов Pt(II) и их реакций с компонентами ДНК. Первый процесс изучен достаточно подробно [47]. Относительно же скоростей реакций комплексных неэлектролитов Pt(II) с основаниями ДНК данных почти нет, поэтому мы для характеристики кинетики реакций второго порядка используем данные по скоростям реакций изомерных неэлектролитов с другими донорными молекулами или ионами: NH₃, OH⁻, Cl⁻ и т. д. В табл. 9 приведены величины констант скоростей реакций кислотного и основного гидролиза (первого порядка), а также изотопного обмена и нуклеофильного замещения (реакций второго порядка) с изомерными неэлектролитами Pt(II). Видно, что *транс*-изомеры кинетически более лабильны, чем *цис*-изомеры. Это обычно объясняют большим *транс*-влиянием ионов Cl⁻ по сравнению с молекулами NH₃.

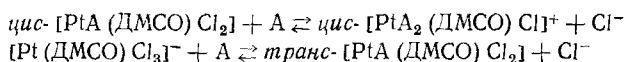
Кинетической характеристике *транс*-влияния посвящено большое число работ [66, 67]. Отсутствие у *транс*-изомера противоопухолевой активности можно связать с его большей лабильностью: по пути к ядерной ДНК *транс*-изомер вступает в быстрые и неспецифичные реакции обмена с рядом нуклеофилов. *цис*-Изомер менее лабилен и успевает в неизменном виде дойти до клетки опухоли и проридифундировать через ее мембрану. В плазме содержание иона Cl⁻ (0,103 моль/л) достаточно для подавления гидролиза комплекса, и лишь в клетке, где концентрация Cl⁻ значительно меньше (0,004 моль/л), происходит гидролиз комплекса, сопровождаемый равновесным превращением аквакомплекса в комплексы с основаниями ДНК.

В работах [68, 69] исследован сольволиз *цис*-неэлектролитов $[Pt(ACl)_2]$, где А — алициклический амин, в диметилсульфоксиде:

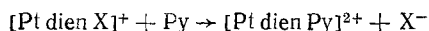


Установлено, что при переходе от циклопропил- к циклогексиламину скорость сольволиза падает в ~2,5 раза; основные свойства лигандов в этом направлении растут. Кинетическим методом (путем изучения констант скоростей прямой и обратной реакций) определены константы

равновесия процессов:



Кинетические соображения привлекаются и для объяснения влияния аниона X $[\text{Pt}(\text{AX})_2]$ на противоопухолевую активность *цис*-комплекса, которая убывает в ряду: $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_2^- > \text{I}^-$. Примерно в той же последовательности уменьшается и скорость некоторых реакций замещения в комплексах Pt(II). Например, константа скорости реакции [70].



(dien — диэтилентриамин), уменьшается в 10^6 раз в ряду: $\text{NO}_3^- > \text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_2^-$. Отсюда можно заключить, что противоопухолевая активность характерна для комплексов с лигандами средней лабильности (Cl^- , Br^-).

Следует заметить, что понятия «лабильность» и «инертность» лиганда относительны и зависят от заряда комплекса, природы остальных лигандов и входящей группы. Так, анионные комплексы $[\text{PtBr}_4]^{2-}$ и $[\text{PtI}_4]^{2-}$ более лабильны по отношению к гидролизу, изотопному обмену и замещению на NH_3 , чем $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ [47]:

	$K_1 \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$		$K_2 \cdot 10^4, \text{л.с}^{-1}, \text{моль}^{-1}$
$[\text{PtCl}_4]^{2-} + \text{H}_2\text{O}$	0,39	$[\text{PtCl}_4]^{2-} + \text{NH}_3$	4,2
$[\text{PtBr}_4]^{2-} + \text{H}_2\text{O}$	1,75	$[\text{PtBr}_4]^{2-} + \text{NH}_3$	25,0

Более строгая оценка влияния кинетической лабильности лиганда и геометрической конфигурации комплексов на их биологическую активность может быть получена после определения констант скоростей гидролиза и взаимодействия с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями серии *цис*-изомеров $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{X})_2]$ (X — ацидолиганд). Одной из немногих подобного рода работ является [71], в которой найдено, что аденин, гуанин и цитозин, их нуклеозиды и нуклеотиды реагируют с $[\text{Pt}^{14}\text{C}—\text{EnCl}_2]$ (этилендиаминовый комплекс), а тимин и его производные — не реагируют. Из нуклеозидов быстрее всего реакция протекает с гуанозином, медленнее с аденозином. То же относится и к реакциям с ДНК: быстрее реагирует ДНК обогащенная дезоксигуанозином. Наличие фосфатной группы в нуклеотидах аденина ускоряет взаимодействие.

Отсутствие противоопухолевой активности у комплекса палладия $[\text{Pd}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$ обусловлено его кинетической лабильностью; соединения Pd(II) реагируют примерно в 10^5 раз быстрее, чем аналогичные комплексы Pt(II) [7]. Комплексы Ni(II) еще более лабильны и поэтому мало перспективны как противоопухолевые препараты. Однако не исключено, что изменение природы нейтрального и ацидо-лигандов в комплексах Pd(II) приведет к уменьшению их лабильности, и в таком случае можно ожидать проявления активности этих комплексов.

В соответствии с принципом *транс*-влияния лабильность лиганда во многом определяется природой *транс*-расположенного лиганда. Фосфор- и серусодержащие лиганды обладают сильным *транс*-влиянием и обуславливают значительное увеличение лабильности связи хлора в *цис*- $[\text{Pt}(\text{ACl})_2]$, что может явиться причиной отсутствия активности у этих комплексов.

Таким образом, из сравнения физико-химических характеристик *цис*- и *транс*-изомеров $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ видно, что активный в противоопухолевом отношении *цис*-изомер кинетически более устойчив, чем *транс*-изомер и вместе с тем термодинамически менее прочен. Возможно, что

именно сочетание умеренной лабильности и умеренной устойчивости связи Pt—Cl в *цис*-изомере обеспечивает сохранность комплекса в процессе доставки его к ядерной ДНК и взаимодействие его с последней. Отдавая должное этим факторам, все же надо подчеркнуть, что решающее влияние на различие в противоопухолевой активности изомеров оказывает геометрическое соответствие *цис*-изомера структуре ДНК.

4. Структурные факторы и взаимодействие с ДНК

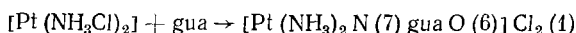
Структурными факторами определяется взаимодействие алкилирующих противоопухолевых агентов (сарколизин, циклофосамид и др.) с ДНК. Расстояние между атомами хлора в этих молекулах близко к 8 Å, что соответствует расстоянию между двумя молекулами гуанина в двух спиралях ДНК [8]. Поэтому алкилирующие агенты вызывают межнитчатое сшивание ДНК *interstrand Crosslink*, препятствующее ее репликации. Структура $[Pt(NH_3Cl)_2]$ отлична от структуры алкилирующих агентов, что отражается на способе связи. Расстояние между двумя атомами хлора в ДДП (3,3 Å [72]) примерно соответствует расстоянию между плоскостями оснований в спиралях ДНК (3,4 Å), благодаря чему становится возможным внутринитчатое сшивание *intrastrand Crosslink* с образованием хелатного комплекса, в котором на один атом Pt(II) приходится две молекулы нуклеозида. Ингибирование синтеза ДНК в присутствии $[Pt(NH_3Cl)_2]$ в однонитчатом бактериофаге и образование хелата с динуклеотидом АрА подтверждает такой способ связи [13, 73]. Установлено также, что противоопухолевая активность ДДП проявляется при соотношениях 1 молекула ДДП на 1000 молекул оснований ДНК, в то время как для межнитчатого сшивания необходимо в 20 раз большее количество комплекса [74, 75]. Для ДДП наблюдается и другой пример геометрического соответствия со структурой ДНК. В кристаллическом состоянии расстояние между молекулами $[Pt(NH_3Cl)_2]$ в цепочной структуре равно 3,47 Å; это делает возможной «стыковку» цепочек комплекса с ДНК, при которой в новой, двойной цепочке на один атом Pt(II) приходится одна молекула нуклеозида [76].

Возможность межнитчатого сшивания ДНК за счет взаимодействия с ДДП также не исключается [74, 75, 77], но большинство исследователей отдает предпочтение внутринитчатому сшиванию. По их мнению, обнадеживающие результаты при применении комбинированной химиотерапии с помощью ДДП и алкилирующих агентов связаны с различным механизмом их действия на ДНК.

Подробно исследуется вопрос о том, какие основания ДНК взаимодействуют с ДДП и за счет каких атомов происходит это связывание. По данным ряда авторов, из пуриновых оснований наибольшую склонность к реакции с ДДП проявляет гуанин, связывающийся с Pt(II) через атом N(7) [71], а из пиримидиновых оснований — цитозин, координирующийся через атом N(3) [78]. Тимин в нейтральном растворе не реагирует с ДДП. На этом основании предполагается использовать комплексы Pt(II) для определения содержания пары *gua*—*cyt* в ДНК и определения последовательности расположения оснований методом электронной микроскопии.

В серии работ [79—88] физико-химическими и физическими методами (атомно-абсорбционной спектроскопией, флюоресцентным методом, исследованием спектров кругового дихроизма, потенциометрическим определением концентрации ионов Cl^-) подробно исследовано взаимодействие ДДП и других комплексов Pt(II) с ДНК, содержащими раз-

личные количества гуанина и цитозина. Установлено [87, 88], что в первую очередь ДДП специфически реагирует с гуанином (gua) молекулы ДНК, образуя внутринитчатый хелат:



Эта реакция сопровождается высвобождением двух ионов Cl^- на одну молекулу комплекса, причем изменения рН не происходит. После насыщения комплексом мест связывания гуанина, во второй стадии процесса, наблюдается другой способ связывания — межнитчатое сшивание $\text{gua N}(1) - \text{Pt} - \text{cyt N}(3)$, которое сопровождается отщеплением протона от $\text{N}(1)\text{H}$ -группы гуанина.

Однако этот способ связывания не специфичен; он имеет место и в случае других не обладающих противоопухолевой активностью комплексов Pt(II) . Кроме включения межнитчатого механизма, во второй стадии взаимодействия ДДП с ДНК может образовываться внутринитчатый хелат с аденином через атом $\text{N}(7)$ и NH_2 -группу [85]. Этот процесс протекает по типу реакции (1), без отщепления протона и с высвобождением двух ионов Cl^- .

Авторы работы [87] считают также, что ДДП первоначально образует внутринитчатый хелат с гуанином ДНК, ослабляющий водородные связи $\text{cyt} - \text{N}(1) - \text{gua}$, благодаря чему с атомом $\text{N}(1)$ гуанина может связываться вторая молекула ДДП. При этом искажается исходная конфигурация молекулы ДНК и становится возможным межнитчатое сшивание с участием атома $\text{N}(1)$ аденина.

Образование хелата ДДП с ДНК с участием атомов $\text{N}(7)$ и $\text{O}(6)$ гуанина доказано исследованием рентгеноэлектронных спектров выделенных твердых комплексов платины с ДНК: энергия ионизации атома $\text{N}(1\text{S})$ гуанина для ряда комплексов — $[\text{Pt}(\text{NH}_3\text{Cl})_2]$, *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ — понижается на 0,5—0,7 эВ при их координации, а энергия ионизации атома $\text{O}(1\text{S})$ понижается только в случае комплекса ДНК с ДДП, во всех остальных случаях она не меняется [80].

Для выяснения особенностей взаимодействия ДДП с ДНК проведено сравнительное изучение (*in vivo* и *in vitro*) реакций ДНК с ДДП и другими, не активными комплексами платины: *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Pt dien Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]\text{Cl}$, $\text{K}[\text{PtC}_2\text{H}_4\text{Cl}_3]$, $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ и др. [89]. Эти комплексы также реагируют с ДНК, но иным способом. Комплексы *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ и $[\text{Pt dien Cl}]\text{Cl}$ при реакции с ДНК отщепляют один ион Cl^- на один атом Pt(II) , что указывает на их монодентатную связь с центральным атомом. Местом связи по-прежнему остается атом $\text{N}(7)$ гуанина [89].

Исследовано влияние комплексов Pt(II) на интенсивность флуоресценции в системе ДНК— EtdBr , где EtdBr — этидиумбромид [86]. Монодентатно связывающиеся с ДНК триаммины $[\text{Pt dien Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]\text{Cl}$ понижают интенсивность флуоресценции всего на 15—20%; в этих же условиях ДДП, $[\text{PtEnCl}_2]$ и их акваформы, способные к хелатированию, влияют в значительно большей степени, вызывая понижение флуоресценции на 70%. Инертные комплексы $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$ и $[\text{PtEn}_2]\text{Cl}_2$ не реагируют с ДНК. Интересно протекает взаимодействие *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ с ДНК: в растворах с эквимоллярным содержанием ионов Cl^- это вещество ведет себя по отношению к ДНК как монодентатный лиганд, а в отсутствие ионов Cl^- оно значительно уменьшает интенсивность флуоресценции и сильно влияет на структуру ДНК. Авторы [86] считают, что в этом случае *транс*-

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ образует своеобразный хелат с ДНК за счет атома N(7) гуанина и атома кислорода фосфатной группы.

Перспективным для характеристики взаимодействия изомерных не-электролитов с ДНК оказался метод атомной абсорбции; обнаружено [90], что для комплексов с хелатной связью — $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{N}(7)\text{guaO}(6)]\text{Cl}_2$ и $[\text{PtEnN}(7)\text{guaO}(6)]\text{Cl}_2$ интенсивность поглощения в спектрах атомной абсорбции в два раза меньше, чем у комплексов, связанных монодентатно, например *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{N}(7)\text{guaCl}]\text{Cl}$ и $[\text{Pt dien N}(7)\text{gua}]\text{Cl}_2$ [90]. Таким образом, взаимодействие ДДП с ДНК отличается следующими особенностями:

1) *in vivo* некоторые из комплексов платины с лабильной *транс*-координатой $\text{Cl}-\text{Pt}-\text{Cl}$, например $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$, $\text{K}[\text{PtC}_2\text{H}_4\text{Cl}_3]$, $\text{K}[\text{PtNH}_3\text{Cl}_3]$, *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, кинетически неустойчивы по отношению ко многим биологически-активным лигандам (аминокислотам, протеинам) и поэтому не доходит до ядерной ДНК, так как уже в плазме вступают в реакцию с этими веществами. В особенности это относится к комплексу $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$, который более эффективен по отношению к протеинам и ферментам, чем к ДНК [87] и резко отличается по физиологическому действию от ДДП; он бактерициден, высоко токсичен и не активен в противоопухолевом отношении;

2) *in vitro* многие комплексы Pt(II) способны к реакциям с ДНК (за исключением инертных тетраминов), предпочтительно за счет связывания с гуанином. Однако образуются комплексы различной структуры, отличающиеся по способу связи. Первичное связывание ДДП и других *цис*-неэлектролитов приводит к образованию внутринитчатого хелата $\text{N}(7)\text{guaO}(6)$, а *транс*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ и триамины связываются монодентатно, только через атом N(7) гуанина. В заключительном докладе на III Международном симпозиуме по применению комплексов платины в химиотерапии опухолей Розенберг [89] особо подчеркнул значение образования подобного хелата для проявления комплексом противоопухолевой активности.

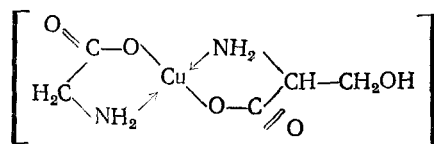
Комплекс $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ связывается с ДНК по межнитчатому типу за счет N(1) гуанина и N(3) цитозина, что сопровождается отщеплением протона из N(1) Н-группы. В полученном действии $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ на ДНК твердом комплексе, содержащем молекулу ДНК и два иона Cl^- на атом платины, предполагается также межнитчатое связывание через атомы N(1) аденина и N(3) тимина и монодентатное — через атомы N(7) или N(3) гуанина и аденина.

Из изложенного выше следует, что изучение реакций изомерных не-электролитов и других комплексных соединений платины с отдельными основаниями ДНК может пролить свет на механизм взаимодействия этих соединений с ДНК.

Таким образом одной из основных причин противоопухолевого действия комплексных соединений платины является ингибирование репликаций ДНК. Однако одно это взаимодействие не может обеспечить полного уничтожения опухоли и ее метастазов; для этого необходимо вовлечение дополнительных механизмов. Таким дополнительным механизмом является иммунная система организма [13]. Вовлечение иммунной системы подтверждается следующими фактами: 1) у мышей с привитой саркомой 180, излеченных ДДП, в течение 11 месяцев сохранялся иммунитет к повторной имплантации; 2) комбинирование ДДП с иммуностимулятором (зимозаном) увеличивает терапевтический эффект комплекса, а с иммунодепрессантом (гидрокортизоном) снижает противоопухолевое действие ДДП [91].

IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДРУГИХ МЕТАЛЛОВ

Краткий обзор исследований противоопухолевой активности комплексных соединений металлов до открытия Розенбергом антибластных свойств комплексных соединений платины приведен в работе [7]. Так, бифталатные комплексы меди, никеля и кобальта проявили активность по отношению к лейкемии [92], аскорбат железа ингибировал рост карциносаркомы Эрлиха у мышей [93]. Хелат диметилглиоксима с медью $[\text{Cu}(\text{DH})_2]$, где DH — диметилглиоксимат-анион, увеличивал продолжительность жизни животных с асцитной опухолью Эрлиха и саркомой 180 на 200—300% [94]. Предполагалось, что координация маскирует гидрофильную оксимную группу и способствует проницаемости комплекса через клеточную мембрану. Обнаружена активность и у хелатов $\text{Cu}(\text{II})$ с тиосемикарбазами. Установлено [95, 96], что аминокислотные комплексы двухвалентной меди оказывают определенное противоопухолевое действие *in vivo* (на асцитную форму саркомы 180) и *in vitro* (на лимфолейкоз L-1210). В работе [97] изучались смешанные комплексы с циклически связанными аминокислотами: *l*-серином, глицином, *l*-аланином, *l*-треонином. Синтез и строение таких соединений описаны в работах [98—100]. Эти комплексы проявили выраженное терапевтическое действие на мышцах с плотными опухолями двух штаммов — аденокарциномой молочной железы (АК-755) и раком шейки матки (РШМ-5); процент торможения АК-755 составлял, в зависимости от соединения, способа инъекций и времени, 80—90% (на пятые сутки после однократной инъекции) и 80—50% (через сутки после окончания пятидневного курса). Однако эффект нестойкий и уменьшается через 1—2 недели после проведения курса. Лучшие результаты получены для комплекса с *l*-серином и глицином:



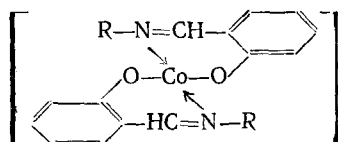
В этом случае после однократной инъекции высокий процент ингибирования АК-755 сохранялся и на 19-й день. Некоторые комплексы $\text{Co}(\text{III})$ — $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]\text{Cl}$, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{CO}_3]\text{NO}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ замедляли рост саркомы Йошида [101]. Имеются указания на противоопухолевое действие цианкобаламина (витамина B_{12}) [102] и кобальтпротопорфирина [103].

Более детальному исследованию подверглись комплексные соединения элементов VIII группы периодической системы (после работ Розенберга по изучению противоопухолевой активности комплексов платины). Атомы $\text{Ni}(\text{II})$ и $\text{Pd}(\text{II})$ имеют электронную конфигурацию d^8 и являются электронными аналогами $\text{Pt}(\text{II})$. Однако комплексные соединения этих элементов характеризуются значительно большей кинетической лабильностью, о чем дает представление сравнение относительных скоростей реакций нуклеофильного замещения [104]:

$\text{Ni}(\text{II})$	$\text{Pd}(\text{II})$	$\text{Pt}(\text{II})$
$5 \cdot 10^6$	10^5	1

По этим причинам вряд ли можно ожидать наличия противоопухолевой активности у комплексов $\text{Pd}(\text{II})$ и $\text{Ni}(\text{II})$; то же можно сказать и о комплексах $\text{Au}(\text{III})$. При испытании неэлектролитных комплексов $\text{Pd}(\text{II})$ —

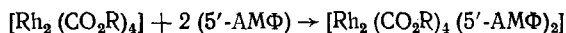
цис-[Pd(NH₃Cl)₂] (аналога ДДП), [Pd En Cl₂], [Pd(NH₃)₂mal], [Pd En mal] и др., активности по отношению к саркоме 180 не было обнаружено [105]. Тем не менее не исключено, что с помощью введения циклических лигандов удастся стабилизировать комплекс Pd(II) и добиться проявления активности. Возможно, именно поэтому комплекс [Pd(dtp)₂] где dtp — *о,о*-диметилтиофосфат, проявляет некоторое противоопухолевое действие по отношению к опухоли Уокера [106]. Циклические плоские комплексы Co(II) с основаниями Шиффа умеренно ингибируют рост саркомы Уокера у крыс. Лучшие результаты наблюдались для комплексов



где R = (CH₂)₂CH₂OH (*T/K* = 21%) или C(CH₃)₂CH₂OH (*T/K* = 24%) [107, 108]. Комплексы Ir(III) инертны и неактивны, как и (NH₄)₂·[IrCl₆] — анионный комплекс Ir(IV). Однако, в процессе фотохимической активации последнего образуется комплекс *цис*-[Ir(NH₃)₂Cl₂], имеющий некоторую активность [109].

Наиболее перспективны комплексные соединения Rh(III). Комплексы *транс*-[RhL₄X₂]Y, где L — пиридин и его замещенные, и *транс*-[RhL₂X₂]Y, где L — 2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин или этилендиамин (X = Cl, Br, I; Y = Cl, Br, NO₃, ClO₄), обнаружили антибактериальную активность и вызывали образование бактериальных нитей. В отличие от комплексов Pt(II) эту способность проявляли в большей степени бромидные, а не хлоридные комплексы, и комплексы *транс*-, а не *цис*-структуры. Введение липофильного заместителя в молекулу пиридина увеличивало, а лиофильного — подавляло бактериостатическую активность комплексов. Комплексы с большими окислительными свойствами (с менее отрицательным потенциалом полуволны *E*_{1/2} при полярографическом восстановлении) оказывались более активными [110]. Граневой изомер [Rh(NH₃)₃Cl₃], а также *транс*-[RhPy₄Cl₂]Cl и *транс*-[RhEn₂Cl₂]·(NO₃) ингибируют рост саркомы 180 и карциносаркомы Уокера (*T/C* = 17–40%). Предполагалось, что в биологических условиях комплексы Rh(III) восстанавливаются до активных комплексов Rh(I).

Подробно изучено (в сопоставлении с химическими свойствами) противоопухолевое действие димерных карбоксилатов Rh(II) вида Rh₂(CO₂R)₄, где CO₂R — ацетат-, пропионат- и бутират-ионы [111, 112]. Эти комплексы увеличивают продолжительность жизни мышей с асцитной опухолью Эрлиха и лейкемией L-1210. Противоопухолевая активность растет в ряду: ацетат < пропионат < бутират. В последнем случае наблюдается увеличение продолжительности жизни мышей на 20%. Карбоксилатные комплексы Rh(II) преимущественно ингибируют в опухоли синтез ДНК как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако в отличие от комплексов Pt(II) они влияют и на синтез РНК (по данным опытов с уридином, меченным тритием). Установлено, что карбоксилаты Rh(II) связываются предпочтительно с аденином, его нуклеозидами и нуклеотидами. С целью моделирования взаимодействия димерных карбоксилатов Rh(II) с ДНК изучена реакция этих соединений с 5'-АМФ, протекающая по схеме окислительного присоединения [113]:



Наблюдаемые при этом изменения спектров поглощения аналогичны тем, которые имеют место при координации других N-донорных лигандов. Спектрофотометрически определены константы образования K_1 и K_2 ацетатных и пропионатных комплексов Rh(II) с 5'-АМФ: пропионатные комплексы примерно в два раза более устойчивы ($K_1=4235$), чем ацетатный ($K_1=1893$). В том же ряду (пропионат > ацетат > метоксиацетат) растет и устойчивость комплексов с 5'-АДФ и 5'-АТФ [113].

Комплексы Ru также способны к взаимодействию с пуринами и биологически активными макромолекулами [114, 115, 116]. Реакционно-способным является комплекс $[Ru(NH_3)_5H_2O]^{2+}$, который реагирует с пуринами — гуанозином, 5'-ГМФ, ксантином, инозином, координируя их через атом N(7). В условиях избытка рутениевого комплекса наблюдалось связывание аденина через атом N(1). Аналогично протекали реакции $[Ru(NH_3)_5H_2O]^{2+}$ с ДНК. Образование комплексов с ДНК и ингибирование синтеза ДНК комплексными соединениями рутения делает их потенциальными противоопухолевыми агентами.

Обнаружена противоопухолевая активность у соединений элементов III группы периодической системы: особенно перспективен $Ga(NO_3)_3$, ингибирующий развитие ряда опухолей на 90% [117]. В отличие от комплексов Pt(II) соединения Ga(III) избирательно накапливаются в клетках опухоли и оказывают на эти клетки цитотоксический эффект.

Имеющиеся данные позволяют ожидать, что не только комплексы платины, но и комплексы других металлов, способных к реакциям с биологически активными молекулами, проявят себя как противоопухолевые агенты.

По сравнению с комплексами других металлов комплексы платины устойчивы — не подвергаются в значительной степени гидролизу и сохраняют в растворе геометрическую конфигурацию. Эти комплексы служили как бы «отправной точкой» в координационной химии: на их примерах был обнаружен ряд закономерностей — влияние координации на свойства лигандов и центрального атома, взаимное влияние лигандов, прежде всего, *транс*-влияние и др. Можно предположить, что и в химиотерапии опухолей комплексы платины сыграют подобную роль, а их изучение будет способствовать исследованию и применению комплексных соединений других металлов в качестве противоопухолевых средств.

Подтверждением этому служат результаты последних исследований [118—121], посвященных поиску, изучению механизма действия и физико-химических свойств комплексных соединений платины и других металлов. Среди перспективных комплексов называют 4-карбоксифталато-1,2-диаминоциклогексанплатину(II) [122]; получены обнадеживающие данные и для других комплексов переходных металлов [123]. Выделены новые комплексные соединения Pt(II) с пиримидинами [124], аденином и аденозином [125, 126]. Методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{195}Pt установлено наличие олигомеров в нейтральных растворах диаминодиаквакомплексов Pt(II) [127]. Проанализирована зависимость противоопухолевой активности от строения комплексов [128, 129], рассмотрены возможные механизмы связывания их с ДНК [130, 131].

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuberger C., Caspari W., Löhe H. Berl. klin. Wochschr., 1912, В. 49, S. 1405.
2. Магат М. А., Таращанская Ф. З. Арх. патол., 1947, т. 9, № 6, с. 56.
3. Ларионов Л. Ф., Манкин З. В. В кн.: Злокачественные опухоли. Л.: Медгиз, 1948, т. 1, ч. 2, с. 117.
4. Вермель Е. М. В сб.: Современные проблемы онкологии. М.: Медгиз, вып. VII, сер. А, с. 10.
5. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1962.

6. *Переводчикова Н. И.* Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1976.
7. *Cleare M. J.* Coord. Chem. Rev., 1974, v. 12, p. 349.
8. *Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J. E., Mansour V. H.* Nature, 1969, v. 222, p. 385.
9. *Rosenberg B.* Plat. Met. Rev., 1971, v. 15, № 2, p. 42.
10. *Преснов М. А., Коновалова А. Л., Корольчук В. П.* Вестник АМН СССР, 1979, № 2, с. 68.
11. *Naff M. B.* Wadley Med. Bull., 1976, v. 6, p. 86.
12. *Thomson A. Y., Williams R. J. P., Reslova S.* Structure and Bonding, 1972, v. 11, p. 1.
13. *Rosenberg B.* Naturwiss., 1973, B. 60, S. 399.
14. *Zipp A. P., Zipp S. G.* J. Chem. Educ., 1977, v. 54, p. 739.
15. *Белгородский В. В., Мюллер Н. Р.* Вопр. онкол., 1975, т. 21, № 5, с. 95.
16. *Стеценко А. И.* ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 21, с. 691.
17. *Cleare M. J., Hydges P. C., Malerbi B. W., Watkins D. M.* Biochim., 1978, v. 60, p. 835.
18. *Kirschner S., Wei Y. K., Francis D., Bergman J. G.* J. Med. Chem., 1966, v. 9, p. 369.
19. *Гринберг А. А., Варшавский Ю. С., Гельфман М. И., Киселева Н. В., Смоленская Д. Б.* Ж. неорг. химии, 1968, т. 13, с. 808.
20. *Кустова Н. Н.* Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук, Л.: ЛТИ, 1969, 21 с.
21. *Rosenberg B., VanCamp L., Krigas T.* Nature, 1965, v. 205, p. 698.
22. *Rosenberg B., VanCamp L., Grimley E. B., Thomson A. J.* J. Biol. Chem., 1967, v. 242, p. 1347.
23. *Presnov M. A., Konovalova A. L., Romanova L. F., Sofina Z. P., Stetsenko A. I.* Cancer Treatment Rep., 1978, v. 62, p. 705.
24. *Venditti J. M.* Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Baltimore: Univ. Park Press, 1972, v. 2, p. 233.
25. *Connors T. A.* Chem.-Biol. Interaction, 1972, v. 5, p. 415.
26. *Cleare M. J., Hoeschele J. H.* Plat. Met. Rev., 1973, v. 17, p. 2.
27. *Tobe M. L., Khokhar A. R.* J. Clin. Hematology and Oncology 1977, v. 7, № 1, p. 120.
28. *Гринберг А. А., Гельфман М. И.* ДАН СССР, 1960, т. 133, с. 1081.
29. *Гринберг А. А., Гельфман М. И.* Там же, 1961, т. 137, с. 87.
30. *Cleare M. J.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, № 1, p. 3.
31. *Стеценко А. И., Иванов В. Ф., Барсуков А. В.* Коорд. химия, 1975, т. 1, с. 791.
32. *Преснов М. А., Коновалова А. Л., Стеценко А. И., Иванов В. Ф., Яковлев К. И.* ДАН СССР, 1976, т. 230, с. 1357.
33. *Ridgway H. J., Speer R. J., Hall L. M.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, № 1, p. 220.
34. *Hall L. M., Speer R. J., Ridgway H. J., Steward D. P., Newman A. D., Hill J. M.* Ibid., 1977, v. 7, № 1, p. 231.
35. *Gale G. R., Howle J. A., Walker E. M.* Cancer Res., 1971, v. 31, p. 950.
36. *Kidani Y., Inagaki K., Saito R.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, № 1, p. 197.
37. *Speer R. J., Hall L. M., Stewart D. P., Ridgway H. J., Hill J. M., Kidani Y., Inagaki K., Nasahide N., Tsukagoshi S.* Ibid., 1978, v. 8, p. 44.
38. *Hall L. M., Speer R. J., Ridgway H. J., Hill J. M.* Ibid., v. 7, № 2, p. 877.
39. *Davidson J. F., Faber P. J., Fischer R. G., Mansy S., Peresie H. J., Rosenberg B., VanCamp L.* Cancer Chemother. Rep., 1975, v. 59, part 1, p. 287.
40. *Lippert B. J.* Clin. Hematology and Oncology., 1977, v. 7, № 1, p. 26.
41. *Lippert B.* XIX Int. Conf. on Coordination Chemistry. Prague. 1978, Proceeding I, p. 138.
42. *Rosenberg B.* Cancer Chemother. Rep., 1975, v. 59, part 1, p. 589.
43. *Brown D. B., Burbank R. D., Robin M. B.* J. Am. Chem. Soc., 1969, v. 91, p. 2895.
44. *Eshaque M., McKay M. J., Theophanides T. J.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 1, p. 388.
45. *Стеценко А. И., Тихонова Л. С., Преснов М. А., Коновалова А. Л.* ДАН СССР, 1978, т. 243, с. 381.
46. *Burness J. H., Bandurski M. J., Passman L. J., Rosenberg B.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 2, p. 508.
47. *Гринберг А. А.* Введение в химию комплексных соединений. М.—Л.: Химия, 1966, с. 398.
48. *Kelman A. D., Cleare M. J., Edmonds S. D., Peresie H. J.* J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 1, p. 274.
49. *Коновалова А. Л., Преснов М. А., Желиговская Н. Н., Трещалина Е. М.* ДАН СССР, 1977, т. 234, с. 233.

50. Преснов М. А., Желиговская Н. Н., Бабков А. В., Коновалова А. Л., Буданова Н. С. Там же, 1976, т. 229, с. 226.
51. Howle J. A., Thompson H. S., Stone A. E., Gale G. R. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1971, v. 137, p. 820.
52. Harder H. C., Rosenberg B. Int. J. Cancer, 1970, v. 6, p. 207.
53. Howle J. A., Gale G. R. Biochem. Pharmacology, 1970, v. 19, p. 2757.
54. Lim M. C., Martin R. B. J. Inorg. Nucl. Chem., 1976, v. 38, p. 1911.
55. Стеценко А. И. В сб.: Реакционная способность координационных соединений. Сер. Проблемы координационной химии. М.: Наука, 1976, с. 58.
56. Стеценко А. И. Ж. неорг. химии, 1970, т. 15, с. 300.
57. Lock C. J., Bradford J., Foggiani R. M. J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 1, p. 63.
58. Rosenberg B. Biochim., 1978, v. 60, p. 859.
59. Гринберг А. А., Постникова Е. С. ДАН СССР, 1963, т. 153, с. 340.
60. Makar C. P., Williams D. K. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1974, p. 1121.
61. Scovell W. H., D'Connor T. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 120.
62. Ейхгорн Г. Л. Неорганическая биохимия. М.: Мир, 1978, с. 661.
63. Кинетика реакций замещения лигандов в комплексных соединениях платиновых металлов и золота. Ред. Николаева А. В. Новосибирск: Наука, 1974.
64. Гринберг А. А., Кукушкин Ю. Н. Ж. неорг. химии, 1967, т. 2, с. 106, 2360.
65. Colvin C. B., Gunter R. G., Tuter L. D. Inorg. Chem. Acta, 1968, v. 2, p. 487.
66. Кукушкин Ю. Н., Бобоходжаев Р. И. Закономерность трансвлияния М. И. Черняева. М.: Наука, 1977.
67. Лэнгфорд К., Грей Г. Процессы замещения лигандов. М.: Мир, 1969.
68. Braddock P. D., Romeo R., Tobe M. L. Inorg. Chem., 1974, v. 13, p. 1170.
69. Romeo R., Tobe M. L. Ibid., 1974, v. 13, p. 1991.
70. Basolo F., Gray H. E., Pearson R. G. J. Am. Chem. Soc., 1960, v. 82, p. 4200.
71. Robins A. B. Chem.-Biol. Interactions, 1973, v. 6, p. 35.
72. Melburn G. H. W., Trutor M. R. J. Chem. Soc., A, 1966, p. 1609.
73. Thomson A. J. Plat. Met. Rev., 1977, v. 21, p. 1.
74. Horacek P., Drobnik J. Biochim. Biophys. Acta, 1971, v. 254, p. 341.
75. Drobnik J., Horacek P. Chem.-Biol. Interactions, 1973, v. 7, p. 233.
76. Robins A. B. J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, p. 266.
77. Roberts J. J., Pascoe J. M. Nature, 1972, v. 235, p. 282.
78. Stone P. J., Kalman A. D., Sinix T. M. Nature, 1974, v. 251, p. 736.
79. Butor J. L., Macguet J. P. Anal. Chem., 1978, v. 89, p. 22.
80. Billard M. M., Macguet J. P., Theophanides T. Biochim. Biophys. Acta, 1976, v. 402, p. 156.
81. Macguet J. P., Theophanides T. Ibid., 1976, v. 442, p. 142.
82. Macguet J. P., Theophanides T. Spectrochim. Acta, 1974, v. 293, p. 241.
83. Macguet J. P., Theophanides T. Atomic Absorp. News — Letters. 1975, v. 14, № 1, p. 23.
84. Macguet J. P., Theophanides T. Bioinorg. Chem., 1973, v. 5, p. 59.
85. Macguet J. P., Butour J. L. J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 2, p. 469.
86. Macguet J. P., Butour J. L. Europ. J. Biochem., 1977, v. 78, p. 455.
87. Macguet J. P., Theophanides T. Inorg. Chem. Acta, 1976, v. 78, p. 189.
88. Macguet J. P., Butour J. L. Biochim., 1978, v. 60, p. 901.
89. Rosenberg B. J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 2, p. 817.
90. Rosenberg B., Renshaw E., VanCamp L., Hartwick J., Drobnik J. J. Bacteriol., 1967, v. 93, p. 716.
91. Conran P. B., Rosenberg B. Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Baltimore: Univ. Park Press, 1972, v. 2, p. 235.
92. Geschikter C. F., Reid E. F. In: Approach to Tumor Chemotherapy. N. Y.: Acad. Press, 1947, p. 431.
93. Balo J., Banga T. Acta Unio Internat. Contra Cancrum, 1959, v. 13, p. 463.
94. Takamiga K. Nature, 1960, v. 185, p. 190; Gann, 1959, v. 50, p. 265.
95. Williams D. P. Inorg. Chem. Acta Rev., 1972, v. 6, p. 123.
96. Kirschner S., Maurer A., Draguleska C. J. Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 1, p. 190.
97. Трещалина Е. М., Коновалова А. Л., Преснов М. А., Чапурина Л. Ф., Беличук Н. И., Дьякон И. А. ДАН СССР, 1979, т. 248, с. 1273.
98. Чапурина Л. Ф., Аблов А. В. Ж. неорг. химии, 1969, т. 14, с. 1521.
99. Чапурина Л. Ф., Аблов А. В., Дьякон И. А., Дону С. В. Там же, 1974, т. 19, с. 2427.
100. Аблов А. В., Чапурина Л. Ф., Дьякон И. А. Там же, 1973, т. 18, с. 2646.
101. Kojiwaga J. Gann, 1951, v. 41, p. 168; 1951, v. 42, p. 272.
102. Sawitsky A., Deposito E. J. Pediatr., 1965, v. 67, p. 99.

103. *Yshikawa I., Fukushima M., Horimai A., Sazo T., Machida S.* Cancer Chemotherapy Abstr., 1967, v. 8, p. 1623.
104. *Басоло Ф., Пирсон Р.* Механизмы неорганических реакций. М.: Мир, 1971.
105. *Cleare M. J., Hoeschele J. H.* Bioinorg. Chem., 1973, v. 2, p. 187.
106. *Livingston S. F., Mikkelsen A. E.* Inorg. Chem., 1970, v. 9, p. 2545.
107. *Hadnett E. M., Dunn W. J. J.* Med. Chem., 1972, v. 15, p. 339; 1970, v. 13, p. 768.
108. *Hadnett E. M., Mooney P. D. J.* Med. Chem., 1970, v. 13, p. 786.
109. *Gale G. R., Walker E. M., Smith A. B., Stone A. E.* Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1971, v. 136, p. 1197.
110. *Bromfield R. J., Dainty R. H., Gillard R. D., Heaton B. T.* Nature, 1969, v. 223, 735.
111. *Erck A., Rainen L., Chang J. M., Kimball A. P., Bear J.* Proc. Soc. Biol. Med., 1974, v. 195, p. 478.
112. *Bear J. L., Gray H. B., Rainen L., Chhang J. M., Howard R. A., Serio G., Kimball A. P.* Cancer Chemotherapy Rep., 1975, v. 59, p. 611.
113. *Rainen L., Howard R. A., Kimball A. P., Bear J. L.* Inorg. Chem., 1975, v. 14, p. 2752.
114. *Clark M. J., Taibe H. J.* Am. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 1397.
115. *Stone P. J., Kelman A. D., Sinex E. M., Bhargava M. M., Halvorsen H. O. J.* Mol. Biol., 1976, v. 103, p. 793.
116. *Kelman A. D., Clarke M. J., Edmonds S. D., Peresie H. S. J.* Clin. Hematology and Oncology, 1977, v. 7, part 1, p. 274.
117. *Adamson H. R., Canellos G. P., Sieber S. M.* Cancer Chemother. Rep., part 1, 1975, v. 59, p. 599.
118. *Biochimie*, 1978, v. 60, № 9, p. 831—961.
119. *Cancer Treatment Reports*, 1979, v. 63, № 9—10, p. 1431—1663.
120. *Proc. XIX Int. Conf. on Coordination Chemistry. Prague, 1978*, p. 133—142.
121. *Proc. XX Int. Conf. on Coordination Chemistry, Calcutta, 1979, Section III*, p. 315—332.
122. *Gale G. R., Smith A. B., Schwartz P. J.* Clin. Hematology and Oncology, 1979, v. 9, p. 217.
123. *Livingston S. E.* Proc. XX Int. Conf. Coordination Chemistry. Calcutta, 1979, p. 76.
124. *Stetsenko A. I., Yakovlev K. I., Dyachenko S. A., Tikhomova L. S.* Proc. XIX Int. Conf. Coordination Chemistry. Prague, 1978, p. 116.
125. *Яцимирский К. Б., Стеценко А. И., Сидорик Е. П., Волченкова И. И., Сидорик О. А., Дмитриева Е. С., Корчевая Л. М., Майданевич Н. Н.* ДАН СССР, 1979, т. 245, с. 385.
126. *Стеценко А. И., Дмитриева Е. С., Волченкова И. И., Майданевич Н. Н., Яцимирский К. Б.* Коорд. химия, 1980, т. 6, с. 1455.
127. *Rosenberg B.* Cancer Treatment Rep., 1979, v. 63, p. 1433.
128. *Burchenal J. H., Kalaher K., Dew K., Lokys L.* Ibid., 1979, v. 63, p. 1493.
129. *Connors T. A., Cleare M. J., Harrap K. R.* Ibid., 1979, v. 63, p. 1499.
130. *Zwelling L. A., Kohn K. W.* Ibid., 1979, v. 63, p. 1439.
131. *Kelman A. D., Peresie H. J.* Ibid., 1979, v. 63, p. 1445.

Ленинградский химико-технологический институт,
Всесоюзный онкологический научный центр
АМН СССР, Москва