

УДК 577.1+616-006

Противоопухолевая активность нитрозильных комплексов железа — новых доноров монооксида азота

Н. А. Санина, Т. Н. Руднева, И. В. Сулименков, Н. П. Коновалова,
Т. Е. Сашенкова, С. М. Алдошин

НАТАЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА САНИНА — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом Строения вещества Института проблем химической физики РАН. Область научных интересов: бионеорганическая химия, синтез и реакционная способность координационных соединений. E-mail sanina@icp.ac.ru

ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА РУДНЕВА — кандидат химических наук, научный сотрудник Института проблем химической физики РАН. Область научных интересов: синтез координационных соединений, аналитические методы определения оксида азота. E-mail ruta@icp.ac.ru

ИЛЬЯ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ СУЛИМЕНКОВ — кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник Филиала института энергетических проблем химической физики РАН. Область научных интересов: масс-спектрометрия. E-mail ilia@biner.ac.ru

НИНА ПЕТРОВНА КОНОВАЛОВА — доктор биологических наук, заведующая лабораторией химиотерапии опухолей Института проблем химической физики РАН. Область научных интересов: экспериментальная онкология. E-mail ninar@icp.ac.ru

ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА САШЕНКОВА — инженер-исследователь лаборатории химиотерапии опухолей Института проблем химической физики РАН. Область научных интересов: экспериментальная онкология. E-mail ninar@icp.ac.ru

СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ АЛДОШИН — доктор химических наук, академик, директор Института проблем химической физики РАН, вице-президент РАН. Область научных интересов: рентгеноструктурный анализ, кристалло- и бионеорганическая химия, связь структуры со свойствами, реакции в твердой фазе. E-mail sma@icp.ac.ru

142432 Московская обл., Черноголовка, просп. Акад. Н.Н. Семенова, 1, Институт проблем химической физики РАН, факс 8(496)522-35-07.

142432 Московская обл., Черноголовка, просп. Акад. Н.Н. Семенова, 1, Филиал института энергетических проблем химической физики РАН, тел. 8(496)522-16-94.

Введение

Среди разнообразных видов биологической активности монооксида азота значительный интерес представляет влияние этого радикала (NO имеет неспаренный электрон) на процесс роста злокачественных опухолей. Нитрозил радикал NO вследствие мультикомпонентных свойств, определяемых как его цитотоксичностью, так и коммуникативной активностью, участвует на всех этапах патогенеза неоплазий (развитие злокачественных новообразований). В этих процессах монооксид азота может участвовать сам в нейтральной (радикал) или заряженной форме [1], в виде продуктов его реакции с эндогенным кислородом и в форме своих физиологиче-

ских эквивалентов — NO-донорных соединений. Монооксид азота влияет на интенсивность роста опухоли, ее инвазивные и метастатические свойства. Следовательно, управление уровнем эндогенного NO может иметь существенное значение для повышения эффективности противоопухолевой терапии как для сенсibilизации самой неоплазии, так и увеличения резистентности организма.

С целью повышения результативности действия противоопухолевых препаратов перспективной представляется активация синтеза онкосупрессорного белка p53 с помощью NO в умеренных концентрациях, минимизирующих генотоксические эффекты радикала. Та-

кими свойствами обладают компонент красного вина ресвератрол (биофлавоноид, растительный пигмент) [2] и доноры NO [3].

Показано [4, 5], что монооксид азота, генерируемый экзогенными NO-донорами, оказывает непосредственное влияние на результаты химиотерапии и лучевой терапии. Доноры NO обладают собственным противоопухолевым эффектом, степень которого зависит от химического строения и концентрации используемого соединения [6, 7]. В работах [7—9] отмечена способность доноров NO усиливать противоопухолевое действие общепризнанных противоопухолевых препаратов. Это происходит, по-видимому, потому, что усиливается не только некротическая, но и апоптотическая гибель раковых клеток [10]. Все эти данные позволяют сделать аргументированное предположение, что на основе кристаллических доноров монооксида азота можно создать лекарственные препараты нового поколения для химиотерапии. В пользу сера-нитрозильных комплексов железа говорит еще тот факт, что они являются синтетическими аналогами природных «депо» монооксида азота — нитрозильных негемовых белков [11, 12], и могут эффективно использоваться в качестве NO-доноров [13, 14]. Для этих комплексов уже показана антиметастатическая, вазодилаторная (сосудорасширяющая) и генетическая активности при относительно низкой их токсичности [15].

В настоящей работе методом электрохимического анализа исследована NO-донирующая способность ряда нитрозильных комплексов железа различных структурных типов в сравнении с органическим донором NO — диэтилентриамин-NO-аддуктом (НОНО-атом) и изучены их противоопухолевые свойства на моделях экспериментальных опухолей.

Экспериментальная часть

По методикам [16—20] синтезировали следующие нитрозильные комплексы железа:

анионные биядерные тетранитрозильный тиосульфатный комплекс $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (ТНКЖ_{тио}) [16] и «красную соль Руссена» с тетрапропиламмониевым катионом $[(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{N}]_2[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]$ (RSR-Pr) [17],

нейтральный мооядерный динитрозильный комплекс с меркаптотриазолом $[\text{Fe}(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_3)(\text{SC}_2\text{H}_2\text{N}_3)(\text{NO})_2] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (ДНКЖ_{триа}) [18],

нейтральные биядерные динитрозильные комплексы с меркаптоаминотриазолом $[\text{Fe}_2(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_4)_2(\text{NO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ТНКЖ_{атриа}) [19] и метилтетразолом $[\text{Fe}_2(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_4)_2(\text{NO})_4]$ (TETRAZ).

NO-генерирующую способность этих комплексов изучали в сравнении с активностью NO-аддукта диэтилентриамин (фирма «Aldrich») — эффективного органического донора NO (применяющий в клинике представитель семейства N-диазионимдиолатов или, как их еще называют, НОНО-атом).

В работе также использовали буфер Hydrion™.

Параллельно с исследованием противоопухолевой активности нитрозильных комплексов определяли ак-

тивность цитостатических препаратов циклофосфана (производитель ОАО «Биохимик»), цисплатина и адриамицина («Эбеве Фарма», Австрия). Цитостатики вводили в субтерапевтических дозах.

Концентрацию монооксида азота, генерируемого комплексами в растворах, измеряли с помощью электрохимического сенсора amINO-700 системы «inNO Nitric Oxide Measuring System» (фирма «Innovative Instruments, Inc.», США). Концентрацию выделяемого NO фиксировали в течение около 200 с (с шагом 0,2 с) в растворе NO-донора (концентрация $0,4 \cdot 10^{-5}$ М).

Для градуировки сенсора использовали стандартный водный раствор NaNO_2 (100 мкМ, поставляется с электродом), который добавляли в смесь, состоящую из 20 мг KI (фирма «Aldrich»), 2 мл 1 М раствора H_2SO_4 (марка «хч») и 20 мл воды.

Рабочие растворы комплексов готовили в водном растворе диметилсульфоксида с применением фосфатного буфера (рН = 6,5); при измерении температура растворов поддерживалась на уровне 25 °С.

Масс-спектры образцов комплексов в растворах регистрировали на время-пролетном масс-спектрометре высокого разрешения с ортогональным вводом ионов [21]. Растворы комплексов анализировали на масс-спектрометре через несколько минут после их приготовления. Ионизацию приготовленных образцов осуществляли с помощью атмосферного электрораспылительного ионного источника без принудительной подачи раствора (скорость выхода раствора 0,1 мкл/мин, внутренний диаметр кварцевого капилляра 50 мкм, напряжение между капилляром и соплом (входное отверстие масс-спектрометра) около 3 кВ). В качестве газа завесы (организованный встречный поток газа для предотвращения попадания капель в масс-спектрометр) и буферного газа использовался сухой азот при комнатной температуре. Рабочее разрешение время-пролетного масс-спектрометра около 10,000 (полная ширина пика на половине высоты). Точность определения массы ионов более 10 ppm.

Противоопухолевую активность комплексов изучали на опухолях лейкемии P388 (внутрибрюшинная трансплантация), меланоме B16 и LL-карциноме (трансплантация, соответственно, подкожно и внутримышечно) и на аденокарциноме толстого кишечника AKATOL (трансплантация путем введения опухолевых клеток в селезенку). Прививку опухолей проводили по стандартной методике мышам BDF₁ или Balb/c [22].

Эффективность терапии оценивали по увеличению средней продолжительности жизни опытных животных по сравнению с контрольными (ILS%), по числу излеченных животных, т.е. проживших 60 сут после трансплантации опухоли, и по индексу ингибирования метастазов.

Результаты исследования

По данным рентгеноструктурного анализа все исследуемые нитрозильные комплексы, за исключением моноядерного комплекса ДНКЖ_{триа}, в кристаллическом

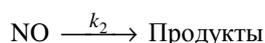
состоянии имеют биядерную структуру: анионные комплексы — структуру мостикового «μ-S» типа, аналогичную структуре нейтральных эфиров «красной соли Руссена», нейтральные комплексы — структуру мостикового μ-N-C-S-типа (рис. 1).

Генерация NO в растворах нитрозильных комплексов

Биядерные комплексы в растворах разлагаются с выделением монооксида азота и комплекса ДНКЖ_{ТНО}, который далее генерирует NO. Масс-спектрометрический анализ растворов исследуемых комплексов показал [23], что в протонных растворителях соединения разлагаются с образованием малоустойчивых моноядерных динитрозильных интермедиатов (табл. 1), которые далее также разлагаются с выделением NO и других продуктов.

По данным электрохимического анализа спустя несколько секунд после растворения исследуемых комплексов концентрация NO в аэробных растворах сера-нитрозильных комплексов значительно (на два порядка) превышает концентрацию NO, генерируемого NO-аддуктом диэтилентриамина (рис. 2). Исключение со-

ставляет комплекс RSR-Pr, NO-донирующая способность которого сравнима с таковой для HOHO-ата. Комплекс RSR-Pr в протонных средах легко превращается в нитрозильный кластер $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]^-$ (см. табл. 1), который требует дополнительной активации (фото- или термической) для генерации NO. В отличие от HOHO-ата и RSR-Pr, для всех исследуемых комплексов на кинетических зависимостях обнаруживаются максимумы, появление которых можно связать с дальнейшим превращением генерированного NO:



Этой схеме превращений соответствует следующая функциональная зависимость концентрации NO от времени вида:

$$[\text{NO}] = ck_1[\exp(-k_2t) - \exp(-k_1t)]/(k - k_2)$$

где константа *c* имеет физический смысл предельной концентрации NO, которая реализовалась бы в отсутствие дальнейшей трансформации оксида.

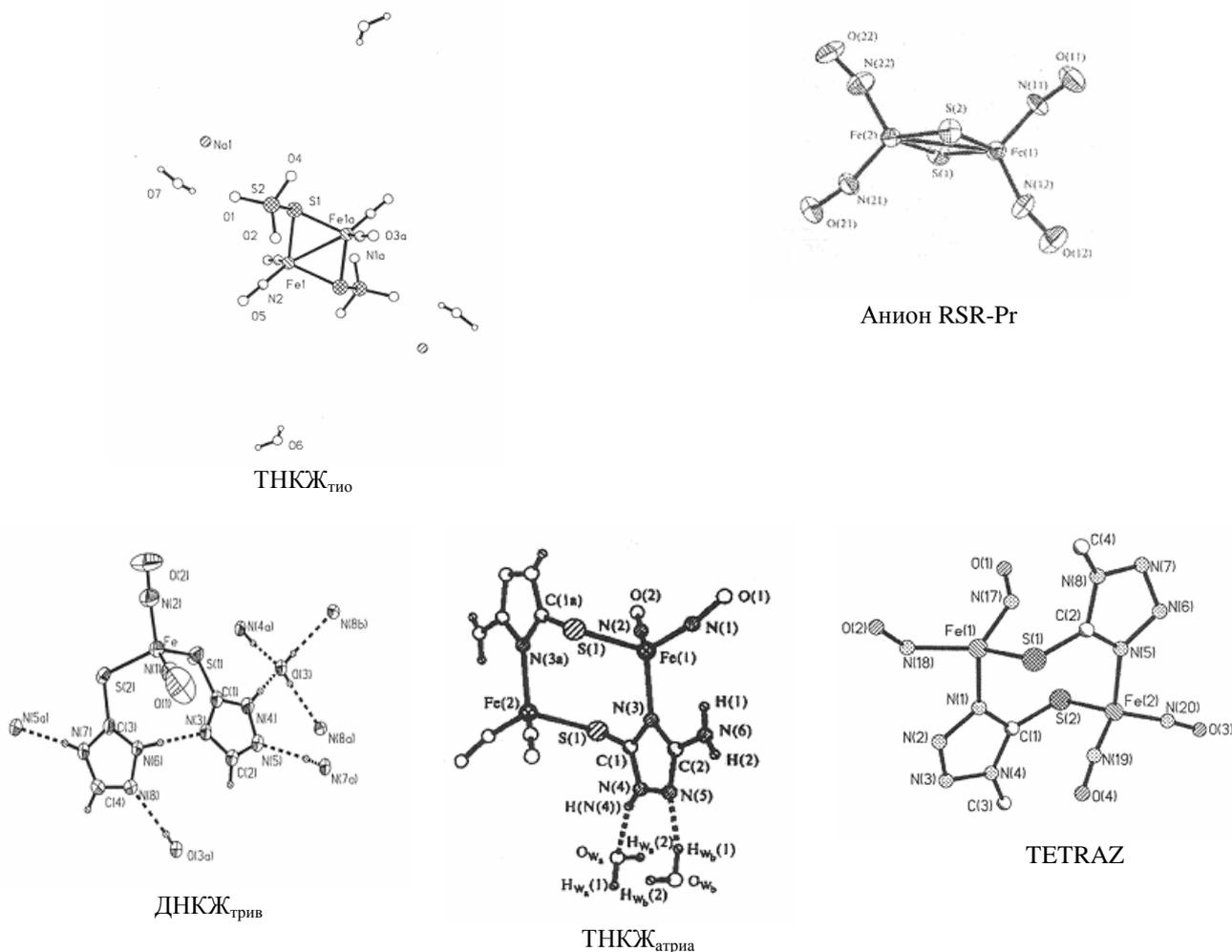


Рис. 1. Структуры сера-нитрозильных комплексов железа

Результаты масс-спектрометрического анализа продуктов разложения нитрозильных комплексов железа в растворах

Исходный комплекс	Комплексные ионы-интермедиаты	Интенсивность пика
Комплексы μ-S типа		
[Fe ₂ S ₂ (NO) ₄] ²⁻ (RSR-Pr)	[Fe ₄ S ₄ (NO) ₈] ²⁻	0,16
	[Fe ₂ S ₂ (NO) ₄ +H] ⁻	0,25
	[Fe ₂ S ₂ (NO) ₄ +Na] ⁻	0,04
	[Fe ₄ S ₃ (NO) ₇] ⁻	1,00
	[Fe ₄ S ₄ (NO) ₈ +H] ⁻	0,07
	[Fe ₄ S ₄ (NO) ₈ +Na] ⁻	0,01
	[Fe ₅ S ₄ (NO) ₈] ⁻	0,22
[Fe ₂ (S ₂ O ₃) ₂ (NO) ₄] ²⁻ (ТНКЖ _{тио})	[Fe(S ₂ O ₃)(NO) ₂] ⁻	1,00
	[Fe(S ₂ O ₃)(NO)] ⁻	0,53
	[Fe(S ₂ O ₃)] ⁻	0,20
Комплексы μ-N-C-S типа		
Fe(SC ₂ H ₂ N ₃) ₂ (NO) ₂ (ДНКЖ _{триа}) SC ₂ H ₂ N ₃ = SR	[(SR) – H] ⁻	0,06
	[SR] ⁻	0,09
	[(SR) + O ₃] ⁻	0,23
	[FeO ₂ + (SR)] ⁻	0,40
	[(SR) ₂ – H] ⁻	1,00
	[(SR) + S ₂ O ₃] ⁻	0,35
	[(SR) ₂ + NO ₃] ⁻	0,99
	[Fe(SR) ₂ (NO) ₂] ⁻	0,34
	[Fe(SR) ₂ (NO)] ⁻	0,05
[Fe ₂ (SC ₂ H ₃ N ₄) ₂ (NO) ₄] (TETRAZ) SC ₂ H ₃ N ₄ = SR	[(SR) – H] ⁻	0,02
	[SR] ⁻	0,07
	[(SR) ₂ – H] ⁻	0,81
	[(SR) ₂ + NO ₃] ⁻	0,65
	[(SR) ₄ – H] ⁻	1,00
Fe ₂ (SC ₂ H ₃ N ₄) ₂ (NO) ₄ ·2H ₂ O (ТНКЖ _{атриа}) SC ₂ H ₃ N ₄ = SR	[SR] ⁻	1,00
	[Fe(SR) ₂ (NO)] ⁻	0,05
	[Fe(SR) ₂ (NO) ₂] ⁻	0,44
	[Fe(SR) ₃] ⁻	0,35
	[Fe ₄ S ₃ (NO) ₇] ⁻	0,92

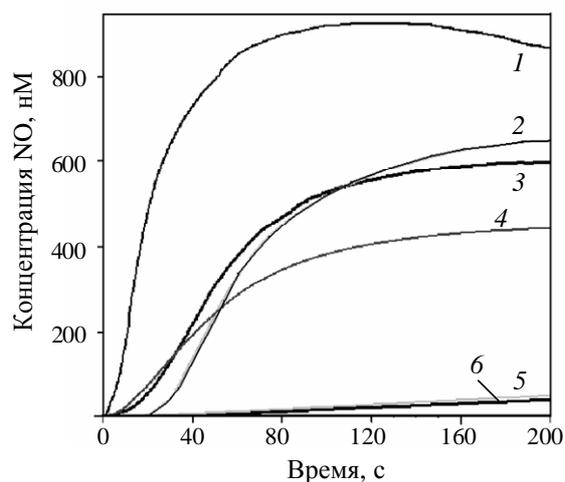


Рис. 2. Зависимость концентрации монооксида азота, генерируемого сера-нитрозильными комплексами в аэробных условиях от времени:

кривые 1, 2, 3, 4, 5 — комплексы TETRAZ, ТНКЖ, ТНКЖ_{атриа}, ДНКЖ_{триа}, RSR-Pr, соответственно; 6 — диэтилентриамин, 0,4·10⁻⁵ М растворы в 1%-ном водном растворе диметилсульфоксида, рН = 6,50, температура 25 °С

Известно, что в растворах динитрозильных комплексов железа конечным продуктом трансформации NO является N₂O [24]. В качестве восстановителя для перевода NO в анион NO⁻ выступает, по-видимому, образующийся при диссоциации связи Fe—NO нитрозильный железосодержащий интермедиат и координации молекулы воды по свободному координационному месту. Усиление восстановительных свойств интермедиата по сравнению с исходным комплексом обусловлено увеличением электронной плотности на атоме Fe вследствие координации молекулы воды.

При разложении нитрозильных комплексов в аэробных условиях наблюдается возрастание в несколько раз (по сравнению с процессами в анаэробных условиях [25]) количества выделяющегося NO, что можно объяснить более быстрым переносом электрона на молекулу кислорода от восстановленного комплекса. В результате этого конкурирующего редокс-процесса уменьшается доля восстановленных молекул NO, которые претерпевают превращения в последующих реакциях, и таким образом возрастает регистрируемая концентрация NO.

С другой стороны, как и для НОНО-ата [26], возможно прямое взаимодействие NO из раствора с отрицательно заряженным лигандом NO⁻ нитрозильного комплекса железа, в результате чего образуется гипонитритный лиганд в координационной сфере. В этом процессе фактически также происходит перенос электрона на радикал NO, но без выхода его из координационной сферы. Очевидно, что реализация этого механизма в случае достаточно быстрых реакций образования гипонитритного лиганда приведет к уменьшению константы *c* — предельного количество молекул NO.

Таким образом, методом электрохимического анализа растворов нитрозильных комплексов различных структурных типов установлено, что комплексы в протонных средах выделяют оксид азота без дополнительной (ферментативной, фото- или термо-) активации.

Поскольку гибель раковой клетки обуславливается ее взаимодействием с радикалом NO, то противоопухо-

левый эффект любого NO-донора напрямую зависит от его способности генерировать оксид азота [27].

Противоопухолевые свойства нитрозильных комплексов

В продолжение наших исследований *in vivo* противоопухолевых эффектов NO-доноров класса нитрозильных комплексов железа [28] нами были проведена работа по изучению антиметастатических и хемосенсибилизирующих свойств синтезированных сера-нитрозильных комплексов железа. Показатели общей токсичности соединений приведены в табл. 2; в табл. 3, 4 представлены результаты исследования антиметастатической активности комплекса Na₂[Fe₂(S₂O₃)₂(NO)₄]·4H₂O (ТНКЖ) на меланоме В16 и LL-карциноме (обе опухоли образуют метастазы в легких). На рис. 3 даны кинетические кривые, показывающие процесс развития метастаз в опухоли печени АКАТОЛ в контроле и под воздейст-

Таблица 2

Индексы общей токсичности сера-нитрозильных комплексов железа

Состав препарата	ЛД ₁₀₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	Максимально переносимая доза, мг/кг
ТНКЖ _{тио}	60,0	47,0	—
ДНКЖ _{триа}	90,0	50,0	30,0
ТНКЖ _{атриа}	40,0	30,0	20,0
TETRAZ	50,0	48,0	45,0
RSR-Pr	60,0	44,0	40,0

Таблица 3

Антиметастатическая активность комплекса (ТНКЖ_{тио})

Комплекс	Разовая доза, мг/кг	Режим введения, сутки после трансплантации	Среднее количество метастазов (мышь)	Индекс ингибирования метастазов, %	P*
Меланома В16					
ТНКЖ _{тио}	16,0	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14	5,4 ± 1,1	47,0	0,001
	8,0	2—8	9,0 ± 1,0	11,0	0,202
Контроль			10,1 ± 0,6		
LL-Карцинома					
ТНКЖ _{тио}	24,0	2, 5, 8, 11	8,2 ± 1,2	46,0	0,0001
	16,0	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14	5,6 ± 0,9	63,0	0,0001
	8,0	2—8	8,9 ± 1,7	42,0	0,0015
Контроль			15,3 ± 0,5		

* Показатель статистической значимости.

Таблица 4

Антиметастатический эффект сера-нитрозильных комплексов железа (модель карциномы легких Льюиса)

Комплекс	Разовая доза/Суммарная доза, мг/кг	Индекс ингибирования метастазов, %
ТНКЖ _{атриа}	10,0/70,0	56,0
TETRAZ	16,0/112,0	24,0
RSR-Pr	7,0/49,0	32,0

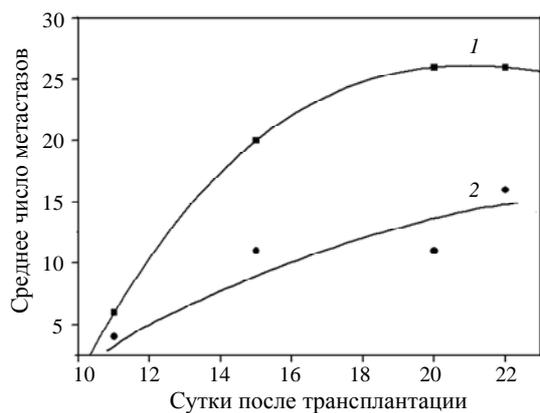


Рис. 3. Кинетические кривые метастазирования опухоли AKATOL:

1 — контроль; 2 — после введения ТНКЖ в дозе 8 мг/кг на 2—7 сут. после трансплантации опухоли

вием этого комплекса. Учитывая тот факт, что комплекс ТНКЖ является адекватным источником природных нитрозильных негемовых железо-серных белков [29], мы провели также исследование противоопухолевой активности этого комплекса при его дотрансплантационном введении (рис. 4). Животным в течение 10 дней вводили ТНКЖ в дозе 16 мг/кг, после чего им трансплантировали клетки LL-карциномы. Оценка эффекта показала, что среднее количество метастазов у опытных животных в два раза меньше, чем в контроле.

На рис. 5а приведены результаты экспериментов по исследованию хемосенсибилизирующей активности комплекса ТНКЖ. При введении цисплатина в низкой дозе выживаемость животных с лейкемией Р388 составляет 67%. В случае совместного введения цисплатина и

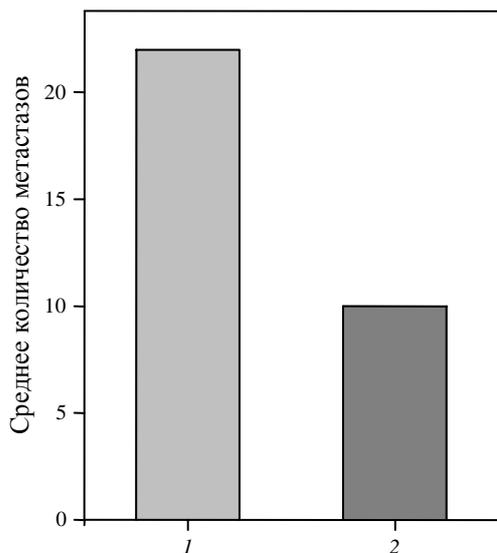


Рис. 4. Антиметастатический эффект дотрансплантационного введения ТНКЖ:

1 — контроль; 2 — ТНКЖ, 16 мг/кг, десятикратное введение до трансплантации опухоли LL-карциномы

ТНКЖ выживает 100% животных. При комбинации ТНКЖ с адриамицином эффект несколько ниже, однако и здесь отмечена хемосенсибилизирующая активность NO-донора (рис. 5б).

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что ТНКЖ проявляет антиметастатическую активность, причем обнаруживается определенная зависимость от дозы препарата. Наиболее активен препарат в дозе 16 мг/кг. Комплекс ТНКЖ проявляет также антиметастатическую активность, что выявлено по отношению к модели опухоли AKATOL. Следует отметить, что эта опухоль весьма устойчива к действию противоопухолевых цитостатиков, в связи с чем полученный эффект представляет определенный интерес. Для комплексов RSR-Pr,

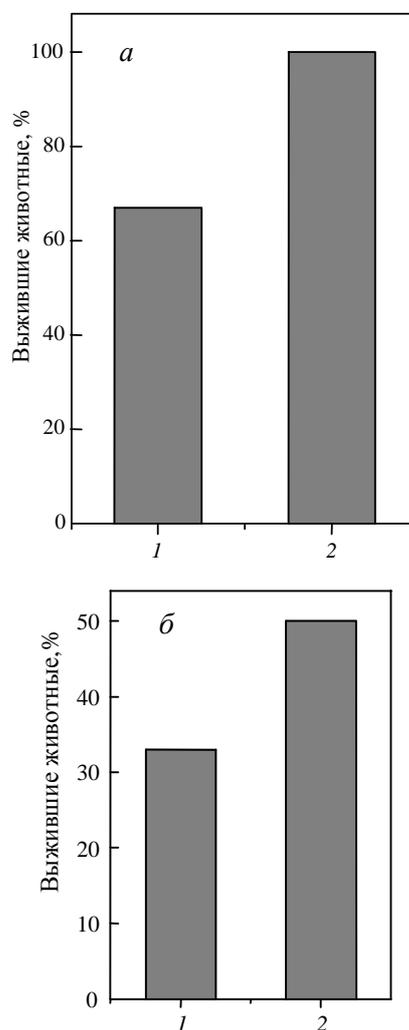


Рис. 5. Хемосенсибилизирующая активность ТНКЖ при его комбинации с цисплатином (а) и с адриамицином (б) (лейкемия Р388).

а: 1 — цисплатин в дозе 1,2 мг/кг, введение через 1, 3, 5, 7 сут.; 2 — цисплатин в той же дозе + ТНКЖ в дозе 1,0 мг/кг, 1,3, 5,7 сут.

б: 1 — адриамин в дозе 1,0 мг/кг; 1,4,7 сут.; 2 — адриамин в той же дозе + ТНКЖ в дозе 1,0 мг/кг; 1, 4, 7 сут.

Хемосенсибилизирующая активность комплексов (лейкемия Р 388)

Препарат	Разовая доза/Суммарная доза, мг/кг	Выживаемость животных %
ДНКЖ _{триа}	8,0/54,0	0
Циклофосфан	80,0	24,0
Циклофосфан	40,0/80,0	75,0
+	+	
ДНКЖ _{триа}	8,0/54,0	
Цисплатин	1,2/4,8	13,0
RSR-Pr	18,0/126,0	0
Цисплатин	1,2/4,8	38,0
+	+	
RSR-Pr	18,0/126,0	

ТНКЖ_{атриа} и TETRAZ также характерна антиметастатическая активность (см. табл. 4).

Таким образом, на трех экспериментальных опухолевых моделях установлена способность сера-нитрозильных комплексов подавлять процесс метастазирования. Механизм антиметастатической активности доноров NO является многофакторным. Одной из мишеней может быть неангиогенез (новообразование сосудов, питающих опухоль), играющий важную роль в развитии метастазов [30]. Показано также, что NO-доноры ингибируют транспортную активность Ca²⁺-АТФазы, нарушая таким образом внутри- и внеклеточный баланс Ca²⁺ и препятствуя образованию агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию сосудов [31, 32]. Как известно, эти процессы являются одной из ступеней процесса метастазирования, поэтому механизмы антиметастатической активности выявленных NO-доноров исследуемого класса мы планируем исследовать детально.

Известно, что метод высокодозной химиотерапии, применяемый в онкологической практике, сопровождается тяжелыми побочными эффектами. В связи с этим ведутся активные поиски способов повышения чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям, что позволит снизить дозы применяемых цитостатиков. В этом плане безусловный интерес представляют доноры монооксида азота исследуемого класса. Обладая сосудорасширяющими свойствами, они снижают степень гипоксии в опухолях, повышая таким образом чувствительность опухолевых клеток к препаратам. В табл. 5 приведены результаты изучения их хемосенсибилизирующей активности. Иммуномодулирующая и апоптотическая активность NO-доноров [33] и снижение содержания глутатиона в опухолевых клетках также играют важную роль в повышении эффективности химиотерапии.

Таким образом, в результате проведенного электрохимического анализа растворов нитрозильных комплексов различных структурных типов установлено, что комплексы в протонных средах выделяют NO без до-

полнительной (ферментативной, фото- или термо-) активации. Впервые показано, что добавление сера-нитрозильных комплексов железа различных структурных типов к противоопухолевым цитостатикам — циклофосфану и цисплатину — значительно увеличивает активность последних.

Полученные в работе данные свидетельствуют о модуляции онкологической активности сера-нитрозильных комплексов железа, что позволяет рассматривать их как адьювантные средства (препараты, применяемые в комплексной химиотерапии с цитостатиками). Такой подход позволяет усиливать активность и, как правило, снижать терапевтическую дозу цитостатика, что уменьшает токсичность и побочные действия последнего.

* * *

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы РАН «Фундаментальные науки — медицине», РФФИ (грант № 06-03-32381) и гранта «Фонда содействия отечественной науке».

ЛИТЕРАТУРА

1. Macyk W., Franke A., Stochel G. *Coord. Chem. Rev.*, 2005, v. 249, p. 2437—2457.
2. Hsien T.C., Juan G., Darzynkiewich Z., Wu J.M. *Cancer Res.*, 1999, v. 59, p. 2596—2601.
3. Matsumoto H., Hayashi S., Hatashita M., Ohnishi K., Ohtsubo T., Kitai R., Shioura H., Ohnishi T., Kano E. *Ibid.*, 1999, v. 59, p. 3239—3244.
4. Коновалова Н.П., Волкова Л.М., Якущенко О.И. *Дедерер Л.Ю., Горбачева Л.Б. Рос. биотерапевт. ж.*, 2003, № 2, с. 52—55.
5. Коновалова Н.П., Гончарова С.А., Волкова Л.М. *Раевская Т.А., Еременко Л.Т., Королев А.М. Вопросы онкологии*, 2003, т. 49, № 1, с. 71—75.
6. Shami P.J., Saavedra J.E., Bonifant C.L., Chu J., Udupi V., Malaviya S., Carr B.I., Kar S., Wang M., Jia L., Ji X., Keefer L.K. *J. Med. Chem.*, 2006, v. 49, p. 4356—4366.
7. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Чойнзонов Е.Л. *Бюл. СО РАМН*, 2005, № 2 (116), с. 92—95.

8. Park I.-C., Woo S.-H., Park M.-J., Lee H.-C., Lee S.-J., Hong Y.-J., Lee S.-H., Hong S.-I., Rhee C.-H. *Oncology Rep.*, 2003, v. 10, p. 629—633.
9. Liu J., Li C., Qu W., Leslie E., Bonifant C.L., Buzard G.S., Saavedra J.E., Keefer L.K., Waalkes M.P. *Mol. Cancer Ther.*, 2004, v. 3, № 6, p. 709—714.
10. Matsunaga T., Kotamraju S., Kalivendi S.V., Dhanasekaran A., Joseph J., Kalyanaraman B. *J. Biol. Chem.*, 2004. v. 279. № 27, p. 28614—28624.
11. Санина Н.А., Алдошин С.М. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, № 11, с. 2326—2345.
12. Санина Н.А., Алдошин С.М. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*, 2004, т. 48, № 4, с. 12—19.
13. Bourassa J.L., Ford P.C. *Coord. Chem. Rev.*, 2000, v. 200—202, p. 887—900.
14. Janczyk A., Wolnicka-Glubisz A., Chmura A., Elas M., Matuszak Z., Stochel G., Urbanska K. *Nitric Oxide: Biol. & Chem.*, 2004, v. 10, p. 42—50.
15. Васильева С.В., Мошковская Е.Ю., Санина Н.А., Алдошин С.М., Ванин А.Ф. *Биохимия*, 2004, т. 69, с. 1088—1095.
16. Санина Н.А., Алдошин С.М., Руднева Т.Н., Головина Н.И., Шилов Г.В., Шульга Ю.М., Мартыненко В.М., Ованесян Н.С. *Коорд. хим.*, 2005, т. 31, № 5, с. 323—328.
17. Sanina N.A., Chuev I.I., Aldoshin S.M., Ovanesyan N.S., Strelets V.V., Geletii Yu.V. *Russian Chemical Bulletin*, 2000. v. 49, № 3, p. 444—451.
18. Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M., Shilov G.V., Shulga Yu.M., Kulikov A.V., Ovanesyan N.S. *Mend. Commun.*, 2004, № 1, p. 9—10.
19. Алдошин С.М., Санина Н.А., Ракова О.А., Шилов Г.В., Куликов А.В., Шульга Ю.М., Ованесян Н.С. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, № 8, с. 1614—1620.
20. Васильева С.В., Осипов А.Н., Санина Н.А., Алдошин С.М. *Докл. АН*, 2007, т. 414, № 2, с. 259—262.
21. Dodonov A.F., Kozlovski V.I., Soulimenkov I.V., Raznikov V.V., Loboda A.V., Zhou Z., Horvath T., Wollnik H. *Eur. J. Mass Spectrom.*, 2000, v. 6, № 6, p. 481—490.
22. Экспериментальная оценка противораковых лекарств в СССР и США. Под ред. З. Софьиной, А. Гольдин. М.: Медицина, 1980.
23. Санина Н.А., Сулименков И.В., Руднева Т.Н., Алдошин С.М. *Докл. АН* (в печати).
24. Persall K.A., Voner F.T. *Inorg. Chem.*, 1982, v. 21, № 5, p. 1978—1984.
25. Санина Н.А., Шилов Г.В., Алдошин С.М., Шестаков А.Ф., Сырцова Л.А., Ованесян Н.С., Чудинова Е.С., Шкондина Н.И., Емельянова Н.С., Котельников А.И. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, в печати.
26. Dutton A.S., Suhrada Ch.P., Miranda K.M., Wink D.A., Fukuto J.M., Houk K.N. *Inorg. Chem.*, 2006, v. 45, p. 2448—2456.
27. Wink D.A., Ridnour L.A., Hussain S.P., Harris C.C. *Nitric Oxide: Biol. & Chem.*, 2008, v. 19, Is. 2, p. 65—67.
28. Борисова Л.М., Кубасова И.Ю., Киселева М.П., Смирнова З.С., Санина Н.А., Алдошин С.М., Руднева Т.Н. *Рос. биотерапевт. ж.*, 2007, т. 6, № 1, с. 42.
29. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. *Циклические превращения оксида азота в организмах млекопитающих*. М.: Наука, 1998.
30. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. *Биохимия*, 2003, т. 63, № 5, с. 611—631.
31. Dedkova E.N., Blatter L.A. *J. Physiol.*, 2002, v. 539(1), p. 77—91.
32. Konovalova N.P., Volkova L.M., Tat'yanenko L.V., Kotel'nikova R.A., Yakushenko T.N., Kagiya V.T. *Sensitization Newsletter*, 1997, v. 4, p. 3—6.
33. Санина Н.А., Руднева Т.Н., Лысенко К.А., Жукова О.С., Емельянова Н.С., Алдошин С.М. *Пат. № РСТ/RU2008/000338 от 02.06.2008.*