

УДК 541.49

Синтез, строение и свойства моделей нитрозильных [2Fe—2S], [1Fe—2S] протеинов и перспективы применения их в биологии и медицине

Н. А. Санина, С. М. Алдошин

НАТАЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА САНИНА — кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института проблем химической физики (ИПХФ) РАН. Область научных интересов: бионеорганическая химия, синтез и реакционная способность металлоорганических соединений.

СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ АЛДОШИН — академик, доктор химических наук, директор ИПХФ РАН, член Президиума РАН, Координационных советов РАН по интеллектуальной собственности и по инновационной деятельности, имеет правительственные награды. Область научных интересов: кристалло- и бионеорганическая химия, связь структуры со свойствами, реакции в твердой фазе.

142432 Россия, Черноголовка Московской обл., ИПХФ РАН, факс (096) 524-96-76, E-mail sanina@icp.ac.ru

В обзоре представлены методы получения, кристаллическое, электронное строение и свойства биядерных и моноядерных сера-нитрозильных комплексов железа — синтетических моделей активных центров нитрозильных негемовых протеинов, которые могут быть использованы на практике для направленной доставки монооксида азота *in vivo*.

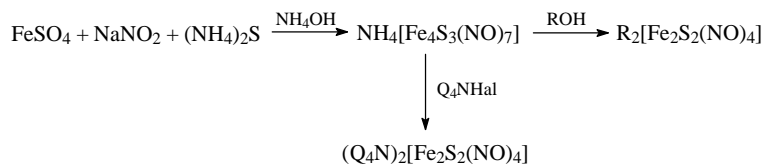
Монооксид азота, продуцируемый ферментативным путем в различных биосистемах, участвует в разнообразных физиологических и биохимических процессах [1—9]. Негемовые протеины, содержащие в активных центрах ионы железа [10—12], наряду с молекулами малой молекулярной массы — супероксид анионом, кислородом, аминами, тиолами [13—15], являясь основными мишенями NO *in vivo* [16—20]. Однако, маленький период жизни NO (5—15 с) затрудняет изучение молекулярных механизмов его действия [21—24]. В клетке функции резервуаров — хранилищ NO и соединений по его доставке выполняют S-нитрозотиолы (RSNO) и динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с природными лигандами (цистеин, глутатион и др.) [25—34]. В этой связи синтез и исследование структурных аналогов нитрозильных аддуктов негемового железа имеет важное значение с точки зрения фундаментального изучения механизмов реакций эндогенного NO и его интермедиатов.

Понимание химии, строения и физико-химических свойств моделей активных участков нитрозильных негемовых железо-серных белков связано с применением полученных знаний на практике для направленной доставки монооксида азота *in vivo* [35—46]. Поиск и исследование новых доноров монооксида азота вызывает в последние годы огромный интерес специалистов в области практической медицины. Среди известных на сегодняшний день соединений — синтетических доноров NO [47] — би- и моноядерные [Fe—S] нитрозильные комплексы до сих пор остаются малоизученным классом, несмотря на то, что преимущества их использования на практике для направленной доставки монооксида азота несомненны. Применение их в качестве адъювантов в химио- и радиотерапии открывает новые перспективы для эффективного лечения злокачественных ново-

образований [48—51]. Соединения этого класса способны подавлять агрегацию тромбоцитов и инициировать синтез стресс-белков, усиливающих защитные системы организма [52]. Нитрозильные [Fe-S] комплексы могут быть использованы также для создания нового класса сердечно-сосудистых лекарств: введение их животным ослабляет агрегацию тромбоцитов, снижает кровяное давление, вызывает расслабление сосудов [53—56].

Известно, что *in vivo* сера-нитрозильные комплексы железа существуют в двух формах: моноядерной $[\text{Fe}(\text{SR})_2(\text{NO})_2]^-$ [57, 58] и биядерной $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4]$ [59—63]. Между этими формами наблюдается динамическое равновесие, зависящее от концентрации тиолов в физиологических условиях. Моноядерные динитрозильные комплексы железа идентифицируют в растворах по характерному ЭПР сигналу с $g \approx 2,03$ [64]. Вопрос о строении и свойствах биядерных железо-сера-нитрозильных комплексов сегодня также активно обсуждается, и единого мнения на этот счет пока не существует. Предполагается, например, что биядерные комплексы железа $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4]$ в растворе представляют собой димерные ассоциаты моноядерных динитрозильных комплексов железа [65, 66]. Поиск и исследование свойств новых синтетических нитрозилтиолатов железа необходим для понимания истинного строения подобных соединений.

Первый синтетический аналог нитрозильных негемовых железо-серных белков — «красная соль» — была выделена Руссином в 1958 году [67]. Позже методы получения солей с дианионом $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ были усовершенствованы [68]:



Установлено, что использование тетраядерных железо-серных кластеров — солей с анионом $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]^{1-}$ — в качестве NO доноров не представляет практического интереса. Эксперименты на куль-

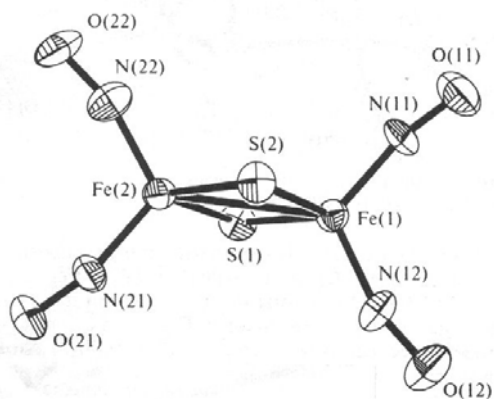


Рис. 1. Структура дианиона $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ — «красной соли Руссина»

турах клеток и на двух неопластических клеточных линиях человека (SK-MEL188) и мыши (S91) [51] показали, что тетраядерный комплекс $[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7]^{1-}$ цитотоксичен [43, 7]. Известный железо-серный нитрозильный комплекс состава $[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{NO})_4]$ [73] — «кубан» — также обладает высокой токсичностью и не растворим в воде [44].

«Красная соль Руссина» менее токсична и более фотоактивна: значения квантового выхода составляют 0,09—0,40 в зависимости от растворителя и других условий. Дианион биядерного сера-нитрозильного комплекса железа (рис. 1) имеет приближенную D_{2h} — симметрию [69—71]. Два атома Fe связаны с двумя мостиковыми атомами серы и двумя лигандами NO. Расстояние Fe...Fe составляет 2,700—2,720 Å. Атомы железа координированы атомами серы и NO группами и имеют искаженно-тетраэдрическое строение. Фрагменты Fe—N—O имеют искаженное линейное строение. Значения углов Fe—N—O находится в интервале 164—168° (табл. 1). Методами РСА и ядерной гамма-резонансной спектроскопии (ЯГР) показано, что на строение аниона в солях состава $\text{Q}_4[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ оказывают заметное влияние размер и строение катионов [69, 72] (табл. 2).

Применение солей с дианионом $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ в

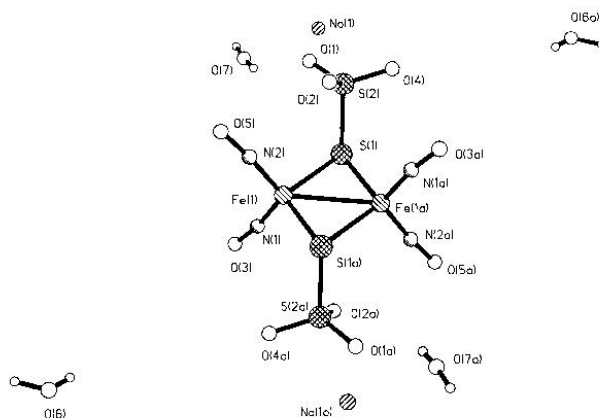
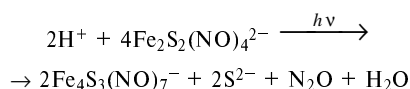
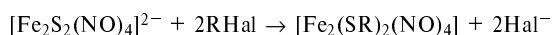


Рис. 2. Кристаллическое строение комплекса $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

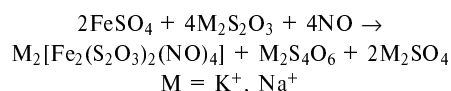
качестве доноров монооксида азота, тем не менее, ограничено их крайней неустойчивостью: в растворах комплексы превращаются в «черную» соль [73—75]:



Реакцией «красной соли Руссина» с алкилгалогенидами [76—81] были синтезированы более устойчивые «эферы красной соли Руссина» — комплексы с $\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, \text{HOCH}_2\text{CH}_2, \text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$:



Блокировка атомов серы в дианионе $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4]^{2-}$ заместителем $\text{R} = \text{S}_2\text{O}_3$ позволяет получать диамагнитные биядерные μ_2 -S-замещенные тиосульфатные комплексы по схеме [73, 82]:



В этих соединениях мостиковый атом серы, как и в «эфирах», связан с заместителем $\text{R} = \text{SO}_3$ [83] (рис. 2).

Таблица 1

Средние значения основных длин связей и углов сера-нитрозильных комплексов железа

Соединение	N—O	Fe—N	Fe—N—O	Fe—S	N—Fe—N	Fe—Fe
$\text{NH}_4[\text{Fe}_4\text{S}_3(\text{NO})_7] \cdot \text{H}_2\text{O}$	(N—O) _a	(Fe _a —N)	Fe _a —N—O	(Fe _a —S) 2,205	(N—Fe ₆ —N)	(Fe _a —Fe ₆) 2,697
	1,160	1,651	176,5	(Fe ₆ —S) 2,256	116,8	(Fe ₆ —Fe ₆) 3,569
	(N—O) ₆	(Fe ₆ —N)	Fe ₆ —N—O			
	1,166	1,669	168,1			
$\text{Cs}_2[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,148—1,175	1,654—1,675	163,8—167,9	2,230—2,240	112,3—114,9	2,700—2,720
$\{\text{n-Pr}_4\text{N}\}_2[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{NO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,176—1,179	1,650—1,655	163,2—163,5	2,224—2,226	111,5	2,704
$\{\text{Me}_4\text{N}\}_2[\text{Fe}_2(\mu_2\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$	1,150—1,170	1,664—1,675	168,0—171,3	2,257—2,260	115,6	2,70
$\{\text{n-Bu}_4\text{N}\}_2[\text{Fe}_2(\mu_2\text{-S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$	1,149—1,170	1,666—1,669	167,5—170,8	2,250—2,251	117,1—117,6	2,702
$[\text{Fe}_2(\text{SC}_3\text{H}_4\text{N})_2(\text{NO})_4]$	1,125—1,190	1,640—1,660	170,9—171,7	2,280	119,4	2,725
$[\text{Fe}_2(\text{SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)_2(\text{NO})_4]$	1,131—1,174	1,650—1,684	166,7—172,5	2,249—2,269	117,1—119,5	2,726
$[\text{Fe}_2(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_4)_2(\text{NO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,149—1,157	1,669—1,677	168,2—171,5	2,298—2,318	118,7	4,040
$[\text{Fe}(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_3)(\text{SC}_2\text{H}_2\text{N}_3)(\text{NO})_2] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	1,183—1,170	1,658—1,682	158,1—171,5	2,311	112,5	5,225

Таблица 2

Параметры мессбауэровских спектров Fe⁵⁷ [Fe—S] нитрозильных комплексов при T = 85 К, T = 78 К (§), T = 296 К () и средние значения частот колебаний NO-групп

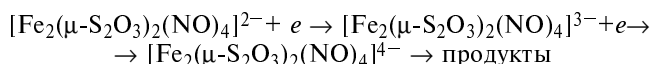
№	Соединение	Координационный узел	T, К	δ _{Fe} [*] , мм/с	ΔE _Q ^{**} , мм/с	Γ ^{***} , мм/с	ν _{NO} , см ⁻¹	Δν _{NO} , см ⁻¹
1	(NH ₄)[Fe ₄ (μ ₃ -S) ₃ (NO) ₇] · H ₂ O	Fe ₆ {S ₂ (NO) ₂ } Fe _a {S ₃ (NO)}	85	0,154 0,158	0,957 0,733	0,28 0,24	1738,7	—
2	(n-Bu ₄)[Fe ₄ (μ ₃ -S) ₃ (NO) ₇] · H ₂ O	Fe ₆ {S ₂ (NO) ₂ } Fe _a {S ₃ (NO)}	85	0,141 0,166	0,894 0,635	0,30 0,29	1725,3	—
3	Na ₂ [Fe ₂ (μ ₂ -S) ₂ (NO) ₄] · 4H ₂ O	Fe ₆ {S ₂ (NO) ₂ } Fe _a {S ₂ (NO) ₂ }	85	0,091 0,104	0,510 0,827	0,28 0,28	1719,0	—
4	Cs ₂ [Fe ₂ S ₂ (NO) ₄] · 2H ₂ O	{S ₂ (NO) ₂ }	85	0,078	0,368	0,27	1676,9	—
5	{n-Bu ₄ N}[Fe ₂ S ₂ (NO) ₄] · 2H ₂ O	{S ₂ (NO) ₂ }	85	0,064	0,258	0,27	1657,0	—
6	Fe ₄ (μ ₃ -S) ₄ (NO) ₄	{S ₃ (NO)}	85	0,150	1,473	0,334	—	—
7	{Me ₄ N} ₂ [Fe ₂ (μ ₂ -S ₂ O ₃) ₂ (NO) ₄]	Fe{S ₂ (NO) ₂ }	78	0,163(1) §	1,241(1) §	0,28(3) §	1741, 1782	41
8	{Et ₄ N} ₂ [Fe ₂ (μ ₂ -S ₂ O ₃) ₂ (NO) ₄]	Fe{S ₂ (NO) ₂ }	78	0,160(1) §	1,277(1) §	0,28(3) §	1745, 1771	26
9	{n-Pr ₄ N} ₂ [Fe ₂ (μ ₂ -S ₂ O ₃) ₂ (NO) ₄]	Fe{S ₂ (NO) ₂ }	78	0,138(1) §	1,144(2) §	0,26(3) §	1746, 1772	26
10	{n-Bu ₄ N} ₂ [Fe ₂ (μ ₂ -S ₂ O ₃) ₂ (NO) ₄]	Fe{S ₂ (NO) ₂ }	78	0,157(1) §	1,118(1) §	0,27(3) §	1750, 1770	20
11	[Fe ₂ (SC ₃ H ₄ N) ₂ (NO) ₄]	Fe{SS(NO) ₂ }	85	0,177(1)	1,262(1)	0,320(2)	1734, 1792	58
12	[Fe ₂ (SC ₄ H ₃ N) ₂ (NO) ₄]	Fe{SS(NO) ₂ }	85	0,169(1)	1,264(1)	0,290(2)	1748, 1797	49
13	[Fe ₂ (SC ₂ H ₃ N) ₂ (NO) ₄] · 2H ₂ O	Fe{SN(NO) ₂ }	85 296	0,304(1) 0,216(1)	0,997(2) 0,943(1)	0,305(2) 0,237(2)	1732, 1805	73
14	[Fe ₂ (C ₂ H ₂ N ₃ S) ₂ (NO) ₄] · H ₂ O	Fe{SN(NO) ₂ }	85 296	0,293(1) 0,223(1)	1,181(1) 1,223(1)	0,329(2) 0,238(2)	1732, 1805	73
15	[Fe ₂ (C ₂ H ₃ N ₄ S) ₂ (NO) ₄] · H ₂ O	Fe{SN(NO) ₂ }	85 296	0,298(1) 0,223(1)	1,024(1) 1,004(1)	0,260(2) 0,252(2)	1732, 1794	75
16	[Fe ₂ (C ₇ H ₄ NS) ₂ (NO) ₄] · H ₂ O	Fe{SN(NO) ₂ }	85 296	0,291(1) 0,216(1)	1,008(1) 0,994(1)	0,258(2) 0,245(2)	1729, 1790	62
17	[Fe ₂ (C ₇ H ₄ N ₂ S) ₂ (NO) ₄] · H ₂ O	Fe{SN(NO) ₂ }	85	0,287(1)	1,076(1)	0,290(2)	1725, 1802	77
18	[Fe(SC ₂ H ₃ N ₃)(SC ₂ H ₂ N ₃)(NO) ₂] ₂ · 1/2H ₂ O	Fe{SS(NO) ₂ }	296	0,188(1)	1,118(1)	0,258(2)	1749, 1807	58
19	(Et ₄ N)[Fe(SPh) ₂ (NO) ₂]	Fe{SS(NO) ₂ }	296	0,08	0,78	—	1744, 1709	35
20	[Fe ₂ (C ₃ H ₃ N ₂ S) ₂ (NO) ₄]	Fe{SN(NO) ₂ }	296	0,196(1) †	1,109(2) †	0,305(2) †	1736, 1792	115

* δ_{Fe} — изомерный сдвиг относительно α-Fe; ** ΔE_Q — квадрупольное расщепление; *** Γ — ширина линии

Значения длин связей в этом ряду соединений близко к распределению аналогичных длин связей в тетраэдерных комплексах железа Fe₆ [75] (табл. 1). В биядерном центросимметричном анионе [Fe₂(S₂O₃)₂(NO)₄]²⁻ каждый атом железа связан с другим атомом железа, с двумя μ-атомами серы и с двумя атомами азота двух групп NO. Мостиковый атом серы связан с группировкой SO₃. Наличие у мостиковых атомов серы групп SO₃, на которых локализован отрицательный заряд, приводит к перераспределению электронной плотности в тиосульфатных комплексах по сравнению с сульфидными [Q₄N]₂Fe₂S₂(NO)₄. Присутствие групп SO₃ в анионе [Fe₂(S₂O₃)₂(NO)₄]²⁻ вызывает стерические затруднения для превращения биядерного комплекса в тетраэдерный [Fe₄S₃(NO)₇]⁻.

Тиосульфатные комплексы более устойчивы в твердой фазе при хранении в темноте и в отсутствии влаги по сравнению с сульфидными комплексами, что подтверждается данными ИК и мессбауэровской спектроскопии (табл. 2). Моделирование процесса димери-

зации показало, что при сближении атомов на расстояния достаточные для образования связи Fe—S возникали короткие контакты Fe—NO и Fe—SO₃ (< 2 Å). Схему двухэлектронного восстановления тиосульфатного нитрозильного комплекса можно представить в виде [84]:



Из тиосульфатного нитрозильного комплекса действием тиолов в присутствии избытка S₂O₃²⁻ и соответствующих тиолов можно также получать «эферы» с R = Me, Et, i-Pr, i-Bu, n-Pr, n-Bu, Me(CH₂)₄ [85]. Экстракция реакционной смеси метилхлоридом позволяет выделять нитрозильные продукты с выходами до 60% [86]. Метод, к сожалению, не применим для комплексов, нерастворимых в CH₂Cl₂, что ограничивает эффективность его использования. По методу Брауэра [87] эти комплексы можно получать с выходами до

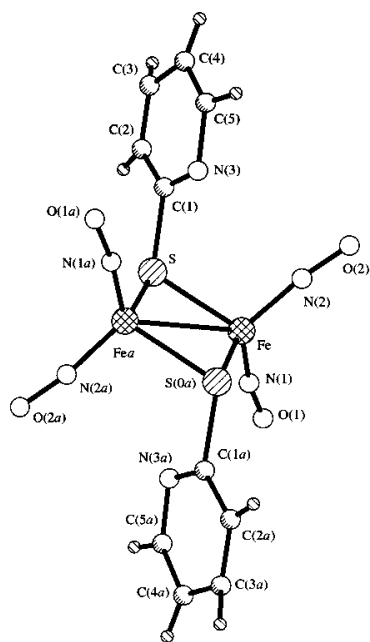
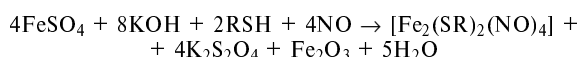


Рис. 3. Кристаллическое строение $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_4\text{N})_2(\text{NO})_4]$

80%, однако в ходе реакции образуется Fe_2O_3 , и метод не применим для тиолов с низкими значениями константы основности (pK_a):



Нейтральные «эфир» можно также получать действием AlkSH на иодо-мостиковый комплекс $[\text{Fe}_2\text{I}_2(\text{NO})_4]$ в присутствии слабых оснований [88] или действием Alk_2S_2 на карбонильный комплекс $[\text{Fe}(\text{CO})_2(\text{NO})_2]$ [89]. По данным ЭПР исследований эти реакции протекают через стадию образования моноядерных динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ).

Строение и мессбауэровские параметры биядерных диамагнитных $\mu_2\text{S}$ -замещенных комплексов с $\text{R} = 2$ -меркаптопиридином (рис. 3, соединение 11 в табл. 2) и 2-меркаптопиримидином (рис. 4, соединение 12 в табл. 2) близки к таковым для тиосульфатных комплексов (соединения 7–10 в табл. 2) [90, 91].

Установлено, что $\mu_2\text{-S}$ -замещенные комплексы в твердой фазе диамагнитны. Комплексы с тиосульфатным анионом в растворах дают сигнал ЭПР с $g_{\text{cp}} \approx 2,03$ и изотропной 5-компонентной сверхтонкой структурой (СТС) при комнатной температуре [83] в результате взаимодействия неспаренного электрона с двумя эквивалентными ядрами азота NO лигандов. Это сигнал идентичен сигналам ДНКЖ, которые обнаружены в микроорганизмах и тканях животных. Этот класс биядерных сера-нитрозильных комплексов железа, несомненно, представляет интерес для практического использования в биомедицинских исследованиях. Квантовый выход реакции выделения NO из «эфиров солей Руссина» с алкильными заместителями составляет 0,02–0,13. Электрохимические исследования [92] показали, что из 1 моль комплекса генерируются 4 моль NO , в отличие от «черной» соли, 1 моль которой дает 3,7 моль NO [51]. Сведения по исследо-

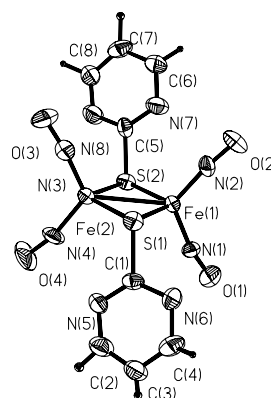


Рис. 4. Кристаллическое строение $[\text{Fe}_2(\text{SC}_4\text{H}_3\text{N}_2)_2(\text{NO})_4]$

ванию цитотоксичности «эфиров» в литературе отсутствуют, за исключением информации о канцерогенных свойствах с $\text{R} = \text{CH}_3$ [68]. Биядерные комплексы $\mu_2\text{-S}$ типа, как показали недавние исследования, в протонных растворителях разлагаются с образованием моноядерных динитрозильных комплексов с $g = 2,03$. Последние активируют ДНК-репарационные системы резистентности кишечной палочки *E. coli* к разнообразным стрессам, в том числе контролируемых SOS и SoxRS регулонами [93]. Указанные репарационные системы определяют резистентность клетки к самым разнообразным агентам, в том числе применяемым в терапии, включая радиацию, алкилирующие агенты, антибиотики и др.

В качестве доноров NO в настоящее время применяются растворы ДНКЖ с тиолами природного происхождения: цистеином, глутатионом и другими, полученными пропусканием газообразного NO через смесь сульфата железа(II) и соответствующего тиола, взятых в мольном соотношении 1 : 2, соответственно. ДНКЖ с природными лигандами до сих пор не выделены в кристаллическом состоянии [20, 26, 94–97]. Устойчивость этих соединений в растворах невелика, что ограничивает возможность их применения для фундаментальных и прикладных исследований.

Первый кристаллический аналог ДНКЖ с серосодержащим лигандом имел анионную структуру $[\text{NEt}_4][\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{SR})_2]$ с $\text{R} = \text{Ph}$ [98] и был получен реакцией «черной соли Руссина» с дифенилсульфидом при 110 °C (схема 1):

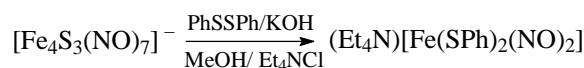


Схема 1

Активные исследования последних лет привели к успешному выделению и характеристике монокристаллов серосодержащих ДНКЖ — моделей нитрозильных $[\text{Fe}-2\text{S}]$ ферредоксинов — при использовании в качестве бидентантных лигандов: N-протонированного бис-меркаптоэтандиазаоктана ($\text{H}_2\text{bmedaco}$) [99], согласно схеме 2, и 3-меркапто-1,2,4-триазола по схеме 3 [100].

В моноядерном комплексе (рис. 5), синтезированном по схеме 3 в физиологических условиях

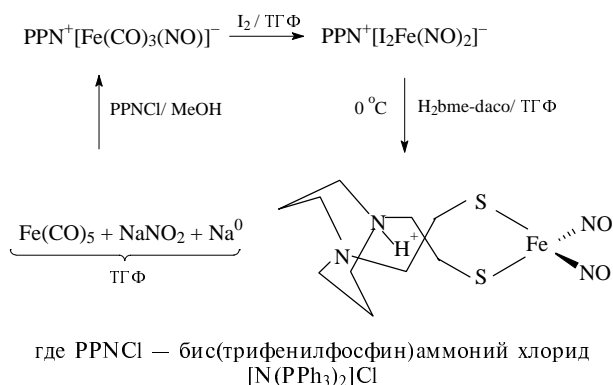


Схема 2

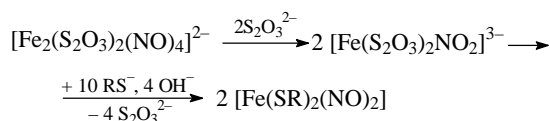


Схема 3

($t = 25^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 6,5-7,5$), лиганды находятся в протонированной и депротонированной формах: на атоме серы S(1), вследствие депротонирования, сосредоточен отрицательный заряд и образованная с атомом железа связь имеет ковалентный характер. Другой атом серы S(2) — формально нейтрален и образует с атомом железа донорно-акцепторную связь. Заряд NO-групп близок к нулевому.

По данным ИК спектроскопии в моноядерном комплексе (соединение 18, табл. 2) наиболее интенсивными являются полосы поглощения, обусловленные колебаниями NO-групп (1807 и 1749 см^{-1} с плечом при 1725 см^{-1}). Мессбауэровский спектр комплекса имеет дублетную структуру и значения параметров мессбауэровских спектров, более, чем вдвое превышают таковые для изоэлектронного анионного моноядерного комплекса [98] (соединение 19, табл. 2). Анализ основных межатомных расстояний и углов в нейтральном комплексе (соединение 18, табл. 2) по сравнению с таковыми в анионном (соединение 19, табл. 2) показал их небольшие отличия. Значительное увеличение изомерного сдвига нейтрального моно-

ядерного комплекса, вероятно, связано с необычной координацией 1,2,4-триазол-3-тиона (STriaz): в форме тионного и тионатного лигандов. Удлинение связей $\text{Fe}-(\text{STriaz})^-$ по сравнению с $\text{Fe}-(\text{SPh})^-$ приводит к уменьшению $4s$ электронной плотности на атоме железа и, соответственно, к увеличению изомерного сдвига. Кроме того, вклад в увеличение изомерного сдвига дополнительно может вносить ослабление σ -донирования от тионного лиганда на атом железа, также связанное с уменьшением $4s$ электронной плотности на ядре железа. Большая асимметрия распределения окружающих железо зарядов в хромофоре $\text{Fe}^+(\text{S}^0\text{S}^-\text{NN})^-$ по сравнению с $\text{Fe}^+(\text{S}^-\text{S}^-\text{NN})^-$ качественно объясняет возрастание значения ΔE_Q в моноядерном нейтральном комплексе по сравнению со значением квадрупольного расщепления в анионном моноядерном комплексе.

Следует отметить, что азогетероциклические тиолы обладают высоким координационным потенциалом [47], вследствие наличия в них структурного фрагмента $\mu\text{-N-C-S}$. Поэтому в реакции комплексообразования в присутствии координирующего железа NO их можно использовать в качестве лигандов для получения устойчивых биядерных [101] нитрозильных $[\text{2Fe}-2\text{S}]$ комплексов. В основе метода лежит реакция обмена тиосульфатных лигандов на гетероциклические в физиологических условиях по схеме 4 [84], позволяющая варьировать лигандами с различными биологическими функциями:

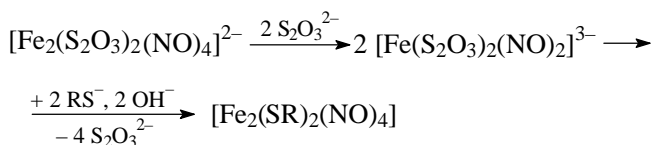


Схема 4

Комплексы имеют centrosymmetrichную димерную биядерную структуру. Атом Fe образует одну связь Fe-S с одним, а другую Fe-N с другим гетероциклическим лигандом. Связывание лигандов с атомами железа происходит мостиковым способом через атомы серы и азота $\mu_2\text{-S,N}$ ($\eta^1\text{-S}$, $\eta^1\text{-N}$). Существование прототропного таутомеризма в растворах гетероциклических тиолов обуславливает два способа координации азогетероциклов с атомом железа: в тионной форме (например, соединение 13, табл. 2) (рис. 6) и в тиольной форме (соединение 20, табл. 2) (рис. 7). Атом Fe образует одну связь Fe-S с одним, а другую Fe-N с другим гетероциклическим лигандом. Основные длины связей, углов и параметры ЯГР и ИК спектров $\mu\text{-N-C-S}$ комплексов представлены в таблицах 1, 2.

Монокристаллы $\mu\text{-N-C-S}$ комплексов в отличие от диамагнитных $\mu_2\text{-S}$ -замещенных тиосульфатных и тионатных комплексов, дают ЭПР сигнал, который представляет собой лоренцеву линию с $g \approx 2,032$ и шириной $6-10\text{ мТ}$. Оценка числа неспаренных электронов, приходящихся на один атом железа, проведенная на основании измерения интенсивности ЭПР сигнала от образца с известной массой, дает значение $1,0 \pm 0,2$. Фактически, $3d^7$ -конфигурация в тетраэдрической координации имеет спин $S = 3/2$, образованный тремя неспаренными электронами, локализованными на $d\pi$ -орбиталях. В данном случае суммарный спин парамагнитного центра, определяется ио-

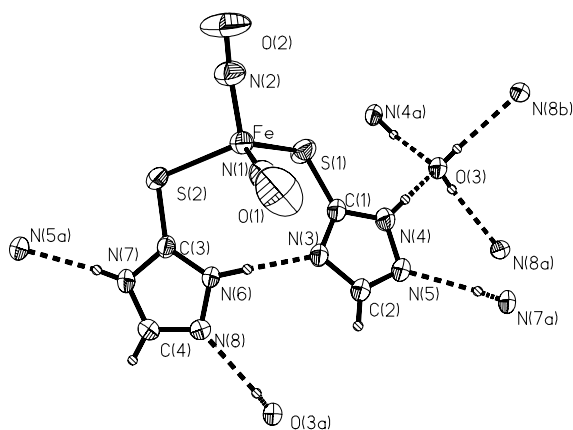


Рис. 5. Структура моноядерного динитрозильного комплекса $[\text{Fe}(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_3)(\text{SC}_2\text{H}_2\text{N}_3)(\text{NO})_2] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

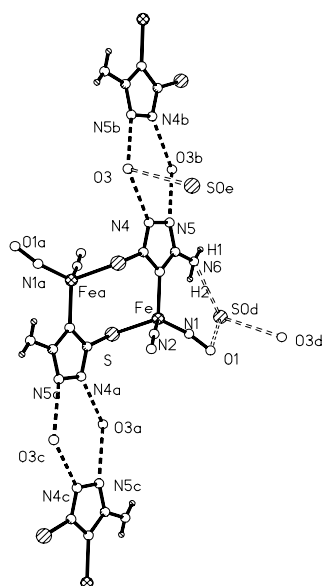


Рис. 6. Кристаллическая структура биядерного комплекса $[\text{Fe}_2(\text{SC}_2\text{H}_3\text{N}_4)_2(\text{NO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

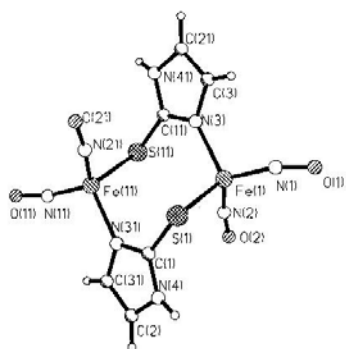
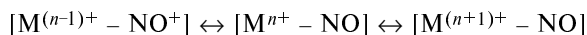


Рис. 7. Кристаллическая структура биядерного комплекса $[\text{Fe}_2(\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S})_2(\text{NO})_4]$

ном $\text{Fe}(d^7)$ ($S = 3/2$) в димере и двумя связанными с ним NO-группами ($S = 1/2$). При образовании ковалентной связи каждый из π^* -NO электронов спаривается с одним из $d\pi$ -электронов Fe, приводя к суммарному спину парамагнитного центра $S_t = 1/2$.

Согласно [10], электронная плотность связи металл—NO может быть удовлетворительно описана тремя формами, реализующимися в зависимости от природы металла и лигандов, окружающих его:



Электронная плотность **I** характеризуется короткими длинами связей M—NO, высоким значением частот валентных колебаний NO-групп ($1650\text{--}1985\text{ см}^{-1}$) и электрофильной активностью. Для электронной плотности **III**, наоборот, характерны удлинение связей M—NO, уменьшение значения частот валентных колебаний NO-групп ($1525\text{--}1590\text{ см}^{-1}$) и нуклеофильная активность. Более того, существует разнообразие геометрии связи M—NO (рис. 8). Линейная связь M—NO доминирует либо благодаря частичному перекрыванию заполненной n орбитали NO и незанятой dz^2 орбитали иона металла (NO является

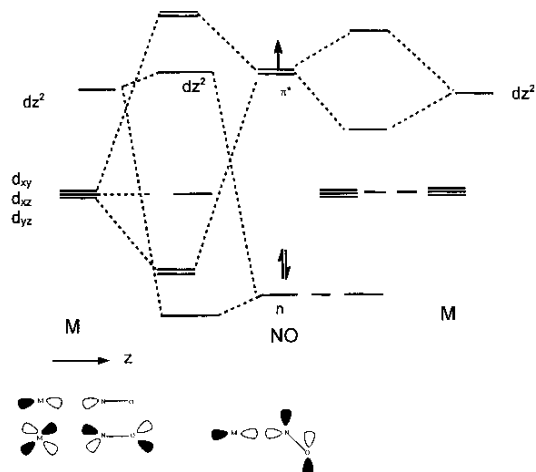


Рис. 8. Диаграмма молекулярной орбитали M—NO и геометрия M—NO-связи

Геометрия	Гибридизация атома азота	$\nu_{\text{NO}}, \text{ см}^{-1}$
линейная $\text{M}=\text{N}=\text{O}$	sp	1650–1985
угловая $\text{M}=\text{N}=\text{O}$	sp^2	1525–1690
мостиковая $(\mu_2\text{-NO})^{\text{M}}_{\text{M}}$	sp^2	~ 1500
$(\mu_3\text{-NO})^{\text{M}}_{\text{M}}$	sp^3	~ 1330

σ -донорным лигандом), либо в результате π -обратного донирования из заполненной $d\pi$ иона металла на антисвязывающую π^* орбиталь NO. Это ведет к дестабилизации dz^2 орбитали. Угловая M—NO связь возникает благодаря перекрыванию dz^2 орбитали и π^* орбитали NO. Это, наоборот, стабилизирует dz^2 орбиталь. В $[2\text{Fe}-2\text{S}]$ и $[1\text{Fe}-2\text{S}]$ нитрозильных комплексах значения частот валентных колебаний NO-группы лежат в области $1657\text{--}1807\text{ см}^{-1}$, заряд на NO можно формально считать нейтральным, т.е. атом железа формально находится в состоянии $\text{Fe}(+1)$ (d^7 , $S = 1/2$) или согласно принятому «E—Fi» обозначению [99, 102] — суммированию $\text{Fe}^n d$ -электронов и количества NO-лигандов — как $\{\text{Fe}(\text{NO})_2\}^9$.

Электронейтральность NO-групп означает, что пара электронов связи распределена поровну между Fe и NO. Смещение пар на Fe приводит к конфигурации $\text{Fe}^{1+}(d^9)-2(\text{NO}^+)$; смещение на NO — к $\text{Fe}^{3+}(d^5)-2(\text{NO}^{2-})$ конфигурации, суммарный спин $S_t = 1/2$ при этом не меняется. Зависимость магнитной восприимчивости от температуры в $\mu\text{-N-C-S}$ системах описывается законом Кюри—Вейсса с $\theta \cong 8\text{ К}$ и эффективным магнитным моментом, приходящимся на один атом Fe ($\mu_{\text{эфф}}$), равным $1,85\text{ мВ}$ [82, 101, 103]. Полученное значение $\mu_{\text{эфф}}$ близко к чисто

спиновому значению для одного неспаренного электрона (1,73). Отсутствие сильного обменного взаимодействия согласуется со значительным удалением атомов железа друг от друга (Fe...Fe превышает 4 Å) в биядерных μ -N—C—S железо-нитрозильных комплексах.

Заключение

Преимущество разработанных по схемам 3 и 4 методов синтеза состоит в том, что в физиологических условиях ($t = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 6,5\text{--}7,5$) можно получать и выделять кристаллические би- и моноядерные нитрозильные комплексы железа — аналоги нитрозильных негемовых протеинов семейства «g = 2,03» с выходами 60—90%. Комплексы железа с азогетероциклическими лигандами имеют в своем составе одновременно две биохимические функциональные группы: NO- (радио-, хемосенсибилизатор, обладающий вазодилаторной активностью) и RS-группу (входящую в состав антибактериальных и противовоспалительных агентов, ингибиторов ферментов, антиметаболитов). Среди лигандов, обладающих антибактериальной и ингибирующей активностью, представляют интерес 2-меркаптобензимидазол — ингибитор сАМФ-фосфодиэстеразы; 2-меркаптобензотриазол — ингибитор полифенолоксидазы, проявляет антимикробные свойства [104]. Тиопроизводные триазолов и тетразолов проявляют широкий спектр антимикробных и противогрибковых свойств, блокируют образование S-рибосом, ДНК, ингибируют биосинтез рибофлавина [105—107]. Известно, что 2-меркаптопиримидин — потенциальный антиметаболит пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, фармакологическое действие которого подобно действию 6-тиогуанина и 6-меркаптопурина — препаратов, применяющихся в клинической практике при лечении острых лейкозов. В работах [108—111] был продемонстрирован антинеопластический эффект координационных соединений металлов с пиримидин- и пиримидинтиолами. Изучение условий стабилизации и физико-химических свойств [82, 84, 93, 112] диамагнитных μ_2 -S- и парамагнитных μ -S—C—N-мостиковых структур показало, что эти соединения могут служить адекватными моделями активных участков нитрозильных [2Fe—2S] и [1Fe—2S] ферредоксинов и использоваться для фундаментального изучения механизмов реакций эндогенного NO и его интермедиатов.

Выявлена и изучена их *адьювантная активность* [113] при комбинации с противоопухолевыми цитостатиками: добавление NO-донора к цисплатину приводит к 100% выживанию животных с лейкемией P388 (при монотерапии цисплатином выживает 67% животных). *Антиметастатическая активность* водорастворимых μ_2 -S-комплексов показана на меланоме B-16, карциноме легких Льюиса (LL). Препараты ингибируют рост подкожно трансплантированной опухоли АКАТОЛ. Синтезированные комплексы показали *вазодилаторную активность*: пролонгирующее релаксирующее действие при концентрациях 10^{-6} — 10^{-5} М. Исследования выполнены на сегментах грудных аорт крыс. Донирование монооксида азота начинается при концентрации 10^{-6} М и происходит без ферментативной и фотоактивации. Успешно начаты исследования *генетической активности* [114] на молекулярном и клеточном уровнях с использованием комплекса бак-

териальных штаммов *E.coli* со слитыми оперонами и в опытах с *S.typhimurium TA100*. SOS-, SoxRS-индуцирующая активность новых доноров NO сопоставима с активностью наиболее сильного из SOS-индукторов — DNIC_{cys} и значительно превосходит используемый в клинической практике нитропруссид натрия. Мутагенная активность всех синтезированных доноров монооксида азота не обнаружена.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 02-03-33344).

ЛИТЕРАТУРА

1. Недоспасов А.А. Биохимия, 1998, т. 63, вып. 7, с. 881—904.
2. Wink D.A., Feelisch M., Fukuto J. e. a. Archives of biochemistry and biophysics, 1998, v. 351, № 1, p. 66—74.
3. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Биохимия, 1998, т. 63, № 7, с. 992—1006.
4. Watmough N.J., Butland G., Cheesman M.R. e. a. Biochim. Biophys. Acta, 1999, v. 1411, p. 456—474.
5. Северина И.И. Биохимия, 1998, т. 63, № 7, с. 939.
6. Ванин А.Ф. Там же, 1998, т. 63, № 7, с. 924—938.
7. Sattmack C.L., Joannou C.L., Cui X.-Y. e. a. Biophys. Biochem. Acta, 1999, v. 1411, p. 475.
8. Kelm M. Ibid., 1999, v. 1411, p. 273—289.
9. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Биохимия, 2000, т. 65, № 4, с. 485—503.
10. Fontecave M., Pierre J.-L. Bull. Soc. Chem. Fr., 1994, v. 131, p. 620—631.
11. Bian S., Cowan J.A. Coord. Chem. Rev., 1999, v. 190, p. 1049.
12. Butler R., Megson I.L. Chem. Rev., 2002, v. 102, p. 1155.
13. Butler A.R., Rhodes P. Analytical Biochemistry, 1997, v. 249, p. 1—9.
14. Gaston B. Biochim. Biophys. Acta, 1999, v. 1411, p. 323—333.
15. Butler A.R., Elkins-Daukes S., Parkin D. e. a. Chem. Commun., 2001, p. 1732—1733.
16. Foster M.W., Cowan J.A. J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p. 4093.
17. Roger P.A., Ding H. J. Biol. Chem., 2001, v. 276, p. 30980.
18. Yang W., Roger P.A., Ding H. Ibid., 2002, v. 277, p. 12868.
19. Roger P.A., Eide L., Klungland, Ding H. DNA Repair, 2003, v. 2, p. 809—817.
20. Лобышева И.И., Сerezженков В.А., Стукан Р.А. и др. Биохимия, 1997, т. 62, № 7, с. 934.
21. Wink D.A., Mitchell J.B. Free Radical Biology & Medicine, 1998, v. 25, № 4, p. 434.
22. Voevodskaya N.V., Kubrina L.N., Serezhenkov V.A. e. a. Current Topics in Biophysics, 1999, v. 23, № 1, p. 31—37.
23. D'Autreaux B. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 2002, v. 99, p. 16619.
24. Koo M.S. EMBO J., 2003, v. 22, p. 2614—2622.
25. Fontecave M., Bonomo Inorg. Chim. Acta, 2001, v. 318, p. 1.
26. Vanin A.F., Serezhenkov V.A., Mikoyan V.D., Genkin M.V. Nitric oxide, 1998, v. 2, p. 224.
27. Wang P.G., Xian M., Tang X.P. Chem. Rev., 2002, v. 102, № 4, p. 1091.
28. Reginato N., McCrory C.T.C., Pervitsky D. J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, № 43, p. 10217.
29. Severina I.S., Bussygina O.G., Pyatakova N.V. e. a. Nitric Oxide, 2003, v. 8, № 3, p. 155—163.
30. D'Autreaux B. Proc. Nat. Acad. Sci., 2002, v. 99, p. 16619.
31. Koo M.S. EMBO J., 2003, v. 22, p. 2614—2622.
32. Rinanese G.-M., De Angelis F., Melchionna S., De Vita A. J. Am. Chem. Soc., 2000, v. 122, p. 11963—11970.
33. Lo Bello M., Nuccetelli M., Caccuri A.M. e. a. J. Biological Chemistry, 2001, v. 276, p. 42138—42145.
34. Turella P. J. Biol. Chem., 2003, v. 278, p. 42294—42299.
35. Feelisch M. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 1998, v. 358, p. 113—122.
36. Burgaud J.-L., Ongini E., Del Soldato P. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2002, v. 962, p. 360—371.
37. Bourassa J., DeGraff W., Kudo S. J. Am. Chem. Soc., 1997, v. 119, № 12, p. 2853.
38. Blackburn R.V., Galoforo S.S., Berns C.M. e. a. Cancer., 1998, v. 82, p. 1137.

39. Williams J.L. *Cancer Res.*, 2001, v. 61, p. 3285.
40. Blackburn R.V., Galaforo S.S., Berns C.M. e. a. *Ibid.*, 1998, v. 82, № 4, p. 1137.
41. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. *Биохимия*, 2000, т. 65, № 4, с. 485.
42. Винк Д. А., Водовоз Й., Кук Дж. А. и др. Там же, 1998, т. 63, № 7, с. 948.
43. Bourassa J., DeGraff, W. Kudo S J. *Am. Chem. Soc.*, 1997, т. 119, с. 2853—2860.
44. Flitney F.W., Megson I.L., Thomson J.L.M. e. a. *Brit. J. Pharmacol.*, 1996, v. 117, p. 1549—1557.
45. Ford P.C., Bourassa J., Kudo S., Miranda K. *Coord. Chem. Rev.*, 1998, v. 171, p. 185—205.
46. Ueno T., Suzuki Y., Fujii S. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, v. 63, p. 485.
47. Санина Н.А., Алдошин С.М. *Известия АН, Сер. хим.*, 2004 (в печати).
48. Проскураков С.Я., Конопляников А.Г., Иванников А.И. и др. *Российский онкологический журнал*, 2000, № 3, с. 41—45.
49. Lala K. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1998, v. 17, p. 1—6.
50. Кабисов К., Соколов В.В., Шехтер А.Б. и др. *Российский онкологический журнал*, 2000, № 1, с. 24—29.
51. Janczyk A., Wolnicka-Glubisz A., Chmura A. e. a. *Nitric Oxide*, 2004, v. 10, № 1, p. 42—50.
52. Siri O., Tabard A., Pullumbi P., Guillard R. *Inorg.Chemica Acta*, 2003, p. 633—640.
53. Проскураков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. *Иммунология*, 2000, № 1, p. 9—20.
54. Vanin A.F., Stukan R.A., Manukhina E.B. *Biochim. Biophys. Acta*, 1996, v. 1295, p. 5—12.
55. Masini E., Salvemini D., Ndisang J.F. e. a. *Inflam. res.*, 1999, v. 48, p. 561—568.
56. Preiser H. *Sepsis*, 2000, v. 4, p. 99—109.
57. Connelly N.G., Gardner C. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, p. 1525—1527.
58. Strasdeit H., Krebs B., Henkel G. *Z. Naturforsch.*, 1986, Bd 41, S 1357—1362.
59. Butler A.R., Megson I.L. *Chem. Rev.*, 2002, v. 102, № 4, p. 1155.
60. Li, L., Morton J.R., Preston K.F. *Magnet. Reson. Chem.*, 1995, v. 33, p. S14—S19.
61. Drapier J.C., Pellat C., Henry Y. *J. Biol. Chem.*, 1991, v. 266, p. 162—167.
62. Ванин А.Ф. *Биохимия*, 1998, v. 63, № 7, p. 782.
63. Vanin A.F., Miller B., Alencar J.L. e. a. *Nitric oxide*, 2002, p. 194.
64. Butler A.R., Glidewell C., Johnson I.L., Walton J.C. *Polyhedron*, 1987, v. 6, p. 20085—20090.
65. Vanin A.F., Serezhenkov V.A., Mikoyan V.D. *Nitric oxide: Biol. Chem.*, 1998, v. 2, p. 224.
66. Vanin A.F., Stukan R.A., Manukhina Y.B. *Biophysics*, 1997, v. 42, p. 7.
67. Roussin F.Z. *Ann. Chim. Phys.*, 1958, v. 52, p. 285—290.
68. Butler A.R., Glidewell C., Li M.-H. *Adv. Inorg. Chem.*, 1988, v. 32, p. 335—393.
69. Sanina N.A., Chuev I.I., Aldoshin S.M. e. a. *Russian Chemical Bulletin*, 2000, v. 49, № 3, p. 444—451.
70. Lin X., Zheng A., Lin Sh. e. a. *J. Struct. Chem. (Wuhan)*, 1982, v. 1, p. 79.
71. Huang L., Zhao X., Zhuang B., Jiegon H. *Ibid.*, 1992, v. 11, p. 397.
72. Sanina N.A., Filipenko O.S., Aldoshin S.M., Ovanesyan N.S. *Russian Chemical Bulletin*, 2000, v. 49, № 6, p. 1109—1112.
73. Butler A.R., Glidewell C., Li M.-H. *Adv. Inorg. Chem.*, 1988, v. 32, p. 335—393.
74. Bourassa J.L., Ford P.C. *Coord. Chem. Rev.*, 2000, v. 200, p. 887.
75. Sanina N.A., Chuev I.I., Aldoshin S.M. e. a. *Russian Chemical Bulletin*, 2000, v. 49, № 3, p. 444—451.
76. Thomas J.T., Robertson J.H., Cox E.G. *Acta Crystallogr.*, 1958, v. 11, p. 599.
77. Buler A.R., Glidewell C., Hyde A.R., McGinnis J. *Inorg. Chem.*, 1985, v. 24, p. 2931—2934.
78. Sung S.S., Glidewell C., Butler A.R., Hoffman R. *Ibid.*, 1985, v. 24, p. 3856.
79. Seyferth D., Gallagher M.K., Cowie M. *Organometallics*, 1986, v. 5, p. 539—548.
80. Glidewell C., Harman M.E., Hursthouse M.B. e. a. *J. Chem. Res. (S)*, 1988, p. 212—213.
81. Glidewell C., Lambert R.J., Harman M.E., Hursthouse M.B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1989, v. 9, p. 2061—2064.
82. Санина Н.А., Алдошин С.М., Руднева Т.Н. и др. *Коорд. химия*, 2004 (в печати).
83. Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M. e. a. *Rus. J. of Coord. Chem.*, 2001, v. 27, № 3, p. 198—202.
84. Ракова О.А., Санина Н.А., Шилов Г.В. и др. *Коорд. химия*, 2001, т. 27, № 9, с. 698—704.
85. Glidewell C., Lambert R.J., Harman M.E., Hursthouse M.B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1990, v. 10, p. 2685—2690.
86. Butler A.R., Glidewell C., Polyhedron, 1990, v. 9, № 19, p. 2399—2405.
87. *Руководство по препаративной неорганической химии*. Под ред. Т. Брауэра. М.: Иностранная литература, 1956, с. 838.
88. Rauchfuss T.B., Weatherill T.D. *Inorg. Chem.*, 1982, v. 21, p. 827.
89. Basosi R., Gaggelli E., Tiazzi E., Valensin G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1975, p. 423—428.
90. Rakova O.A., Sanina N.A., Shilov G.V. e. a. *Rus. J. of Coord. Chem.*, 2002, v. 28, № 5, p. 341—345.
91. Sanina N.A., Rakova O.A., Shilov G.V. *J. Chem. Crystallogr.*, 2004 (в печати).
92. Conrado C.L., Bourassa J.L., Egler C. e. a. *Inorg.Chem.*, 2003, v. 42, p. 2288—2293.
93. Васильева С.В., Мошковская Е.Ю., Санина Н.А. и др. *Докл. АН*, 2004 (в печати).
94. Stupakova M.V., Lobysheva I.I., Mikojan V.D. e. a. *Biochemistry*, 2000, v. 65, № 6, p. 810—816.
95. Mulch A., Mordvincev P.I., Vanin A.F., Buss R. *FEBS Lett.*, 1991, v. 294, № 3, p. 252—256.
96. Malyshev I.Y., Malugin A.V., Golubeva L.Y. e. a. *Ibid.*, 1996, v. 391, p. 21—23.
97. Costanzo S., Menage S., Purello R. e. a. *Inorg. Chim. Acta*, 2001, v. 318, p. 1—7.
98. Strasdeit H., Krebs B., Henkel G. *Z. Naturforsch.*, 1986, Bd 41B, S 1357.
99. Chiang Ch.-Yi, Miller M.L., Reibenspies J.H., Darenbourg M.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, v. 126, p. 10867—10874.
100. Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M. e. a. *Mend. Commun.*, 2004, v. 14, № 1, p. 7—8.
101. Алдошин С.М., Санина Н.А., Ракова О.А. и др. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2003, т. 8, с. 1614—1620.
102. Enemark J.H., Feltham R.D. *Coord. Chem. Rev.*, 1974, p. 340.
103. Rakova O.A., Sanina N.A., Aldoshin S.M. e. a. *Inorg. Chem. Commun.*, 2003, v. 6, p. 145—148.
104. Wewer H.De., Besse P., Verachtert H. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1994, v. 42, № 4, p. 631—635.
105. Klark R.W., Squatrito P.J., Sen A.K., Dubey S.N. *Inorg. Chim. Acta*, 1999, v. 293, p. 61—69.
106. Menzies C.M., Squatrito P.J. *Ibid.*, 2001, v. 314, p. 194—200.
107. Tsarenko I.V., Makarevich A.V., Orechov D.A. *Bio. Eng.*, 1998, v. 19, p. 469—473.
108. Cervantes G., Marchal S., Prieto M.J. *J. Inorg. Biochem.*, 1999, v. 77, p. 197.
109. Mazzo M., Cherch V., Nicolini M. *Il Farmaco*, 1993, v. 48, p. 1631.
110. Gonzalez V.M., Fuertes M.A., Perez-Alvarez M.J. e. a. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, v. 60, p. 371.
111. Rosenfield S.G., Mascharak P.K., Arora S.K. *Inorg. Chim. Acta*, 1987, v. 129, p. 39.
112. Ракова О.А., Санина Н.А., Шульга Ю.М. и др. *Докл. АН*, 2002, т. 383, № 3, с. 1.
113. Sanina N.A., Rakova O.A., Aldoshin S.M. e.a. *Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Diagnostic, Preventive and Therapeutic Values*, St.Petersburg, 2002, p. 188.
114. Васильева С.В., Мошковская Е. Ю., Санина Н.А. и др. *Биохимия*, 2004, т. 69, № 8, с. 1088—1095.
115. Sanina N.A., Aldoshin S.M., Rudneva T.N. e. a. *J. Chem. Phys.*, 2004 (в печати)