

УДК 546.302; 54-44; 577.1

## Координационные соединения палладия и железа с кислородмостиковыми лигандами в реакциях окисления тиоаминокислот

А. В. Ерёмин, В. Г. Антонов, Н. С. Панина, А. Н. Беляев, С. А. Симанова

*АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЕРЁМИН — кандидат химических наук, докторант кафедры неорганической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) (СПбГТИ(ТУ)). Область научных интересов: полядерные координационные соединения d-элементов, биокоординационная химия.*

*ВИКТОР ГЕОРГИЕВИЧ АНТОНОВ — доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Область научных интересов: физиологические функции свободных радикалов.*

*НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА ПАНИНА — кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии СПбГТИ(ТУ). Область научных интересов: квантовохимические расчеты как метод исследования и прогнозирования структуры, свойств и реакционной способности координационных соединений.*

*АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ БЕЛЯЕВ — доктор химических наук, профессор кафедры неорганической химии СПбГТИ(ТУ). Область научных интересов: олиго- и полядерные координационные соединения d-элементов и их биокоординационная химия.*

*СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА СИМАНОВА — доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой неорганической химии СПбГТИ(ТУ). Область научных интересов: координационная химия платиновых и других переходных металлов.*

*1900013 Санкт-Петербург, Московский просп., 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), E-mail natali@AP2707.spb.edu*

*194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева 6, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, E-mail mulit7@vail.ru*

### Введение

В последние годы большое внимание уделяется изучению физиологически значимых для живого организма каталитических реакций, связанных с окислительно-восстановительной регуляцией клеточных процессов. Окислительно-восстановительная регуляция осуществляется через тиоловые группы цистеина в составе эволюционно-консервативных доменов сигнальных белков [1, 2]. В организме окислительная модификация обусловлена эндогенными окислителями (активными формами кислорода) [3—5].

Одним из эндогенных окислителей является пероксид водорода, которому отводится роль вторичного посредника в трансдукции различных биологических сигналов [6, 7]. Мишенями пероксида водорода служат прежде всего тиоловые группы белковых молекул. Известно, что SH-группы окисляются достаточно легко [8], однако в обычных условиях эти процессы протекают крайне медленно, что не дает возможность им выполнять сигнальную функцию [9]. В организме сигналь-

ные процессы такого рода катализируются металлосодержащими ферментами [10].

Еще в 1909 году Мэтьюс и Волкер [11, 12] обнаружили, что спонтанное окисление цистеина до цистина заметно ускоряется в присутствии малых количеств ионов железа. Впоследствии было установлено, что соединения d-элементов играют роль катализаторов в процессах окисления тиольной группы тиоаминокислот. В дальнейшем представление об ускоряющем действии ионов переходных металлов на окисление тиолов получило достаточно широкое распространение [8].

В зависимости от природы и концентрации катализатора продуктами окисления тиоаминокислот могут быть как дисульфиды (R-S-S-R), так и более окисленные соединения — сульфеновые (RSOH), сульфиновые (RSO<sub>2</sub>H) и сульфоновые (RSO<sub>3</sub>H) кислоты [8]. Наиболее физиологически значимым для организма считается процесс окисления тиоаминокислоты до соединений только с дисульфидными шивками, и этот процесс получил название «тиол-дисульфидный статус». Следует

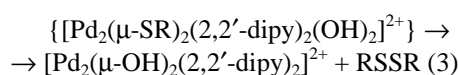
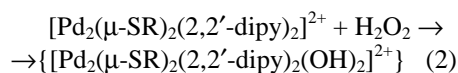
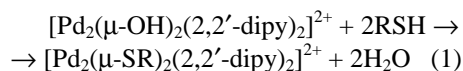
отметить, что уже в ранних работах [11, 12] было сделано предположение о том, что дисульфиды получаются при катализе малыми количествами соединений *d*-элементов, т.е. при концентрациях, не превышающих уровень естественных биорегуляторов.

В представленной работе проведено исследование механизма каталитического действия координационных соединений палладия и железа с кислородмостиковыми лигандами в реакциях окисления тиоаминокислот пероксидом водорода, сделана оценка их каталитической эффективности и биологической активности.

### Каталитическое окисление тиолат-ионов пероксидом водорода

Одной из наиболее вероятных функций металла в процессе каталитического окисления тиолов RSH является образование координационных соединений — продуктов присоединения к иону металла тиолат-ионов RS<sup>-</sup> — с последующим их окислением и разрушением координационного полиэдра. В зависимости от состояния окисления иона металла-комплексообразователя процессы окисления тиолат-ионов можно разделить на два типа: опосредованное окисление ионом металла, который был предварительно окислен пероксидом водорода, и прямое окисление ионом металла в высокой степени окисления.

Примером опосредованного окисления тиолат-ионов может служить каталитический цикл с участием биядерного дипиридилного комплекса палладия(II) с гидроксомостиковым лигандом [Pd<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>(2,2'-dipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>:



На стадиях (1) и (3) катализатор [Pd<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>(2,2'-dipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> расходуется и вновь регенерируется. Реакция (2) является основной стадией, на которой возможно образование промежуточного неустойчивого комплекса палладия { [Pd<sub>2</sub>(μ-SR)<sub>2</sub>(2,2'-dipy)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> }. Косвенным подтверждением того, что процесс протекает через стадию образования этого комплексного катиона, служит выделенный нами и структурно охарактеризованный цистеинсодержащий комплекс [Pd<sub>2</sub>(μ-S-D-Cys)-(μ-S-D-CysH)(2,2'-dipy)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·4,5H<sub>2</sub>O. При действии на этот комплекс пероксида водорода выпадает белый осадок — цистин [S(CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH)<sub>2</sub>].

Для выяснения механизма окисления тиолат-ионов были проведены модельные квантовохимические расчеты молекул реагентов и продуктов окисления простейшего тиолат-иона — метантиола CH<sub>3</sub>S<sup>-</sup> с участием комплексов *d*-элементов (метод расчета DFT B3LYP в 6-31G\*\* базисе по программе Jaguar 7.5 [13]; для атомов переходного металла использовался эффективный псевдопотенциал остова HW [14] с соответствующим валентным базисом). Анализ частот нормальных колебаний показал, что все полученные в результате оптимизации геометрии структуры соединений в газовой фазе соответствуют минимумам на ППЭ. Энергии сольватации соединений для реакции в растворе рассчитаны с использованием модели поляризуемого континуума [15, 16].

DFT-расчеты, выполненные в данной работе, свидетельствуют о том, что в результате реакции нейтрализации (1) метантиоловой кислотой модельного палладиевого димера [Pd<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (изоэлектронного и изоструктурного дипиридилному комплексу), в которой образуется мостиковое тиолатное координационное соединение [Pd<sub>2</sub>(μ-SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>, полная энергия системы понижается на величину около 1,7 эВ как газовой фазы, так и водного раствора. При последующем окислении биядерного металлического остова пероксидом водорода (реакция 2) полная энергия системы понижается еще на 0,6 эВ (при учете сольватационного вклада понижение энергии составляет 0,5 эВ). Согласно данным оптимизации геометрии структуры, в промежуточном соединении [Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> обе OH-группы присоединены только к одному атому палладия (рис. 1), что позволяет рассматривать этот интермедиат как биядерный смешанно-валентный комплекс палладия(II, IV) — Pd<sup>II</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(μ-SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Pd<sup>IV</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub><sup>2+</sup>.

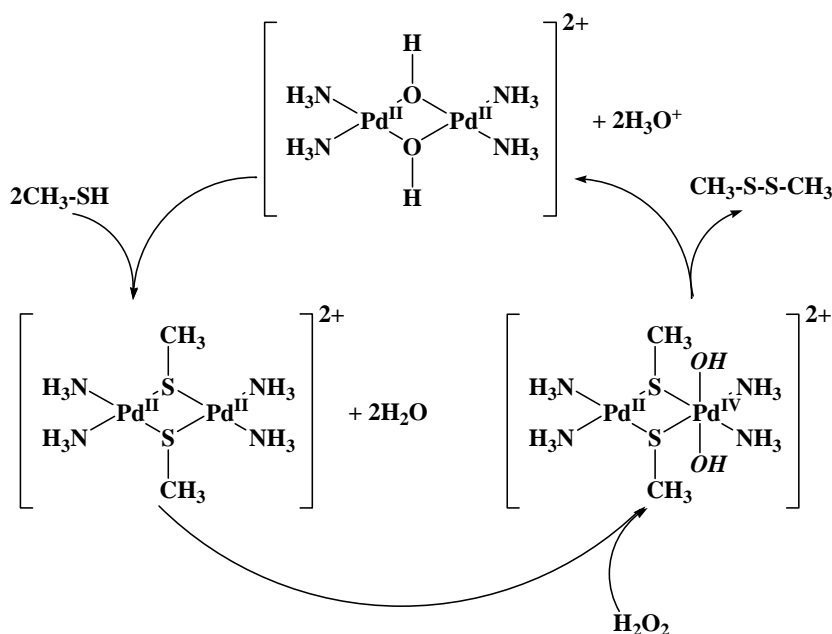
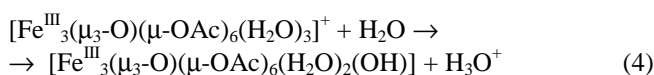


Рис. 1. Модель каталитического цикла окисления тиольной группы метантиола пероксидом водорода с участием [Pd<sub>2</sub>(μ-OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> в качестве катализатора

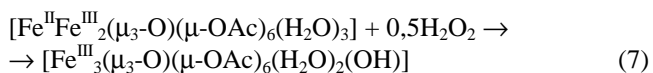
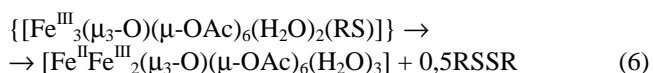
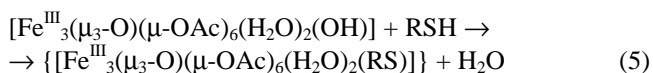
Возможность разрушения интермедиата  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-SCH}_3)_2\text{Pd}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2]^{2+}$  (реакция 3) с образованием димера  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$  с гидроксомостиковым лигандом и окисленного тиола  $(\text{CH}_3)_2\text{S}_2$  подтверждается понижением рассчитанных значений полных энергий продуктов относительно реагентов: на 2,8 эВ для газовой фазы и на 3,0 эВ для водного раствора.

Нестабильность промежуточного соединения  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2(\mu\text{-SCH}_3)_2\text{Pd}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  обусловлена наличием во внутренней сфере окислителя — Pd(IV) и восстановителя — лиганда  $\mu\text{-SCH}_3^-$ , что приводит к внутрисферному окислительно-восстановительному процессу. Этот процесс включает перенос электронов с тиольных мостиков на ион палладия(IV), разрыв мостиковых связей Pd—S(CH<sub>3</sub>) и объединение двух тиольных радикалов  $(\text{CH}_3)\text{S}^\cdot$  в дисульфид  $(\text{CH}_3)_2\text{S}_2$ . Далее в координационной сфере восстановленного палладиевого димера происходит внутримолекулярная перегруппировка лигандов OH<sup>-</sup> в мостиковое положение, в результате чего достигается большая стабилизация системы при образовании соединения  $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ , исходного для каталитического цикла.

В отличие от рассмотренного примера опосредованного окисления тиолат-ионов с использованием биядерного комплекса палладия(II) для процесса с участием в качестве катализатора трехъядерного  $\mu_3$ -оксоацетатного комплекса железа  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}$  можно предположить механизм прямого окисления тиолат-ионов. На первой стадии процесса в водном растворе происходит гидролитическая диссоциация этого комплекса:



В данном случае гидролиз обеспечивает активацию  $\mu_3$ -оксоацетата железа(III) как катализатора. Гидролизованый комплекс далее может вступать в последовательные реакции:



Уравнения (5) и (7) представляют собой стадии каталитического цикла, в ходе которого катализатор  $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})]$  расходуется и вновь регенерируется. Реакция (6) является основной стадией, на которой возможно разрушение промежуточного неустойчивого комплекса железа(III). Каталитический

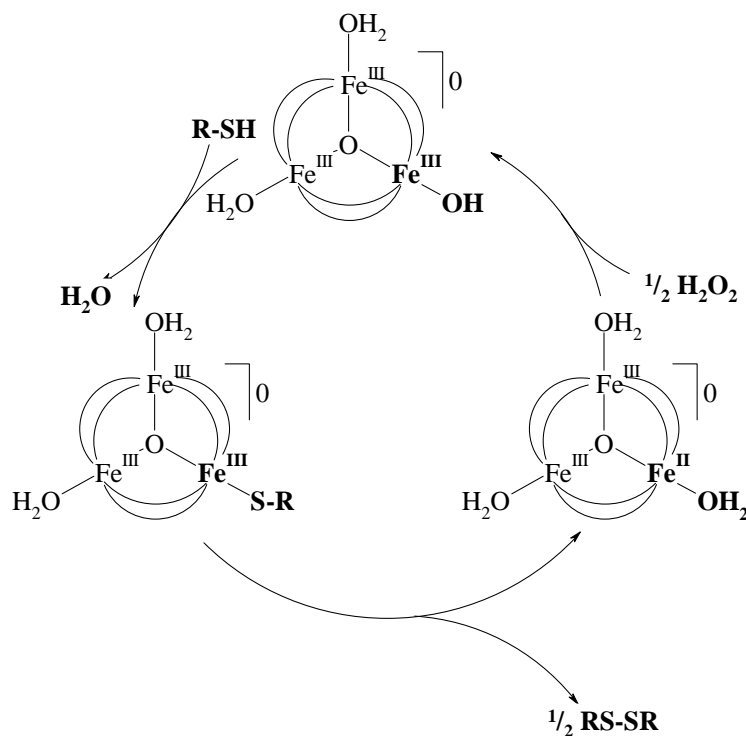


Рис. 2. Возможный цикл каталитического окисления глутатиона пероксидом водорода с участием  $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  как катализатора

цикл с участием  $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  может быть представлен в виде схемы, показанной на рис. 2.

Модельные квантовохимические расчеты цикла каталитического окисления тиольной группы метантиола пероксидом водорода с участием в качестве катализатора  $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  показали, что образование промежуточного тиольного соединения по реакции (5)  $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_6(\text{SCH}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]$  характеризуется небольшим повышением суммарной полной энергии системы в газовой фазе на 0,01 эВ. Однако с учетом сольватационных эффектов достигается стабилизация продуктов реакции с понижением энергии на величину 0,1 эВ.

В интермедиате возможно протекание внутримолекулярного окислительно-восстановительного процесса между ионом Fe<sup>III</sup> и координированным с ним лигандом SCH<sub>3</sub><sup>-</sup>. DFT-расчеты энергетических характеристик реакции (6), приводящей к образованию дисульфида  $(\text{CH}_3)_2\text{S}_2$  и смешанно-валентного соединения  $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]$ , показали понижение полной энергии системы на величину 1,0 эВ для реакции в газовой фазе и на 0,8 эВ для реакции в растворе с учетом сольватационного эффекта растворителя. Последующее окисление смешанно-валентного комплекса пероксидом водорода по реакции (7) по данным DFT-расчета приводит к понижению полной энергии системы в газовой фазе на величину 0,4 эВ и на 1,0 эВ в водном растворе. Таким образом, в реакции (7) пероксид водорода выступает в роли агента, регенерирующе-

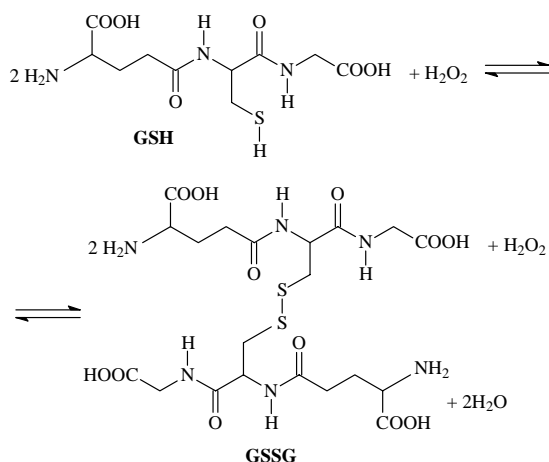
А. В. Ерёмин, В. Г. Антонов, Н. С. Панина, А. Н. Беляев, С. А. Симанова

го восстановленный остов  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})$  в соединении  $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]$  до исходного состояния  $\text{Fe}_3^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})$ .

### Каталитическая эффективность комплексов железа и палладия

Каталитическую эффективность рассматриваемых комплексов наиболее удобно оценивать на примере реакции окисления глутатиона (L-γ-глутамил-L-цистеинилглицина, GSH) [17, 18].

Гомогенно-каталитическое окисление глутатиона пероксидом водорода в присутствии малых количеств координационных соединений d-элементов приводит к образованию дисульфида глутатиона [19, 20]:



Эффективность каталитического действия исследуемых соединений на процесс окисления глутатиона оценивали в сопоставлении с действием комплекса *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Контроль за увеличением концентрации дисульфидной формы глутатиона осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

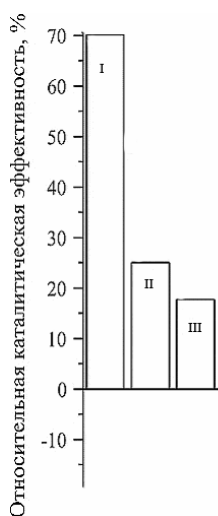


Рис. 3. Относительная каталитическая эффективность комплексов  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  (I),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-dipy})_2]^{2+}$  (II),  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  (III).

За нуль принята эффективность *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

Рис. 3 демонстрирует относительную каталитическую эффективность комплексов  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-dipy})_2]^{2+}$ ,  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ ,  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ . Как можно видеть из рис. 3, каталитическая активность всех этих соединений больше, чем *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Самым эффективным оказалось соединение железа  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ . Несколько меньшую, но также заметную каталитическую эффективность показывают соединения палладия  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-dipy})_2]^{2+}$  и  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ .

### Биологическая активность

В настоящее время окисленный глутатион (GSSG) применяется как лекарственный препарат «Глутоксим» для лечения различных заболеваний. Фармакологический эффект «Глутоксима» проявляется в количествах, соответствующих биорегуляторам, и связан с его способностью воздействовать на активность поверхностно-клеточных рецепторов, ионных каналов, транспортных систем цитоплазматической мембраны [21—24].

Получение фармакологической субстанции не предполагает ее освобождения от ультрамалых количеств катализатора *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Как известно, соединение *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] способно оказывать противоопухолевое действие. Препарат «Глутоксим», в состав которого входят ультрамалые количества этого комплекса, не проявляет сколько-нибудь значимой собственной противоопухолевой активности, но нельзя исключить, что при длительном введении этого препарата в организм возможно накопление платины до токсических концентраций. Замена *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] на менее токсичные соединения с сохранением фармакологической эффективности конечного лекарственного препарата является в настоящее время актуальной задачей.

Исследована противоопухолевая активность препаратов на основе окисленного глутатиона, содержащих ультрамалые количества комплексов  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  и  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-dipy})_2]^{2+}$ , являющихся менее токсичными аналогами промышленно используемого комплекса *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Параллельно была проверена активность соединения  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , который содержит биологически активный металл, играющий немаловажную роль в физиологии живых организмов.

В качестве объектов, по отношению к которым изучали противоопухолевую активность исследуемых препаратов, были использованы клетки эпидермоидной карциномы человека линии A431 и клетки острой миелоидной лейкемии HL-60. Работа проводилась в Институте цитологии РАН под руководством академика Н.Н. Никольского.

Результаты исследования препаратов окисленного глутатиона, содержащих ультрамалые количества комплексов  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ ,  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-dipy})_2]^{2+}$ ,  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , показали, что они проявляют токсикомодифицирующее действие на уровне препарата «Глутоксим» [25, 26].

### Заключение

Суммируя результаты исследований, приходим к следующим выводам. При опосредованном окислении тиолат-ионов с участием в качестве катализатора  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\mu\text{-OH})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  и при прямом окислении с участием  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  окислителем тиолов выступает металлосодержащий остов этих комплексов. При этом в случае биядерных соединений палладия пероксид водорода выполняет функцию «активатора» металлического остова  $\text{Pd}_2^{\text{II}}(\mu\text{-S})_2$ , переводя его в неустойчивое состояние  $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Pd}^{\text{IV}}(\mu\text{-S})_2$ . Такой остов, в свою очередь, восстанавливаясь, окисляет мостиковые тиолатные группы. В случае же трехъядерных ацетатов железа(III) окислителем является сам остов  $\text{Fe}_3^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})$ , а пероксид водорода выступает в роли агента, регенерирующего восстановленный остов  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}_2^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})$  до исходного состояния  $\text{Fe}_3^{\text{III}}(\mu_3\text{-O})$ .

Исследование каталитической активности комплексов показало, что наибольшую эффективность в реакциях окисления глутатиона пероксидом водорода проявляет трехъядерный ацетат железа(III).

По результатам биохимических исследований можно заключить, что применение ультрамалых количеств соединений  $[\text{Fe}_3(\mu_3\text{-O})(\mu\text{-OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  и  $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OH})_2(2,2'\text{-di}py)_2]^{2+}$  как катализаторов окисления глутатиона не снижает терапевтической эффективности конечного лекарственного препарата. В то же время их меньшая токсичность, чем комплекса *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ , является важным преимуществом, позволяющим рассматривать потенциальную возможность применения этих соединений для получения промышленных фармакологических препаратов на основе окисленного глутатиона.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (грант РНП 2.1.1.1.1277).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Droge W., Hack V., Breitkreutz R., Holm E. e. a. *Bio Factors*, 1998, v. 8, p. 97—102.
2. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, v. 64, p. 1057—1064.
3. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. *Успехи соврем. биол.*, 2006, т. 126, № 11, с. 97—112.
4. Grisham M.B., Jourdain D., Wink D.A. *Am. J. Physiol.*, 1999, v. 276, p. 315—321.
5. Jordan P. A., Gibbins J.M. *Antioxidants & Redox signaling*, 2006, v. 8, № 3—4, p. 312—324.
6. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. *Биохимия*, 2007, т. 72, вып. 2, с. 158—174.
7. Fedoroff N. *Annal. Bot.*, 2006, v. 98, p. 289—300.
8. Проблемы современной бионеорганической химии. Сб. статей. Новосибирск: Наука, 1986, 312 с.
9. Быстрова М.Ф., Бударова Е.Н. *Биол. мембраны*, 2007, т. 24, № 2, с. 115—125.
10. Lippard S.J., Berg J.M. *Principles of bioinorganic chemistry*. Mill Valley (California): University Science Books, 1994, p. 411.
11. Mathews A.P., Walker S. *J. Biol. Chem.*, 1909, v. 6, p. 289—298.
12. Mathews A.P., Walker S. *Ibid.*, 1909, v. 6, p. 299—312.
13. Jaguar, version 7.5, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2008.
14. Hay P.J., Wadt W.R. *J. Chem. Phys.*, 1985, v. 82, № 1, p. 284.
15. Tomasi J., Persico M. *Chem. Rev.*, 1994, v. 94, № 7, p. 2027.
16. Cammi R., Tomasi J. *J. Comput. Chem.*, 1995, v. 16, № 7, p. 1449.
17. Смирнова Г.В., Октябрьский О.Н. *Биохимия*, 2005, т. 70, вып. 11, с. 1459—1473.
18. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. *Докл. АН*, 2007, т. 412, № 5, с. 1—4.
19. Лавров К.Ю., Еремин А.В., Беляев А.Н., Симанова С.А. *Изв. Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)*, 2008, № 3, с. 42—45.
20. Рузанов Д.О., Фишер А.И., Еремин А.В. и др. *Ж. прикл. химии*, 2008, т. 81, № 5, с. 867—868.
21. Антонов В.Г., Антушевич А.Е., Бурова Е.Б., Василенко К.П. *Цитокины и воспаление*, 2005, № 2, с. 75.
22. Бурова Е.Б., Василенко К.П., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. *Докл. РАН*, 2005, т. 40, № 4, с. 1—3.
23. Василенко К.П., Бурова Е.Б., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. *Цитология*, 2006, т. 48, № 6, с. 500—507.
24. Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Антонов В.Г. Там же, 2008, т. 50, № 5, с. 452—460.
25. Седакова Л.А., Миндра Н.В., Василенко К.П. и др. *Материалы Первого всерос. науч. форума «Инновационные технологии медицины XXI века»*. Москва, 2005, с. 459—461.
26. Townsend D.M., He Lin, Hutchens S. e. a. *Cancer. Res.*, 2008, v. 68, № 8, p. 2870—2877.