

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕРМИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ
МОНО- И БИЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (II) С АМИНОКИСЛОТАМИ****О.В. Салищева, А.Ю. Просеков**

Олеся Владимировна Салищева*

Кафедра общей и неорганической химии, Кемеровский государственный университет, ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

E-mail: salishchevaov@mail.ru*

Александр Юрьевич Просеков

Кафедра бионанотехнологии, Кемеровский государственный университет, ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

E-mail: rector@kemsu.ru

Исследована антипролиферативная способность синтезированных биядерных комплексов платины (II), содержащих мостиковые аминокислотные лиганды (глицин, аланин и валин), в отношении двух линий опухолевых клеток лимфомы L1210 и мастоцитомы P815. Увеличение длины радикала аминокислоты приводит к увеличению цитотоксической активности комплекса. Биядерный комплекс платины с валином подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток обеих линий вне дозовой зависимости. В дозе 0,5 мкг/мл цитотоксический эффект комплекса с валином по отношению к клеткам лимфомы L1210 сравним в цисплатинном, по отношению к клеткам мастоцитомы P815 снижен в 1,8 раз. Комплексные соединения платины с глицином и аланином проявляют биологическую активность, однако оказывают слабое влияние на подавление роста опухолевых клеток обеих линий. Проведен синхронный термический анализ моно- и биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами. Термическое разложение комплексов идет в интервале температур от 200 до 550 °С и сопровождается экзотермическими эффектами, в отличие от свободных аминокислот, для которых наблюдаются эндотермические эффекты. Величина энтальпии экзотермических эффектов для биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами лежит в интервале от 1463 до 2645 Дж/г. Введение алифатической части в цепь аминокислоты приводит к сглаживанию экзотермических пиков для комплексов. Разница в значении энтальпий экзотермических эффектов для биядерных и моноядерных комплексов платины (II) с ростом цепи аминокислотного лиганда снижается. Для мономерных комплексных соединений Pt (II) с двумя N-координированными аминокислотами значения энтальпий экзотермических пиков различаются незначительно и лежат в диапазоне 3335-3586 Дж/г.

Ключевые слова: комплексы платины (II), биядерные, аминокислоты, биологическая активность, термическое разложение

**BIOLOGICAL ACTIVITY AND THERMAL STABILITY OF MONO-
AND BINUCLEAR COMPLEXES OF PLATINUM (II) WITH AMINO ACIDS****O.V. Salishcheva, A.Yu. Prosekov**

Olesya V. Salishcheva*

Department of General and Inorganic Chemistry, Kemerovo State University, Krasnaya st., 6, Kemerovo, 650000, Russia

E-mail: salishchevaov@mail.ru*

Alexander Yu. Prosekov

Department of Bionanotechnology, Kemerovo State University, Krasnaya st., 6, Kemerovo, 650000, Russia

E-mail: rector@kemsu.ru

The antiproliferative ability of synthesized platinum (II) binuclear complexes with amino acids (glycine, alanine, and valine) was investigated. The ability was studied against two tumor cell lines of lymphoma L1210 and mastocytoma P815. Cytotoxic activity of the complex increases with an increase in the length of the amino acid radical. The binuclear complex of platinum with valine suppresses the proliferative activity of tumor cells of both lines without dose dependence. At a dose of 0.5 µg/ml, the cytotoxic effect of the complex with valine in relation to lymphoma cells L1210 is comparable to cisplatin, in relation to mastocytoma cells P815 is reduced by 1.8 times. Complex compounds of platinum with glycine and alanine exhibit biological activity, but have a weak effect on the suppression of the growth of tumor cells of both lines. Synchronous thermal analysis of mono- and binuclear complexes is carried out. The thermal decomposition of the complexes occurs in the temperature range from 200 to 550 °C and is accompanied by exothermic effects, in contrast to free amino acids, for which endothermic effects are observed. The enthalpy of exoeffects for binuclear complexes of platinum (II) with amino acids lies in the range from 1463 to 2645 J/g. The introduction of the aliphatic part into the amino acid leads to smoothing of the exothermic peaks for the complexes. The difference in the value of the enthalpy of exothermic effects for binuclear and mononuclear platinum (II) complexes decreases with the growth of the amino acid ligand chain. For monomeric Pt (II) complex compounds with two N-coordinated amino acids, the enthalpy of the exothermic effects does not differ significantly and lies in the range of 3335-3586 J/g.

Key words: platinum (II) complexes, binuclear, amino acids, biological activity, thermal decomposition

Для цитирования:

Салищева О.В., Просеков А.Ю. Биологическая активность и термическая устойчивость моно- и биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 7. С. 39–45

For citation:

Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu. Biological activity and thermal stability of mono- and binuclear complexes of platinum (II) with amino acids. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 7. P. 39–45

ВВЕДЕНИЕ

Проблема терапии опухолевых заболеваний во всем мире, к сожалению, не утрачивает своей актуальности. Препараты платины обладают широким спектром противоопухолевого действия. Большой интерес исследователей обращен к биологически активным лигандам, содержащим S-, O-, P-, N- донорные атомы в составе функциональных групп [1-3]. С одной стороны, интерес обусловлен способностью органических библигандов образовывать хелатные комплексы. С другой стороны, можно синтезировать координационные соединения, направляя лиганды в требуемое координационное положение, добиваясь различной устойчивости координационного центра. Плюс, подобные процессы синтеза рассматриваются как модели взаимодействия «комплексобразователь – белок» в живых системах [4].

Комплексообразование приводит к проявлению синергетического эффекта между биоактивным органическим лигандом и комплексобразователем. Присутствие в координационной сфере биолганда снижает общую токсичность и повышает биологическую активность платиновых ком-

плексов, металлический центр можно замаскировать, замедляя дезактивацию комплекса или избегая его распознавания конкретным белком [5].

Для получения функциональных материалов с заданными свойствами, необходима обширная фундаментальная информация о протекании процессов термолитиза, включая сведения о строении комплекса, природе комплексобразователя и лигандов [6].

Известно, чем ниже энергия комплексообразования, тем ниже энергия, необходимая для разрушения комплекса, соответственно, и его термическая устойчивость.

При изучении ряда комплексов палладия [7], обладающих противоопухолевыми и антимикробными свойствами, содержащиеся во внешней сфере биологически активные амины – протонированные парафенилдиаминовые лиганды при термолитизе подвергаются дегидрированию и становятся внутрисферными, с монодентатной координацией.

Изучено разложение комплексов, полученных на основе взаимодействия цис-платина и карбоплатина с арабиногалактаном, проявляющих противоопухолевые свойства [8]. Термолитиз протекает одностадийно. По сравнению со свободным араби-

ногалактаном для комплексов наблюдалось повышение тепловых эффектов на 2-3 Дж/г, что связано с окислением CO в CO₂ в присутствии платины [8].

Моно-, би- и трехядерные комплексы платины (II) и палладия (II) с меркаптоэтанолом получены при различных соотношениях металл-лиганд [9]. В многоядерных комплексах Pt (II) реализуется бидентатная координация лигандов через атомы S и N, атомы серы лигандов занимают мостиковое положение. Комплексы начинают разлагаться при нагреве свыше 200 °С. Разложение сопровождается эндотермическими эффектами, идет через образование сульфида платины с последующим восстановлением металла [9].

Аминокислоты алифатического ряда содержат несколько донорных атомов и могут при координации с атомами платины выступать в качестве биолганда с различным способом связывания [10, 11]. Широко известны мономерные комплексы платины и платиновых металлов с N-концевыми аминокислотами и комплексы, в которых аминокислоты связывают атомы платины бидентатно, образуя цикл, включающий платиновый центр, атом азота α-аминогруппы и атом кислорода карбоксильной группы [12-16].

Были синтезированы комплексы платины (II), проявляющие сильную цитотоксическую активность и низкие побочные эффекты, с производными бензимидазола, содержащие некоторые аминокислотные остатки в качестве заместителей [17].

Умеренная цитотоксическая активность в отношении раковых клеток найдена для комплекса Pt (II), полученного реакцией производного аланина {(S)-2-амино-3-[4-пропил-3-(тиофен-2-ил)-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил] пропановая кислота, названная TioxAla} с тетрахлороплатинатом калия [18]. Координация одной молекулы аланина атомом платины идет за счет атома кислорода карбоксильной группы.

У полиядерных соединений проявляются свойства, отличные от свойств не только свободных лигандов, но и мономерных комплексов.

Ранее был разработан метод направленного синтеза биядерных комплексов платины (II) с мостиковыми ацидолигандами, основанный на взаимодействии диацидодиаминовых и тетраацидокомплексов с аквакомплексами платины (II) [19]. Установлена возможность получения биядерных комплексов платины (II) с α-аминокислотами (LH) глицином (Gly), аланином (Ala), валином (Val): [Pt₂(μ-L)₂(NH₃)₄](NO₃)₂, в которых атомы платины связаны между собой посредством аминокислотных лигандов [20].

Цель настоящей работы: исследование биологической активности и термической устойчивости моно- и биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами глицином, аланином и валином.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Синтез биядерных комплексов платины (II) [(NH₃)₂Pt(μ-N,O-L)₂Pt(NH₃)₂](NO₃)₂ с мостиковыми аминокислотами: глицином, аланином и валином (HL) описан в [20].

Противоопухолевые свойства синтезированных комплексов оценивались ³H-тимидиновым методом на клетках мастоцитомы P815 и лимфомы L1210. Клетки засеивали в лунки при концентрации 1×10⁴/лунку. Комплексные соединения вносили в виде водного раствора в расчете на нужную концентрацию в дозах 0,5 и 5,0 мкг/мл. Клетки с комплексами инкубировали при 37 °С в течение 24 ч, за 6 ч до конца периода инкубации вносили 1 мкКи ³H-тимидина. По истечении периода инкубации клетки собирали с помощью аппарата Harvester «Titertek» на стекляннно-волоконистые фильтры «Flow Lab». Для удаления неизрасходованного клетками ³H-тимидина фильтры промывали, сушили. Оценку пролиферативной активности проводили с помощью β-сцинтилляционного счетчика MicroBeta Jet (Perkin Elmer). Результаты выражали в имп/мин включенного тимидина в расчете на 1×10⁴ клеток. Брали средние данные по триплету. Степень подавления роста опухолевых клеток под влиянием тестируемых соединений вычисляли относительно контроля без внесения комплексов платины. Для сравнения в качестве противоопухолевого препарата использовали цисплатин в дозах 0,5 и 5,0 мкг/мл. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.0. Статистически значимыми считали различия при α ≤ 0,05.

Комплексный термический анализ исследуемых соединений проведен на синхронном термоанализаторе STA 449 F3 Jupiter при скорости нагрева 10 град/мин на воздухе в платиновых тиглях с платина-платинородиевой термопарой в интервале температур 25-1000 °С с использованием оксида алюминия в качестве эталона. Масса комплексов – от 10 до 20 мг. Кривые синхронного термического анализа построены с помощью программного обеспечения NETZSCH Proteus.

Термогравиметрические данные проведены для биядерных комплексов платины (II), содержащих мостиковые аминокислотные лиганды; для исходных мономерных комплексных соединений Pt (II), содержащих аминокислоты Pt(NH₃)₂(L)₂,

координированные атомом азота аминогруппы; для свободных аминокислот HL.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по влиянию исследуемых комплексов Pt на пролиферативную активность опухолевых клеток *in vitro* и степени подавления роста опухолевых клеток (в %) относительно контрольных значений пролиферативной активности самих клеток представлены таблице.

Таблица

Цитотоксический эффект соединений *in vitro* на опухолевые клетки мастоцитомы P815 и лимфомы L1210

Table. Cytotoxic effect of compounds *in vitro* on tumor cells of mastocytoma P815 and lymphoma L1210

Биядерный комплекс Pt(II)	Дозы мкг/мл	Исследуемые клетки	
		мастоцитома P815 (имп/мин)	лимфома L1210 (имп/мин)
контроль		9630	2069
с глицином	0,5	9299±112 (4%)	1918±92 (8%)
	5,0	9355±185 (3%)	1883±65 (9%)
с аланином	0,5	8810±108 (9%)	1966±66 (5%)
	5,0	8986±97 (7%)	2012±78 (3%)
с валином	0,5	8102±121 (16%)	1628±54 (21%)
	5,0	9443±132 (2%)	1718±77 (17%)
цисплатин	0,5	6778±154 (29%)	1474±30 (29%)
	5,0	305±11 (98%)	914±28 (55%)

Комплексные соединения платины с глицином и аланином проявляют биологическую активность, однако оказывают слабое влияние на подавление роста опухолевых клеток обеих линий. Соединение $[Pt_2(\mu\text{-Val})_2(\text{NH}_3)_4](\text{NO}_3)_2$ подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток обеих линий вне дозовой зависимости. В дозе 0,5 мкг/мл цитотоксический эффект комплекса с валином по отношению к клеткам лимфомы L1210 сравним с цисплатином, по отношению к клеткам мастоцитомы P815 снижен в 1,8 раз, малая доза комплекса с валином сильнее влияет на чувствительность клеток к действию повреждающих факторов. В работе [21] описан эффект увеличения противоопухолевого действия комплекса цисплатина с биологически активным арабиногалактаном по сравнению с цисплатином, несмотря на то, что доза цисплатина в составе конъюгатов была ниже в 10 раз по сравнению со стандартной дозой. В составе комплекса платина оказывается внутри клетки, где отсоединяется с помощью ферментов, локализованных внутри клетки, и воздействует на молекулу ДНК [21].

Изучение термического разложения показало, что все комплексные соединения являются термически устойчивыми до температуры 200 °С.

На кривых термического анализа димерного комплекса с глицином (рис. 1) в диапазоне температур от 200 до 360 °С наблюдается потеря массы, сопровождающаяся экзотермическими эффектами с полной энтальпией 1463 Дж/г с максимумами при 278, 291 и 326 °С и небольшим эндотермическим эффектом с максимумом при 228 °С. Процесс идет в три стадии, значительная потеря массы ~27% на первой стадии соответствует отщеплению аммиачных лигандов и разложению аминокислотных мостиков, процессам декарбоксилирования, дезаминирования, с максимальной скоростью потери массы при температуре ~ 265 °С. Далее идет разложение анионной части, окисление углеродного остатка аминокислоты с выделением оксидов азота, оксидов углерода. Свыше 500 °С небольшая убыль потери массы отвечает разложению оксида платины. Конечным продуктом термолиза биядерных и моноядерных комплексов является металлическая платина, масса остатка при температуре свыше 800 °С 53,52% соответствует теоретически вычисленному содержанию платины в образце в расчете на биядерный комплекс – 53,42%.

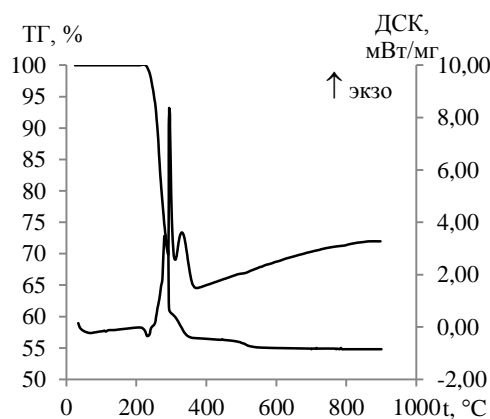


Рис. 1. Результаты синхронного термического анализа биядерного комплекса Pt (II) с глицином
Fig. 1. Results of synchronous thermal analysis of the Pt (II) binuclear complex with glycine

Установлено, что введение алифатической части в радикал аминокислоты приводит к сглаживанию экзотермических пиков на кривых ДСК. Величина энтальпии экзо-эффектов для биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами лежит в интервале от 1463 до 2645 Дж/г. Наблюдается значительное увеличение энтальпии с ростом цепи. Вследствие стерических факторов объемные ли-

ганды, с одной стороны, образуют менее устойчивые комплексы с металлами, чем аналогичные, но меньшие по объему лиганды. С другой стороны, повышение липофильного характера хелатов металлов способствует проникновению комплексов через липидный слой бактериальных мембран [22]. Данные показали большой экзотермический эффект разложения димерного комплекса с валином (-2645 Дж/г) и большой цитотоксический эффект по сравнению с остальными комплексами.

При этом снижается разность энтальпий по сравнению со значениями для соответствующих мономерных комплексов с аминокислотами: для димерного комплекса с глицином на 59%, с аланином – на 45%, с валином – на 20%. Для мономерных комплексных соединений Pt (II) с двумя N-координированными аминокислотами значения энтальпий экзотермических пиков различаются незначительно, для комплекса с глицином -3586 Дж/г, с аланином -3549 Дж/г, с валином -3335 Дж/г.

Для биядерного комплекса платины с аланином убыль массы при температуре конца термодеструкции 970 °С составила 48,50%. Доля остатка вещества 51,50% соответствует теоретическому содержанию платины в биядерном комплексе -51,45%.

Биядерный комплекс платины с валином в сумме потерял 52,06% массы. Твердый остаток вещества 47,94% соответствует теоретическому содержанию платины в расчете на димерный комплекс состава $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-NH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{COO})_2](\text{NO}_3)_2$ $\omega(\text{Pt})_{\text{расчит.}} = 47,91\%$.

Разложение мостиковых аминокислотных лигандов протекает практически при тех же температурах, что и разложение свободных аминокислот, однако на ДСК-кривых моно- и димерных комплексов платины наблюдаются экзотермические эффекты, на кривых для свободных аминокислот – эндотермические (рис. 2), характеризующиеся разрывом связей в молекуле аминокислоты [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Barbosa H.F.G., Attjioui M., Ferreira A.P.G., Moerschbacher B.M., Cavalheiro É.T.G.** New series of metal complexes by amphiphilic biopolymeric Schiff bases from modified chitosans: Preparation, characterization and effect of molecular weight on its biological applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 145. P. 417-428. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.153.
2. **Lunagariya M.V., Thakor K.P., Waghela B.N., Pathak C., Patel M.N.** Design, synthesis, pharmacological evaluation and DNA interaction studies of binuclear Pt(II) complexes with pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold. *Appl. Organomet. Chem.* 2018. V. 32(4). P. e4222. DOI: 10.1002/aoc.4222.

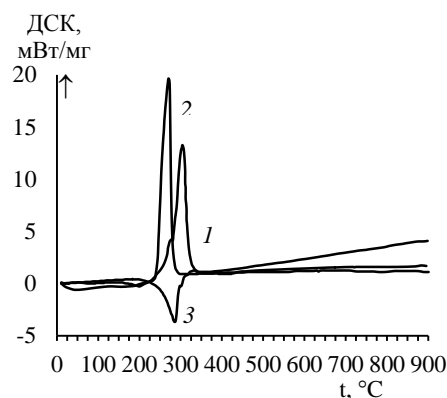


Рис. 2. Кривые ДСК термического анализа комплексов Pt (II) с аланином: 1 – биядерный комплекс $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2](\text{NO}_3)_2$; 2 – моноядерный комплекс $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2$; 3 – свободный лиганд аланин
Fig. 2. Data from the DSC thermal analysis of Pt (II) complexes with alanine: 1 - binuclear complex $[\text{Pt}_2(\text{NH}_3)_4(\mu\text{-NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2](\text{NO}_3)_2$; 2 - mononuclear complex $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2$; 3 - ligand alanine

ВЫВОДЫ

Скрининг трех испытанных комплексов платины (II) с аминокислотами показал возможность их применения в качестве противоопухолевых агентов. Увеличение длины радикала аминокислоты приводит к увеличению цитотоксической активности комплекса. Все комплексные соединения являются термически устойчивыми до температуры 200 °С. Введение алифатической части в цепь аминокислоты приводит к сглаживанию экзотермических пиков на кривых ДСК. Величина энтальпии экзоэффектов для биядерных комплексов платины (II) с аминокислотами лежит в интервале от 1463 до 2645 Дж/г. Разница в значении энтальпий экзотермических эффектов для биядерных и моноядерных комплексов платины (II) с аминокислотами с ростом цепи аминокислотного лиганда снижается.

REFERENCES

1. **Barbosa H.F.G., Attjioui M., Ferreira A.P.G., Moerschbacher B.M., Cavalheiro É.T.G.** New series of metal complexes by amphiphilic biopolymeric Schiff bases from modified chitosans: Preparation, characterization and effect of molecular weight on its biological applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. V. 145. P. 417-428. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.153.
2. **Lunagariya M.V., Thakor K.P., Waghela B.N., Pathak C., Patel M.N.** Design, synthesis, pharmacological evaluation and DNA interaction studies of binuclear Pt(II) complexes with pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold. *Appl. Organomet. Chem.* 2018. V. 32(4). P. e4222. DOI: 10.1002/aoc.4222.

3. **Bakr E.A., Al-Hefnawy G.B., Awad M.K., Abd-Elatty H.H., Youssef M.S.** New Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes coordinated to azo pyrazolone ligand with a potent anti-tumor activity: Synthesis, characterization, DFT and DNA cleavage studies. *Appl. Organom. Chem.* 2018. V. 32(2). P. e4104. DOI: 10.1002/aoc.4104.
4. **Azizova A.N., Tagiyev D.B., Gasanov Kh.I., Gulalov O., Gasimov S.G.** The polynuclear complexes with simple and mixed ligands of palladium (II) with thioalcohol and thioamine. *East Eur. Sci. J.* 2018. N 7-1 (35). P. 63-65.
5. **Riccardi C., Capasso D., Coppola A., Platella C., Montesarchio D., Di Gaetano S., Roviello G.N., Musumeci D.** Synthesis, antiproliferative activity, and DNA binding studies of nucleosamine acid-containing Pt(II) complexes. *Pharmaceuticals.* 2020. V. 13. N 10. P. 284. DOI: 10.3390/ph13100284.
6. **Печенюк С.И., Домонов Д.П., Гостева А.Н.** Термическое разложение катионных, анионных и двойных комплексных соединений 3d-металлов. *Рос. хим. журн.* 2018. Т. 62. № 3. С. 116-140.
7. **Азизова А.Н., Гасанов Х.И., Касумов Ш.Г., Мамедова И.Ш.** Термическое поведение ониевых комплексов палладия (II) с ароматическим диамином. *Совр. тенденции развития науки и технологий.* 2017. № 2-1. С. 40-41.
8. **Старков А.К., Верещагин С.Н., Кожуховская Г.А.** Изучение термической устойчивости препаратов, полученных на основе взаимодействия цис-дихлородиамминплатины (II) и цис-диамина(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-о,о')платина (II) с арабиногалактаном и их смесей. *Междун. науч.-иссл. журн.* 2019. Т. 89. № 11-1. С. 111-118. DOI: 10.23670/IRJ.2019.89.11.020.
9. **Азизова А.Н., Тагиев Д.Б., Касумов Ш.Г., Гасанов Х.И.** Шестиядерные комплексы платины (II) и палладия (II) с меркаптом и β-меркаптоэтанолом. *Журн. общ. химии.* 2018. Т. 88. № 3. С. 478-481. DOI: 10.1134/S1070363218030179.
10. **Iakovidis A., Hadjiliadis N.** Complex compounds of platinum (II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. *Coord. Chem. Rev.* 1994. V. 135-136. P. 17-63. DOI: 10.1016/0010-8545(94)80064-2.
11. **Лыткин А.И., Крутова О.Н., Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Голубев А.А.** Влияние природы фонового электролита на термодинамические характеристики кислотно-основных реакций L-аспарагина в водных растворах. *Журн. физ. химии.* 2019. Т. 93. № 9. С. 1349-1352. DOI: 10.1134/S0044453719080193.
12. **Jin V.X., Ranford J.D.** Complexes of platinum (II) or palladium (II) with 1, 10-phenanthroline and amino acids. *Inorg. Chimica Acta.* 2000. V. 304. N 1. P. 38-44. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)00061-X.
13. **Krylova L.F., Kovtunova L.M., Romanenko G.V.** Pt (II) and Pd (II) complexes with β-alanine. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2008. V. 2008. P. 983725. DOI: 10.1155/2008/983725.
14. **Molodkin A.K., Esina N.Ya., Andreeva O.I., Konde M.** Mixed-ligand platinum (IV) complexes with amino acids and cytosine. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2008. V. 53. N 8. P. 1203-1211. DOI: 10.1134/S0036023608080093.
15. **Molodkin A.K., Esina N.Ya., Andreeva O.I.** Mixed-ligand platinum (IV) complexes with amino acids and adenine. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2008. V. 53. N 11. P. 1741-1746. DOI: 10.1134/S0036023608110120.
3. **Bakr E.A., Al-Hefnawy G.B., Awad M.K., Abd-Elatty H.H., Youssef M.S.** New Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes coordinated to azo pyrazolone ligand with a potent anti-tumor activity: Synthesis, characterization, DFT and DNA cleavage studies. *Appl. Organom. Chem.* 2018. V. 32(2). P. e4104. DOI: 10.1002/aoc.4104.
4. **Azizova A.N., Tagiyev D.B., Gasanov Kh.I., Gulalov O., Gasimov S.G.** The polynuclear complexes with simple and mixed ligands of palladium (II) with thioalcohol and thioamine. *East Eur. Sci. J.* 2018. N 7-1 (35). P. 63-65.
5. **Riccardi C., Capasso D., Coppola A., Platella C., Montesarchio D., Di Gaetano S., Roviello G.N., Musumeci D.** Synthesis, antiproliferative activity, and DNA binding studies of nucleosamine acid-containing Pt(II) complexes. *Pharmaceuticals.* 2020. V. 13. N 10. P. 284. DOI: 10.3390/ph13100284.
6. **Pechenyuk S.I., Domonov D.P., Gosteva A.N.** Thermal decomposition of cationic, anionic and double complex compounds of 3d-metals. *Ros. Khim. Zhurn.* 2018. V. 62. N 3. P. 116-140 (in Russian).
7. **Azizova A.N., Gasanov Kh.I., Kasumov Sh.G., Mamedova I.Sh.** Thermal behavior of palladium (II) onium complexes with aromatic diamine. *Sovr. Tendentsii Razvitiya Nauki Tekhnol.* 2017. N 2-1. P. 40-41 (in Russian).
8. **Starkov A.K., Vereshchagin S.N., Kozhukhovskaya G.A.** Thermal stability study of drugs obtained based on interaction of cis-dichlorodiamminplatin (II) and cis-diamine (cyclobutane-1,1-dicarboxylate-O,O')platinum (II) with arabinogalactan and their mixtures. *Mezhdun. Nauch.-Issled. Zhurn.* 2019. V. 89. N 11-1. P. 111-118 (in Russian). DOI: 10.23670/IRJ.2019.89.11.020.
9. **Azizova A.N., Tagiev D.B., Kasumov Sh.G., Gasanov Kh.I.** Six-nuclear complexes of platinum (II) and palladium (II) with mercamine and β-mercaptoethanol. *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. N 3. P. 505-508. DOI: 10.1134/S1070363218030179.
10. **Iakovidis A., Hadjiliadis N.** Complex compounds of platinum (II) and (IV) with amino acids, peptides and their derivatives. *Coord. Chem. Rev.* 1994. V. 135-136. P. 17-63. DOI: 10.1016/0010-8545(94)80064-2.
11. **Lytkin A.I., Krutova O.N., Badelin V.G., Tyunina E.Yu., Golubev A.A.** Effect of the nature of background electrolyte on the thermodynamic characteristics of the acid-base reactions of L-asparagine in aqueous solutions. *Russ. J. Phys. Chem.* 2019. V. 93. N 9. P. 1729-1732. DOI: 10.1134/S0036024419080193.
12. **Jin V.X., Ranford J.D.** Complexes of platinum (II) or palladium (II) with 1, 10-phenanthroline and amino acids. *Inorg. Chimica Acta.* 2000. V. 304. N 1. P. 38-44. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)00061-X.
13. **Krylova L.F., Kovtunova L.M., Romanenko G.V.** Pt (II) and Pd (II) complexes with β-alanine. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2008. V. 2008. P. 983725. DOI: 10.1155/2008/983725.
14. **Molodkin A.K., Esina N.Ya., Andreeva O.I., Konde M.** Mixed-ligand platinum (IV) complexes with amino acids and cytosine. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2008. V. 53. N 8. P. 1203-1211. DOI: 10.1134/S0036023608080093.
15. **Molodkin A.K., Esina N.Ya., Andreeva O.I.** Mixed-ligand platinum (IV) complexes with amino acids and adenine. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2008. V. 53. N 11. P. 1741-1746. DOI: 10.1134/S0036023608110120.

16. **Бабаева В.И., Керимова У.А., Османов Н.С.** Синтез и исследование комплексов рения (IV) с некоторыми аминокислотами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2011. Т. 54. Вып. 1. С. 33-36.
17. **Gozelle M., Süloğlu A. K., Selmanoğlu G., Ramazanoğlu N., Açıık L., Gümüő F.** Studies on the synthesis, characterization, cytotoxic activities and plasmid DNA binding of platinum(II) complexes having 2-substituted benzimidazole ligands. *Polyhedron*. 2019. V. 161. P. 298-308. DOI: 10.1016/j.poly.2019.01.028.
18. **Riccardi C., Capasso D., Rozza G. M., Platella Ch., Montesarchio D., Di Gaetano S., Marzo T., Pratesi A., Messori L., Roviello G. N., Musumeci D.** Synthesis, DNA binding studies, and antiproliferative activity of novel Pt(II)-complexes with an L-alanyl-based ligand. *J. Inorg. Biochem.* 2020. V. 203. P. 110868. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110868.
19. **Салищева О.В., Молдагулова Н.Е., Гельфман М.И.** Катионные биядерные комплексы платины (II) с бромидными мостиками. *Журн. неорганической химии*. 2004. Т. 49. № 1. С. 58-60.
20. **Салищева О.В., Киселев С.Е., Молдагулова Н.Е.** Димерные комплексные соединения платины (II) с глицином, аланином и валином. *Совр. пробл. науки и образования*. 2011. № 5. С. 137.
21. **Замай Т.Н., Старков А.К., Коловская О.С., Кичкайло А.С., Инжеваткин Е.В., Замай Г.С., Титова Н.М., Замай С.С., Пац Ю.С.** Снижение токсичности цисплатина путем его конъюгации с арабиногалактаном. *Биолог. мембраны*. 2020. Т. 37. № 1. С. 69-75. DOI: 10.31857/S0233475520010090.
22. **Салищева О.В., Просеков А.Ю., Долганюк В.Ф.** Исследование антимикробной активности моноядерных и биядерных нитритных комплексов платины (II) и платины (IV). *Техника и технология пищи*. 2020. Т. 50. № 2. С. 329-342. DOI: 10.21603/2074-9414-2020-2-329-342.
23. **Яблоков В.А., Смелцова И.Л., Фаерман В.И.** Термическая стабильность аминокислот. *Журн. общ. химии*. 2013. Т. 83. № 3. С. 423-427. DOI: 10.1134/S1070363213030122.
16. **Babaeva V.I., Kerimova U.A., Osmanov N.S.** Synthesis and study of rhenium (IV) complexes with certain amino acids. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2011. V. 54. N 1. P. 33-36 (in Russian).
17. **Gozelle M., Süloğlu A. K., Selmanoğlu G., Ramazanoğlu N., Açıık L., Gümüő F.** Studies on the synthesis, characterization, cytotoxic activities and plasmid DNA binding of platinum(II) complexes having 2-substituted benzimidazole ligands. *Polyhedron*. 2019. V. 161. P. 298-308. DOI: 10.1016/j.poly.2019.01.028.
18. **Riccardi C., Capasso D., Rozza G. M., Platella Ch., Montesarchio D., Di Gaetano S., Marzo T., Pratesi A., Messori L., Roviello G. N., Musumeci D.** Synthesis, DNA binding studies, and antiproliferative activity of novel Pt(II)-complexes with an L-alanyl-based ligand. *J. Inorg. Biochem.* 2020. V. 203. P. 110868. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110868.
19. **Salishcheva O.V., Moldagulova N.E., Gel'fman M.I.** Cationic binuclear platinum (II) complexes with bromide bridges. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2004. V. 49. N 1. P. 54-56.
20. **Salishcheva O.V., Kiselev S.E., Moldagulova N.E.** Dimeric complex compounds of platinum (II) with the glycine, alanine and valine. *Sovr. Probl. Nauki Obrazovaniya*. 2011. N 5. P. 137 (in Russian).
21. **Zamay T.N., Starkov A.K., Kolovskaya O.S., Kichkailo A.S., Zamay G.S., Inzhevatin E.V., Zamay S.S., Titova N.M., Pats Yu.S.** Reduction of the cisplatin toxicity by its conjugation with arabinogalactan. *Biochem. (Moscow) Suppl. Ser. A: Membrane Cell Biology*. 2020. V. 14. N 1. P. 61-66. DOI: 10.31857/S0233475520010090.
22. **Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu., Dolganyuk V.F.** Antimicrobial activity of mononuclear and binuclear nitrite complexes of platinum (II) and platinum (IV). *Tekhnika Tekhnol. Pishch. Pr-v.* 2020. V. 50. N 2. P. 329-342 (in Russian). DOI: 10.21603/2074-9414-2020-2-329-342.
23. **Yablokov V.A., Smel'tsova I.L., Faerman V.I.** Thermal stability of amino acids. *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. V. 83. N 3. P. 476-480. DOI: 10.1134/S1070363213030122.

Поступила в редакцию 04.02.2021
 Принята к опубликованию 12.04.2021

Received 04.02.2021
 Accepted 12.04.2021