

**ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW
KOMPLEKSOWYCH RUTENU, ZŁOTA, WANADU,
CHROMU, BIZMUTU, TECHNETU
W MEDYCYNIE – CZĘŚĆ II**

APPLICATION OF COORDINATION COMPOUNDS
OF RUTHENIUM, GOLD, VANADIUM, CHROMIUM,
BISMUTH, TECHNETIUM IN MEDICINE - PART II

**Marta Pawlak, Joanna Drzeżdżon*,
Dagmara Jacewicz**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Związki koordynacyjne rutenu(II) i rutenu(III) jako leki przeciwnowotworowe
 - 1.1. Związki koordynacyjne rutenu(II) i rutenu(III) z ligandami N-heterocyklicznymi
 - 1.2. Związki koordynacyjne rutenu(II) i rutenu(III) z dimetylosulfotlenkiem
2. Związki koordynacyjne złota(I) i złota(III) jako potencjalne leki przeciwnowotworowe
3. Wanadyłowe związki koordynacyjne o właściwościach hipoglikemicznych
4. Związki chromu(III) jako potencjalne insulinomimetyki stosowane w leczeniu cukrzycy
5. Związki koordynacyjne bizmutu(III) stosowane w terapii przeciwwrzodowej
6. Związki koordynacyjne technetu jako radiofarmaceutyki
7. Rola związków kompleksowych w obrazowaniu medycznym


Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane


Marta Pawlak - urodzona w 1998 r w Kutnie. Od 2017 roku studentka chemii ze specjalnością chemia biomedyczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie obroniła pracę licencjacką oraz planuje kontynuację nauki na II stopniu studiów. Prace licencjacką realizowaną pod kierunkiem Profesor Dagmary Jacewicz obroniła w 2020 roku na Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej. Temat pracy licencjackiej oraz zainteresowania skupiają się na zastosowaniu związków kompleksowych w medycynie.



 <https://orcid.org/0000-0002-3871-1313>


Dr Joanna Drzeżdżon - jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań nad syntezą oraz właściwościami fizykochemicznymi związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych, a także zastosowań związków kompleksowych chromu(III), wanadu(IV) oraz kobaltu(II) jako katalizatorów polimeryzacji olefin. Jest współautorką 48 publikacji naukowych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, a także 2 zgłoszeń patentowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. nadzw. - UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje ponad 100 prac naukowych, z czego 88 to publikacje wydane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>

ABSTRACT

In this review, the most important complex compounds of ruthenium, gold, vanadium, chromium, bismuth, technetium were selected, and then their most important applications were described in medicine.

Ruthenium has been identified as a metal with potential medical use, useful in cancer chemotherapy. The possibility of using its chemical behavior by developing complexes activated for cytotoxic activity through a mechanism of reduction in tumor tissue was discovered. Among the new anti-cancer drugs based on complex compounds, gold compounds have gained a lot of interest. This is due to their strong inhibitory effect on the growth of cancer cells and the observation that many compounds inhibit the enzyme thioredoxin reductase. This enzyme is important for the proliferation of cancerous tissues, and its inhibition is associated with the release of anti-mitochondrial effects. Clinical tests have shown that vanadium compounds can be used as anti-diabetic drugs with low toxicity. However, the therapeutic concentration range is very narrow, just a few micromoles of the compound are enough to cause apoptosis, necrosis and inflammation of healthy cells. Chromium improves the glucose system in people with hypoglycemia or hyperglycemia. Vanadium compounds mainly used to create potential drugs are inorganic compounds such as vanadates(V), vanadyl cation(IV), vanadium oxide(V) and a number of compounds containing organic ligands. Among the metal complexes, chromium(III) picolinate has successfully become a nutrient used to prevent high blood sugar levels. One of the most commonly used bismuth(III) compounds is bismuth subsalicylate. It is one of the few bismuth compounds regularly used to treat various gastrointestinal complaints, including duodenal ulcers.

^{99m}Tc injected into the body, depending on its chemical form and molecular structure, concentrates in the examined organ and emits a quantum that allows imaging of the organ through flat scintigraphic or emission processes. The role of complex compounds in medical imaging is largely based on the creation of radiopharmaceuticals for early detection of diseases and cancer radiotherapy. Radiopharmaceuticals are radionuclide-containing drugs and are routinely used in nuclear medicine to diagnose or treat a variety of diseases.

Keywords: complex compounds, radiopharmaceuticals, medical imaging, hypoglycemic properties

Słowa kluczowe: związki kompleksowe, radiofarmaceutyki, obrazowanie medyczne, właściwości hipoglikemiczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CD44	– glikoproteina na powierzchni komórki zaangażowana w interakcje międzykomórkowe
DLC	– grupy zdelokalizowanych kationów lipofilowych
GTF	– (ang. <i>glucose tolerance factor</i>) czynnik tolerancji glukozy
RBC	– liczba erytrocytów
RNS	– (ang. <i>reactive nitrogen species</i>) reaktywna forma azotu
ROS	– (ang. <i>reactive oxygen species</i>) reaktywna forma tlenu
SPECT	– (ang. <i>single photon emission computed tomography</i>)
TrxR	– enzym reduktazy tioredoksyny
WBC	– krwinki białe

WPROWADZENIE

Na przestrzeni ostatnich dekad zsyntetyzowano ogromną ilość związków kompleksowych zawierających w centrum koordynacji jony: rutenu [1, 2], złota, wanadylu, chromu, bizmutu oraz technetu. Związki kompleksowe zbudowane są z atomu lub jonu metalu bezpośrednio związanych z otaczającymi go ligandami - anionami lub obojętnymi cząsteczkami. Metale oraz jony metali odgrywają ważną rolę w procesach biologicznych i biomedycznych oraz znajdują coraz większe zastosowanie w diagnostyce medycznej i terapii wielu schorzeń [3-5]. Związki rutenu, złota, wanadylu, chromu, bizmutu oraz technetu przebadano w kierunku aktywności biologicznej [6-8]. Wyniki tych badań dowodzą, że wybrane kompleksy mogą zostać wykorzystane w medycynie [9, 10]. Ostatnimi czasy najwięcej uwagi poświęca się kompleksom metali przejściowych jako potencjalnym lekom przeciwnowotworowym. Jednakże mimo ugruntowanej pozycji *cisplatyny* terapia tym lekiem niesie ze sobą wiele skutków ubocznych, dlatego też trwają intensywne prace nad projektowaniem nowych, skuteczniejszych leków przeciwnowotworowych, których podstawę stanowi atom lub jon metalu, np. związki kompleksowe rutenu [11-13], czy złota [14-18]. Wykazują one wysoką aktywność przeciwnowotworową, a mechanizm ich działania jest odmienny od tego, który cechuje *cisplatinę* i jej pochodne [19-22].

Z kolei związki kompleksowe chromu i wanadu stosowane są jako związki o potencjale hipoglikemizującym wspomagając tradycyjne leczenie cukrzycy [23-31]. Obecnie związki kompleksowe zawierające jon chromu(III) są jednymi z najbardziej kontrowersyjnych związków, a wiedza o ich roli w organizmach żywych jest stale uzupełniana [32, 33].

Inne zastosowanie w medycynie wykazują związki koordynacyjne technetu. Stosuje się je jako radiofarmaceutyki. Radiofarmaceutyki są to z reguły związki koordynacyjne z kationem radionuklidu jako jodem centralnym, które są przyłączone do cząsteczki biologicznie czynnej. Obecnie w diagnostycznych metodach medycyny nuklearnej wykorzystywana jest tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, powszechnie nazywana SPECT (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*), wykorzystująca radionuklidy emitujące promieniowanie γ . Najbardziej rozpowszechnione w metodzie SPECT są związki technetu-99m ze względu na jego praktycznie idealną charakterystykę jądrową (czas połowicznego rozpadu 6 godzin, energia 140 keV), możliwość podania jednorazowo bezpiecznej dawki rzędu 740-1110 MBq oraz bardzo bogatą chemię koordynacyjną [34-36].

W niniejszej pracy przeglądowej wybrano najważniejsze związki kompleksowe rutenu, złota, wanadu, chromu, bizmutu, technetu, a następnie opisano ich najważniejsze zastosowania w medycynie.

1. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE RUTENU(II) I RUTENU(III) JAKO LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

1.1. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE RUTENU(II) I RUTENU(III) Z LIGANDAMI N-HETEROCYKLICZNYMI

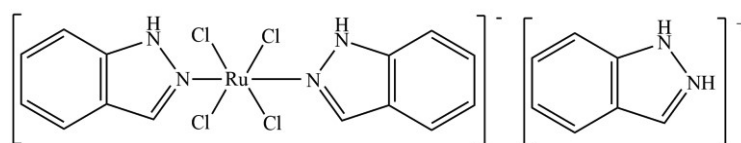
Badania nad kompleksami rutenu są na zaawansowanym etapie rozwoju przedklinicznego. Ruten został wybrany jako metal o potencjalnym zastosowaniu medycznym. Jest przydatny w chemioterapii nowotworu. Odkryto możliwość wykorzystania jego właściwości chemicznych przez opracowanie kompleksów rutenu(II) i (III) aktywowanych do działania cytotoksycznego poprzez mechanizm redukcji w tkance nowotworowej. Zsyntetyzowano i przeanalizowano szereg kompleksów rutenu, zawierających w sferze koordynacyjnej ligandy N-heterocykliczne. Wykazują one interesujące efekty przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych [37-40].

Wiele kompleksów Ru(II) o działaniu przeciwnowotworowym zostało zsyntezowane z pochodnymi pirydyny, pirazyny, pirymidyny, 2,2'-bipirydyny, 4,4'-bipirydyny, 1,10-fenantroliny i N-podstawionym tiosemikarbazydem. Badano wpływ tych kompleksów na wzrost komórek mysiego nowotworu (Ehrlich AscitesRak). Niektóre kompleksy spowodowały znaczne zmniejszenie objętości guza. Leczenie kompleksami rutenu przedłużyło długość życia myszy chorych na nowotwór. Dzięki zastosowaniu związków koordynacyjnych rutenu, zawierających w sferze kompleksowej chelatowe ligandy, nastąpiło zahamowanie nowotworu oraz poprawa wartości hemoglobiny, RBC i WBC. Wyniki sugerują, że kompleksy rutenu(II) wykazują działanie przeciwnowotworowe. Wyniki również pokazują, że lek nie wpływa niekorzystnie na profile hematologiczne [38].

Związek kompleksowy dichlorobis(2-fenylazopirydyna) rutenu(II), $[\text{Ru}(\text{azpy})_2\text{Cl}_2]$, jest w trakcie badań nad jego potencjalną aktywnością przeciwnowotworową. Wszystkie pochodne związku dichlorobis(2-fenylazopirydyna) rutenu(II) są wysoce cytotoksyczne. Związki takie jak $[\text{Ru}(\text{azpy})_2(\text{cbdca-O},\text{O}')]$, $[\text{Ru}(\text{azpy})_2(\text{ox})]$ i $[\text{Ru}(\text{azpy})_2(\text{mal})]$, zostały zsyntetyzowane i w pełni scharakteryzowane pod kątem właściwości fizykochemicznych. Cytotoksyczność tej serii rozpuszczalnych w wodzie kompleksów bis(2-fenylpirydyny) została określona w ludzkim nowotworze jajnika A2780 i A2780, które były odporne na działanie *cis*platyny [38].

Ważny jest również nowo otrzymany kompleks przeciwnowotworowy rutenu(III) *trans*-tetrachlorobis(1H-indazol) rutenian(III), czyli KP1019 (Rys. 1). Związek ten przeszedł przez pierwszy etap badań klinicznych. Po podaniu dożylnym KP1019 silnie wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami i w mniejszym stopniu również z transferynami. Dokładny mechanizm działania nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Ważnym etapem tego mechanizmu jest wiąza-

nie do transferryny poprzez zajęcie miejsca wiązania jonów żelaza(II) i transport do komórki przez transferryno-receptory. Komórki nowotworowe posiadają wysokie zapotrzebowanie na żelazo, co powoduje ekspresję dużej liczby receptorów transferryny i kumulację kompleksów rutenu(III) w komórkach nowotworowych. Wewnątrz komórki kationy rutenu(III) są uwalniane z transferryny i redukowane do kationu rutenu(II) [39].



Rysunek 1. KP1019 – związek kompleksowy *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazolo)rutenian(III)]
Figure 1. KP1019 – complex compound *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)]

W ostatnich latach zsyntezowano wiele nowych związków kompleksowych rutenu o działaniu antynowotworowym np. organometaliczne kompleksy Ru(II) zawierające 2,2'-bis(4,5-dimetyloimidazol), które nie wykazują działania cytotoksycznego na komórki zdrowe linii BALB/3TC [41-46].

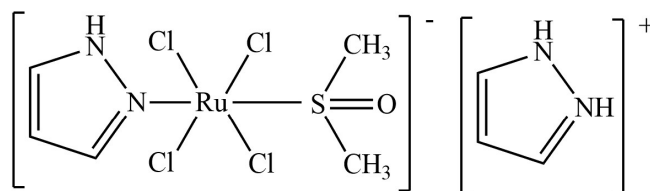
1.2. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE RUTENU(II) I RUTENU(III) Z DIMETYLOSULFOTLENKIEM

Pierwszymi kompleksami rutenu(III) zbadanymi pod kątem ich działania przeciwnowotworowego były związki chloro-amino-Ru(III), takie jak *fac* – RuCl₃(NH₃)₃ i [*cis*-RuCl₂(NH₃)₄]Cl oraz dwa izomery chloro-dimetylosulfotlenku-Ru(II), *cis* i *trans*-RuCl₂(DMSO). Wykazano, że dimetylosulfotlenek ma dobre właściwości przeciwnowotworowe, a przede wszystkim przeciwbólowe dla modeli zwierzęcych. Spośród leków przeciwnowotworowych opartych na rutenie uważa się, że kompleksy DMSO (dimetylosulfotlenek) mają wielki potencjał, ponieważ są bardzo selektywne wobec przerzutów oraz posiadają bardzo niską toksyczność. Większość kompleksów Ru(II) wykazuje duże powinowactwo do ligandów S-donorowych. Z kolei związki koordynacyjne Ru(III) przeciwnie, czyli nie wykazują powinowactwa do ligandów S-donorowych, co sprzyja wiązaniu O- DDOR [37-40].

Na[*trans*-RuCl₄(DMSO)Im] jest kompleksem rutenu(III), który charakteryzuje się właściwościami przeciwnowotworowymi. Kompleks ten jest zdolny do zmniejszania wzrostu guza pierwotnego i przedłużania czasu przeżycia chorego. Posiada on lepsze właściwości cytotoksyczne i w większym stopniu zabija komórki nowotworowe niż *cis*platylna. Jego działanie polega na zmniejszaniu powstawania przerzutów. Działanie antymetastatyczne czyli przeciwdziałanie przerzutom nowotworu, zależy od schematu leczenia i jest większe w przypadku podawanych codziennie małych dawek niż w przypadku dużych dawek podawanych

w odstępach czasowych. Kompleks ten wykazuje właściwości przeciwnowotworowe w połączeniu z innymi badanymi analogami, ale w przeciwieństwie do wielu z nich jego jonowy charakter pozwala na lepszą rozpuszczalność w wodnych rozpuszczalnikach, co ułatwia jego podawanie pacjentom chorym na nowotwory [47].

Dużym odkryciem dotyczącym połączenia rutenu z dimetylosulfotlenkiem było zsyntezowanie NAMI-A (Rys. 2). Lek ten selektywnie ogranicza tworzenie i wzrost przerzutów nowotworów złośliwych. Próbowano poznać dokładny mechanizm działania tego związku. Badania *in vitro* wykluczały działanie podobne do *cisplatyny* i wykazały wpływ na proliferację komórek. Jednak dokładny mechanizm nie został do tej pory poznany. Oprócz zatrzymania cyklu komórkowego, leczenie NAMI-A powoduje modyfikację błony komórkowej, obniżoną ekspresję CD44 i zmniejszoną zdolność inwazji w komórkach przerzutowych. NAMI-A przeszedł I fazę kliniczną. Po badaniu u pacjentów wykazujących dobre wyniki oceniono, że NAMI-A jest nietoksyczny w szerokim zakresie dawek, nie wykazując efektów ubocznych. *Trans-tetrachloro(dimetylosulfotlenek)imidazolo-rutenian(III)* ulega dość szybko hydrolizie, tworząc szereg potencjalnie aktywnych analogów. NAMI-A bierze udział w szeregu procesów hydrolitycznych, których charakter i szybkość zależą w dużym stopniu od pH [37, 40].



Rysunek 2. NAMI-A – związek kompleksowy imidazoliowy-*trans*-tetrachloro(dimetylosulfotlenek)imidazole-rutenian(III)

Figure 2. NAMI-A – imidazolium-*trans*-tetrachloro(dimethylsulfoxide)imidazolruthenium(III) complex compound

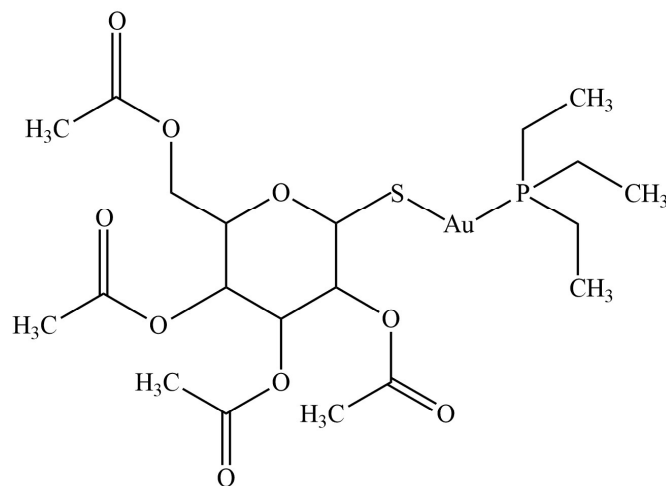
Kompleksy typu $[\text{Ru(II)Cl}_2(\text{DMSO})_2\text{L}]$ zostały zsyntezowane jako próba połączenia potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej metali i wolnych ligandów. Ich działanie przeciwnowotworowe *in vitro* badano w modelach komórkowych i kompleksy okazały się niecytotoksyczne dla guza w badanych liniach komórkowych, jak również w warunkach tlenowych [38].

$\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{PyrDiaz})]$ (PyrDiaz oznacza N^1 -(4-izopropylfenyl)- N^2 -(pirydino-2-ylmetylo)diazen-1,2-dikarboksamid) to zsyntezowany kolejny związek kompleksowy o właściwościach przeciwnowotworowych [48, 49]. Związek ten jest analogiem NAMI-A.

2. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE ZŁOTA(I) I ZŁOTA(III) JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Wśród nowych leków przeciwnowotworowych bazujących na związkach kompleksowych duże zainteresowanie zyskały związki złota. Spowodowane jest to ich silnym działaniem hamującym wzrost komórek nowotworowych oraz inhibicją enzymu reduktazy tioredoksyny (TrxR). TrxR jest istotny dla proliferacji tkanek nowotworowych, a jego hamowanie związane jest z wyzwaniem efektów antymitochondrialnych. Leki wykazujące opisany efekt to związki kompleksowe złota(I), (II) lub (III) [50, 52].

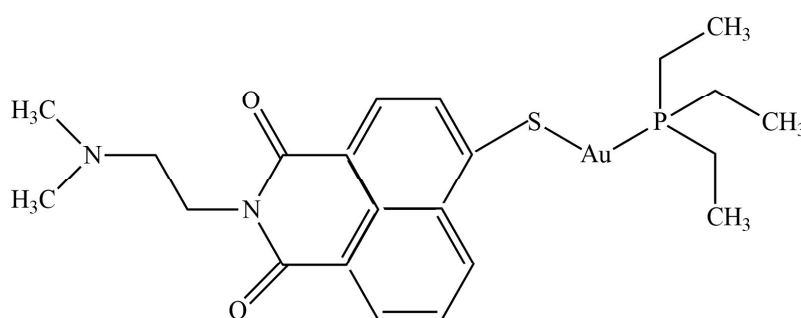
Jednym z ważnych przykładów kompleksu złota(I) jest auranofina (Rys. 3). Jest to obojętny, liniowy kompleks fosfinowy złota(I), który zawiera ligand cukrowy. Struktura ta wykazuje duże właściwości przeciwproliferacyjne, dlatego związek ten i jego analogi są szeroko badane. Badania zależności struktura-aktywność auranofiny wykazały, że ważną rolę odgrywa ligand fosfinowy. Zaobserwowano, że indukcja apoptozy przez auranofinę pośredniczy w hamowaniu cytosolicznych i mitochondrialnych form TrxR oraz towarzyszy temu wzrost poziomu nadtlenu wodoru w komórkach. Auranofina powoduje zwiększenie stężenia utlenionej formy TrxR w komórkach i powstanie reaktywnych form tlenu, które powodują uszkodzenia DNA i apoptozę komórek. Związek ten może oddziaływać z kilkoma białkami wewnątrzkomórkowymi powodując proliferację i hamowanie szlaków sygnałowych w progresji nowotworu [50, 52].



Rysunek 3. Auranofina

Figure 3. Auranofin

Au-Naphth-1 (Rys. 4) to kolejny związek złota(I), który jest analogiem trietylofosfiny, auranofiny oraz naftalimidu. Jako bioaktywny ligand wybrano grupę naftalimidową bazując na obiecujących wynikach przedklinicznych leków zawierających naftaimid. Au-Naphth-1 wykazywał inhibicję wzrostu komórek, indukcję apoptozy oraz hamowanie TrxR. Badania spektrofotometryczne wykazały, że związek ten wiąże się kowalencyjnie z resztą cysteinową powodując utratę ligandu tionaftalimidowego. Ocena biodystrybucji wykazała, że związek ten jest pobierany do przedziałów komórek nowotworowych oraz że transport złota(I) do jąder został zwiększony [50].

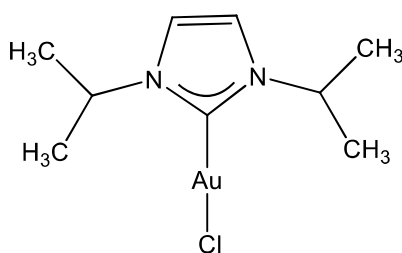


Rysunek 4. Au-Naphth-1 – fosfinowy związek kompleksowy złota(I)
Figure 4. Au-Naphth-1- gold(I) phosphine complex compound

Właściwości biologiczne zostały ostatnio wykazane również dla kompleksów złota(I) zawierającego w sferze koordynacyjnej ligandy fosfocyklopentadienowe. Okazały się one być silnymi inhibitorami TrxR oraz pokrewnymi w działaniu do reduktazy glutationowej. Związek GoPi jest prawdopodobnie najsilniejszym jak dotąd inhibitorem reduktazy glutationowej. Cukrowy analog GoPi, w którym ligand chloru został zastąpiony przez ugrupowanie węglanowodorowe auranofiny, wykazywał lepszą stabilność, hamowanie TrxR i wyzwał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworu piersi MCF-7 [50].

Duże nadzieje pokłada się również w kompleksach złota(I) z przyłączonymi ligandami fosfinowymi. Głównym związkiem tej klasy jest $[\text{Au}(\text{dpppe})_2]^+$. Jest to tetraedyczny kompleks złota(I), który wykazuje aktywność przeciwnowotworową oraz indukuje sieciowanie białek oraz pękanie nici DNA w komórkach. Badania fizykochemiczne wykazały korelację między lipofilnością leku a wychwytem komórkowym i aktywnością. Związek ten należy do grupy zdelokalizowanych kationów lipofilowych (DLC), które mogą przejść przez błony komórkowe i gromadzą się w mitochondriach [50].

Prowadzone są również badania nad karbenowymi kompleksami złota(I). Jest to seria kompleksów złota(I) z N-heterocyklicznymi ligandami karbenowymi (Rys. 5). Przykładami takich związków są chlorek (1-butylo-3-metyloimidazolo-2-iliden) złota(I) oraz bis(1-butylo-3-metyloimidazolo-2-iliden) złota(I). Związki te w składają się z centralnie położonego kationu złota(I), skoordynowanego liniowo N-heterocyklicznego ligandu karbenowego, jednego ligandu chlorkowego lub dwóch ligandów karbenowych. Oba związki wykazują silne właściwości cytotoksyczne przeciwko komórkom nowotworu jajnika A2780R. Badania wykazały, że kompleksy te są wysoce stabilne w buforach o pH fizjologicznym. Wykazano również, że związki te są obiecującymi środkami przeciwproliferacyjnymi. Wykazują one silne działanie biologiczne poprzez selektywną metylację oraz upośledzenie kilku kluczowych białek komórkowych [50, 51].



Rysunek 5. Karbenowy kompleks złota(I)
Figure 5. The carbene gold(I) complex

Jest również wiele związków złota(I), których nie można przypisać do żadnej konkretnej grupy, ale również wykazują aktywność przeciwnowotworową. Niską wartość inhibicji enzymów uzyskano dla związku trifenylofosfiny złota(I) z ligandami sulfonylopropenianowymi dla komórek nowotworowych szyjki macicy. Wolne ligandy były pozbawione tej aktywności. Kompleksy złota(I) z 7-kumaryną wykazały lepsze efekty cytotoksyczne niż *cis*platyna oraz działały na komórki na nią odporne. Podobne wyniki zaobserwowano również dla pochodnej witaminy K3 t.j. [AuPtEt₃(K₃TSC)].

Obiecującą klasą leków terapeutycznych są kompleksy złota(III), jednak ich rozwój jest utrudniony przez ich niską stabilność w warunkach fizjologicznych. Badane są kompleksy złota(III) z ligandami N-donorowymi. Analizowane są również kompleksy złota(III) z ligandami O-, Cl-, S-, oraz C- donorowymi [50, 53].

Związki złota(III) z ligandami N-donorowymi stanowią największą klasę związków i wiele z nich wykazuje działanie terapeutyczne. Przykładem mogą być dwa związki chlorku złota(III) z ligandami pirydyny. [AuCl₃(Hpy)] i [AuCl₂(py)]

wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną względem komórek nowotworowych jajnika. Oba kompleksy wiążą się z DNA i są stosunkowo trwałe w rozpuszczalnikach organicznych. Również kompleksy Au-azpy, zawierające bidentny ligand, wykazywały obiecującą cytotoksyczność w stosunku do komórek odpornych na *cis*platynę. Związki złota(III) z ligandami będącymi pochodnymi amidrazonu wykazywały wysoką cytotoksyczność. Związki te wykazywały hamujące działanie w nowotworze okrężnicy, związków dwujądrowych, które zawierały wspólną część t.j. $[Au_2O_2]$ i bidentne ligandy bispirydylowe oraz dla tetra-aryloporfiryn złota(III), które pośredniczą w szlakach apoptycznych. Jest jeszcze Bamet-A1, który reprezentuje biokoniugat złota(III) z kwasem żółciowym. Związek ten wykazywał działanie antyproliferacyjne w różnych liniach komórek nowotworowych [54].

Spośród związków kompleksowych złota(III) z ligandami S-donorowymi na szczególną uwagę zasługują połączenia złota(III) z ditiokarbaminianami. Wykazują one bardzo dobre efekty cytotoksyczne oraz są aktywowane w komórkach opornych na *cis*platynę indukując w nich apoptozę. Są stabilne w warunkach fizjologicznych, łatwo wiążą się z DNA oraz hamują syntezę DNA i RNA. Eksperymenty na krwinkach czerwonych wykazały, że posiadają one właściwości hemolityczne, które znacząco przyczyniają się do bioaktywności tych związków. Aktywność przeciwnowotworową potwierdzono również dla związków $[(ESDT)AuBr_2]$ oraz dla soli złota(III): $KAuCl_4$ i $KAuBr_4$. W przypadku stosowania $[(ESDT)AuBr_2]$ potwierdzono hamowanie aktywności proteasomu 20S i 26S w komórkach raka piersi, natomiast sole złota(III) wykazywały słabszą aktywność i selektywność [54].

Istnieją również połączenia złoto(III)-węgiel. Badano serie kompleksów 2-fenylpirydyny złota(III) o ogólnym wzorze $[Au(ppy)(SCN)(NCS)]$ i okazały się mieć lepszą aktywność przeciwnowotworową niż *cis*platyna. Kompleksy złota(III) z ligandami 2[(dimetyloamino)metyl]fenyłowymi również były aktywne przeciwnowotworowo zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*. Bardziej szczegółowe badania nad $[Au(acetato)_2(damp)]$ wykazały, że związek ten nie powoduje krzyżowania między niciami DNA i indukuje zmiany cyklu komórkowego [54].

Wśród związków kompleksowych złota(I) wyróżnia się N-heterocykliczne karbenowe związki kompleksowe o właściwościach cytotoksycznych wobec zdrowych jak i nowotworowych komórek płuc i trzustki [55-61].

2. WANADYLOWE ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE O WŁAŚCIWOŚCIACH HIPOGLIKEMICZNYCH

Przeprowadzono serię badań nad chemią związków koordynacyjnych wanadu i na ich podstawie wyciągnięto wnioski, że wykazują one właściwości insulinomimetyczne oraz hipoglikemiczne. Związki te zwiększają aktywność insulinopodobnego receptora, stymulują syntezę glikogenu, zwiększają liczbę transporterów GLUT-4 w błonie komórkowej oraz osłabiają glukoneogenezę. Oprócz wpływu na metabolizm cukru, odpowiadają też za zwiększenie syntezy kwasów tłuszczowych, zmniejszając stężenie glukozy we krwi [62].

Testy kliniczne wykazały, że związki wanadu można stosować jako leki przeciwcukrzycowe o niskiej toksyczności. Jednak zakres stężeń terapeutycznych jest bardzo wąski, wystarczy kilka mikromoli związku, aby spowodować apoptozę, martwicę i stany zapalne zdrowych komórek [62].

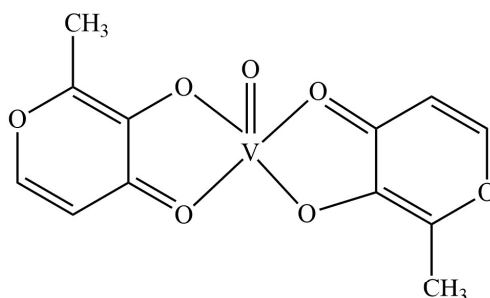
Związkami wanadu głównie wykorzystywanymi do tworzenia potencjalnych leków są związki nieorganiczne takie jak wanadany(V), kation wanadylowy(IV), tlenek wanadu(V) oraz szereg związków wanadu zawierających ligandy organiczne [62].

Większość komórek zawiera receptory insuliny wbudowane w ich membrany. IR jest to białko transbłonowe kinazy tyrozynowej z dwoma podjednostkami wystawionymi na zewnątrz komórki i zanurzonymi w cytozolu. Kiedy insulina dostaje się do podjednostek, reszty tyrozynowe, podjednostki wewnątrzkomórkowej IR, ulegają fosforylacji, co odpowiada aktywacji IR. W ten sposób inicjowana jest biochemiczna kaskada sygnalizująca insulinę, która obejmuje kilka zdarzeń post-receptorowych, kończąc na aktywacji transportera glukozy (GLUT4). Tak więc fosforylacja IR powoduje fosforylację substratów IR, IRS oraz białek wewnątrzkomórkowych zawierających reszty tyrozyny. Aktywacja IRS z kolei inicjuje kaskadę sygnalizacyjną, w trakcie której kinazy takie jak kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), kinaza białkowa B (PKB / Akt) i kinaza syntezy glikogenu-3 (GSK3) są aktywowane. PKB, które wiążą aniony fosforanowe(V) przez reszty Tyr lub Ser, a następnie są celowane w GLUT4, transporter glukozy, który jest przenoszony na powierzchnię komórki i pobiera glukozę [62-64].

W przypadku braku insuliny lub w przypadku nieodpowiedniej ilości insuliny w organizmie, IR przeciwdziała białkowa fosfataza tyrozynowa (PTP-1B). W rezultacie sygnalizacja załamuje się. Związki wanadu wiążą się z miejscem aktywnym, w PTP-1B i w konsekwencji dezaktywują go, utrzymując aktywność ścieżek przekazywania sygnałów wychwyty dla glukozy [62-64].

Kluczowym związkiem, który posiada takie właściwości jest bis(maltolo)oksywanad(IV) czyli BMOV (Rys. 6) oraz jego pochodne. Podobnie jak inne związki jest on kompetycyjnym inhibitorem fosfatazy, który głównie

powoduje hamowanie fosfatazy w komórkach oraz wzmacnia autofosforylację receptorów insuliny. Badania wykazały, że jego aktywnym składnikiem jest $(VO)_4$. Po podaniu tego kompleksu, ligand maltolowy oddziela się od jonu metalu, a białka transportowe, takie jak transferyna, rozprawdzają pierwiastek wewnątrzkomórkowo [63].



Rysunek 6. BMOV – związek kompleksowy bis(maltolato)oksowanadu(IV)
Figure 6. BMOV - bis(maltolato)oxovanadium(IV) complex compound

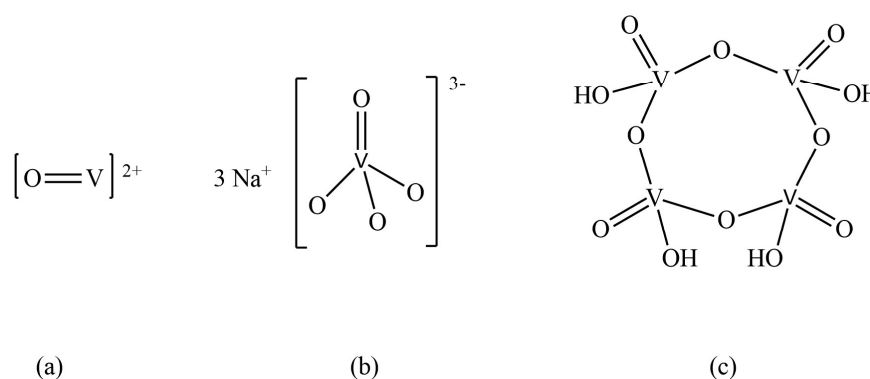
Aktywność taka została również potwierdzona dla kompleksu $VO(dph)_2$. Kompleks ten hamują PTP-B1 i aktywują kinazę 3-fosfatydyloinozytoliu poprzez wzmocnienie fosforylacji tyrozynowej IR i IRS [63].

Związki koordynacyjne wanadu mogą mieć zastosowanie również jako nośniki, które w połączeniu z organicznymi ligandami ułatwiają wnikanie do ciała. Przy niskim lub wysokim pH może dojść do utraty jednego lub wszystkich ligandów nośnikowych i przekształcenia związku w inne odrębne kompleksy lub związki nieorganiczne. Ligandy nośnikowe mają duży wpływ na skuteczność związku poprzez określenie resorpcji, transportu i stabilności kompleksu, a tym samym dostępności biologicznej. Związki te są wyjątkowo nietrwałe, prawdopodobnie ulegają hydrolizie [62-64].

Wanad tworzy również sole nieorganiczne, w których występuje na stopniu utlenienia +IV i +V. Najważniejszym związkiem nieorganicznym wanadu na stopniu utlenienia +IV jest kation wanadylowy(IV). Wanad na stopniu utlenienia +V tworzy wanadany, w tym np. ortowanadan sodu (Rys. 7). Sole nieorganiczne mogą działać poprzez inhibicję PTP-1B, jednak ich działania są słabsze w porównaniu do związków zawierających ligandy organiczne. Badania sugerują, że lepsze działanie związków wanado-organicznych w porównaniu ze związkami nieorganicznymi wynika z większej biodostępności tych związków [65].

Najwcześniej udokumentowanym działaniem nieorganicznych soli wanadu jest działanie ortowanadanu sodu (Na_3VO_4), które zostało opublikowane 22 lata przed odkryciem insuliny. Zauważono wtedy, że doustne podanie wanadanu sodu zmniejszyło glukozurię u 2 na 3 chorych na cukrzycę pacjentów. Jednak działanie

to zostało długo niezauważone. Dopiero w późniejszym czasie wykazano, że kilka nieorganicznych związków wanadu podobnych do insuliny stymulowało transport glukozy, zwiększyło syntezę glikogenu w szczyrej przeponie i hepatocytach oraz zahamowało glukoneogenezę w komórkach jego wątroby. Przeprowadzono szereg badań, które ujawniają działanie insulinomimetyczne nieorganicznych związków wanadu [65].



Rysunek 7. Związki wanadu a) kation wanadyli b) wanadan sodu c) ortowanadan
Figure 7. Vanadium compounds a) vanadyl cation b) sodium vanadate c) orthovanadate

Kolejne badania dowiodły, że interakcje związków zawierających kation wanadylowy(IV) z komórkowymi procesami redoks są ważne w leczeniu cukrzycy. Kompleksy te powodują wzrost ROS i RNS. Zatem ROS wytwarzany dodatkowo lub alternatywnie przez $[VO(OH)_3]$ lub H_2VO_4 może być również odpowiedzialny za hamowanie PTP-1B przez utleniające działanie na obecną w tym związku cysteinę. Zaproponowano również, że stabilność związku i zdolność do interakcji z komórkowymi reakcjami redoks są bardzo ważnymi aspektami działania wzmacniającego insulinę wywieranego przez związki wanadu [62].

Na ludziach przetestowano już wiele różnych związków wanadu, zarówno organicznych jak i nieorganicznych. Główną wadą większości z nich było podrażnienie żołądkowo-jelitowe. Dlatego celem badań było zsyntezowanie nowych związków wanadu w celu poprawy wchłaniania, a tym samym zmniejszenia wymaganej dawki oraz złagodzenia podrażnień żołądka. Niestety wadą związków wanadu jest również ich toksyczność. Terapeutyczne działanie tych związków jest bardzo wąskie. W małych ilościach siarczan(VI) wanadyli jest cytotoksyczny i hamuje proliferację komórek, jednak w większym stężeniu związki wanadu mogą sprzyjać zwiększeniu aktywności cPLA, a następnie syntezie PGE. To pokazuje, że związki wanadu jako środki terapeutyczne należy stosować z dużą

dozą ostrożności [62-65]. Związki kompleksowe wanadu(V) z ligandami hydrazonowymi, a także z zasadami Schiffa posiadają właściwości zbliżone do insuliny [66-72]. Właściwości te zostały potwierdzone badaniami na komórkach mięśniowych linii C₂C₁₂.

4. ZWIĄZKI CHROMU(III) JAKO POTENCJLANE INSULINOMIMETYKI STOSOWANE W LECZENIU CUKRZYCY

Wykazano, że chrom w stanie trójwartościowym odgrywa kluczową rolę w metabolizmie węglowodanów poprzez poprawę sygnalizacji insuliny. W tej postaci jest on również najstabilniejszą formą chromu. Chrom poprawia poziom glukozy u osób chorujących na hipoglikemię lub hiperglikemię. Chrom jest pierwiastkiem, który jest niezbędny w diecie i zalecane jest jego codzienne spożycie. Chrom jest również składnikiem czynnika tolerancji glukozy. To właśnie dzięki temu czynnikowi przy udziale anionu wodorosiarczkowego poprawiane jest wiązanie insuliny z jej receptorami. Dokładny mechanizm działania chromu na insulinę nie jest do końca poznany. Początkowo zaobserwowano, że podanie chromu powoduje obniżenie poziomu glukozy we krwi. Suplementacja związkami chromu zwiększa również wiązanie insuliny z krwinkami czerwonymi. Wynika to przede wszystkim ze zwiększonej liczby receptorów insuliny. Dzięki przeprowadzonym badaniom stwierdzono, że mechanizm wpływu chromu na działanie insuliny może być związany również z obniżeniem stężenia fosfatazy tyrozynowej, która przez defosforylację reszt tyrozynowych dezaktywuje białka kaskady pobudzenia receptora insulinowego, wygaszając działanie insuliny [73-79].

Czynnik tolerancji glukozy jest to naturalnie występujący w organizmie składnik diety wymagany do utrzymania fizjologicznej tolerancji glukozy. Niedobór GTF charakteryzuje się opóźnionym usuwaniem glukozy z krwiobiegu. GTF można frakcjonować metodami fizycznymi i chemicznymi z naturalnych materiałów źródłowych. Wykazuje wyraźnie właściwości kationowe. Chrom(III) został zidentyfikowany jako jego składnik aktywny. Silną aktywność tego czynnika uzyskano dzięki kombinacjom kilku pierwiastków, których wspólnym mianownikiem był kation chromu(III) [74, 76].

W ustroju chrom występuje w postaci niskocząsteczkowej substancji wiążącej LMWCr nazywanej chromoduliną. Substancja ta powoduje podniesienie poziomu insuliny. Apochromodulina jest formą białka bez przyłączonego chromu, magazynowana jest w komórkach wrażliwych na insulinę. Chrom po wnikięciu do wnętrza komórki łączy się z apochromoduliną i tworzy formę aktywną homochromodulinę. Aktywna forma łączy się z receptorami insulinowymi i wzmacnia aktywność kinazy tyrozynowej, która powoduje nasilenie intensywności

sygnału insulinowego. Po obniżeniu poziomu insuliny chromodulina zostaje usunięta z komórki oraz wydalona z organizmu przez nerki [74].

Inny mechanizm działania chromu został przedstawiony przez Cheng'a i jego współpracowników. Zbadali oni, że pod wpływem chromu zwiększa się zależna od insuliny translokacja transporterów glukozy. Próbowano znaleźć punkt uchwytu chromu, w którym aktywuje wiązanie insuliny i receptora insulinowego. Do tej pory odkryto dwa takie miejsca: szlak sygnału insulinowego-IR oraz serynowo-treoninowa kinaza białkowa [74].

Z kolei pikolinian chromu(III) stał się składnikiem odżywczym stosowanym w zapobieganiu wysokiemu poziomowi cukru we krwi. Jednak wykazano, że ligand pikolinianowy może powodować działania niepożądane, takie jak wady morfologiczne lub mutacje DNA poprzez tworzenie hydroksylo-rodników w obecności reduktorów biologicznych. Pomimo tych skutków ubocznych nadal uważa się pikolinian chromu(III) za jeden z najlepszych związków chromu wykazujący właściwości insulinomimetyczne. Amerykański urząd do spraw żywności (FDA) badał związek między chromem a opornością na insulinę i chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą typu 2 i innymi warunkami związanymi z wysokim poziomem glukozy. FDA wydał oświadczenie, w którym stwierdzono „*Jedno z małych badań sugeruje, że pikolinian chromu(III) może zmniejszyć ryzyko cukrzycy typu 2. FDA stwierdza, że istnienie takiego związku między pikolinianem chromu(III) a insulinoopornością lub cukrzycą typu 2 jest wysoce niepewne*”. Podczas tego badania nie stwierdzono wpływu suplementu na masę ciała lub rozkład tkanki tłuszczowej, zaobserwowano jednak znaczny wzrost wrażliwości na insulinę [73]. W tych samych badaniach stwierdzono również, że kompleksy chromu(III) mają korzystny wpływ na osoby ze zmienionym metabolizmem glukozy i lipidów. Jednak w porównaniu z leczeniem insuliną lub obecnymi lekami przeciwcukrzycowymi wpływ kompleksów chromu(III) byłby niewielki. Suplementacja Cr mogłaby zatem potencjalnie odgrywać rolę taniego leczenia, pozwalającego na stosowanie niższych dawek leków dostępnych obecnie (które mogą mieć potencjalnie poważne skutki uboczne) lub leczyć pacjentów na wczesnych etapach cukrzycy typu 2, aby opóźnić początek choroby [73, 74, 79].

Zsyntezowano również oraz zbadano kilka kompleksów chromu(III) z ligandem 1-hydroksy-2-pirydino-6-karboksylanowym. Stosunek molowy metalu do ligandu w tym związku wynosi 1:3. Dane spektroskopowe powstałego kompleksu wykazały, że ligand anion 1-hydroksy-2-pirydino-6-karboksylanowy chelatował jon chromu(III) poprzez atomy tlenu z grupy karboksylowej oraz hydroksylowej. Utworzony związek kompleksowy posiada liczbę koordynacyjną 6. Ponadto, w oparciu o wstępne wyniki, kompleks chromu(III) wykazywał właściwości naśladujące insulinę. Aby poznać wartość terapeutyczną kompleksu, należy zbadać stężenie glukozy we krwi, a także toksyczność [78].

Przeprowadzono również eksperyment w celu zbadania właściwości insulinomimetycznych chromianu(VI) sodu (Na_2CrO_4). Badania te zostały przeprowadzone na muszkach owocowych z gatunku *Drosophila melanogaster*. Suplementacja pokarmowa chromianem(VI) sodu w wysokich stężeniach opóźniła rozwój larw i zmniejszyła procent larw, które się zaszczepiły, co wskazywało na stosunkowo niską toksyczność. Suplement obniża poziom glukozy w hemolimfie muchy. Zmianom w metabolizmie węglowodanów narażonych na działanie anionów chromianowych(VI) towarzyszył także wzrost całkowitego poziomu lipidów i stężenia części triacyloglicerydów wśród wszystkich lipidów. To badanie pokazuje, że u muszek owocowych chromian(VI) sodu w diecie obniża poziom glukozy w hemolimfie, co jest związane ze zwiększonymi pulami rezerwowych węglowodanów. Zmianom tym towarzyszył wzrost całkowitego poziomu lipidów i triacyloglicerydów u much obu płci. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że anion chromianowy(VI) wykazuje właściwości podobne do kationu chromu(III) i w niewielkim stopniu naśladuje działanie insuliny. Jest to prawdopodobnie spowodowane redukcją anionu chromianowego(VI) do kationu chromu(III). Pomimo wyższej toksyczności sześciowartościowego chromu w porównaniu z trójwartościowym chromem, chrom sześciowartościowy może łatwiej przenikać do komórek. W związku z tym, zastosowanie sześciowartościowego chromu zamiast trójwartościowego chromu może pozwolić badaczowi znacznie zmniejszyć dawki chromu potrzebne do uzyskania pożądanych efektów biologicznych [77].

Związki kompleksowe chromu(III) z metamorfiną jako ligandem obniżają poziom glukozy we krwi [80, 81]. Badania z wykorzystaniem tych związków zostały przeprowadzone na szczurach chorych na cukrzycę. Dodatkowo wspomniane związki kompleksowe posiadają właściwości antyoksydacyjne.

5. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE BIZMUTU(III) STOSOWANE W TERAPII PRZECIWRZODOWEJ

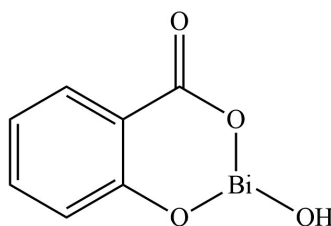
Związki bizmutu są szeroko stosowane w medycynie i obecnie opracowywanych jest coraz więcej leków zawierających bizmut. Chociaż od dawna wiadomo, że kompleksy bizmutu wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwwrzodowe, struktury kilku z nich zostały dopiero niedawno określone. Kompleksy bizmutu szeroko stosuje się w leczeniu wrzodów trawiennych i zakażeń *Helicobacter pylori*. Sugerowano, że hamowanie enzymów odgrywa ważną rolę w przeciwbakteryjnej aktywności bizmutu wobec tej bakterii [82, 83].

Istotną bakterią, która wzmaga choroby wrzodowe jest *Helicobacter pylori*. Bakteria ta została odkryta około 100 lat temu przez niemieckich patologów. Obecność tej bakterii w błonie śluzowej żołądka jest związana z przewlekłym

czynnym zapaleniem błony śluzowej żołądka i jest powiązana z cięższymi stanami błony śluzowej żołądka, w tym zanikiem żołądka, wrzodem trawiennym, chłoniakiem tkanki limfatycznej związanym z błoną śluzową, a nawet nowotworem żołądka. Produkuje multisubunit oraz enzym – ureazę zawierający jony niklu(II) w centrum aktywnym. Enzym ten katalizuje hydrolizę mocznika z wytworzeniem amoniaku i tlenku węgla(IV). Powszechnie uważa się, że amoniak wytwarzany z mocznika w żołądku katalizowany przez ureazę powoduje poważne działanie cytotoksyczne na komórki nabłonka żołądka, neutralizuje mikro- i makrooczenia bakterii, a zatem pomaga przetrwać bakterii kwasowe warunki światła żołądka i błony śluzowej. Innym ważnym enzymem w *H. pylori* jest katalaza, której grupę prostetyczną stanowi hemina. Chroni ona *H. pylori* przed zniszczeniem przez neutrofile, będące częścią naturalnego systemu obronnego (immunologicznego) organizmu [84, 85].

Pełna sekwencja genomu *H. pylori* powinna ułatwić zrozumienie mechanizmu działania bizmutu i może stanowić podstawę do opracowania nowych leków przeciwwrzodowych zawierających bizmut [86].

Jednym z najczęściej stosowanych związków bizmutu(III) jest subsalicylan bizmutu(III) (BSS) (Rys. 8). Jest on jednym z kilku związków bizmutu regularnie stosowanych w leczeniu różnych dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w tym wrzodów dwunastnicy i trawienia. W połączeniu z antybiotykami takimi jak tetracyklina, klarytromycyna i amoksycylina, BSS okazał się skuteczny w leczeniu i zwalczaniu bakterii *Helicobacter pylori*. Pierwszym krokiem określenia jego struktury i zbadania właściwości były próby modelowania struktur BSS poprzez tworzenie i wyjaśnianie strukturalne różnych karboksylanów bizmutu. Najważniejsze z nich to trójpodstawiony salicylan bizmutu(III) $[\text{Bi}(\text{Hsal})_3]$ „uwięziony” przez chelatowanie amin i kompleksy tiosalicylanu bizmutu(III). Te modelowe związki nie dotyczą jednak „sub” części subsalicylanu, która, jak sama nazwa wskazuje, wymaga częściowej hydrolizy gatunków BiL_3 i jednoczesnego tworzenia wodorotlenku / tlenku, co powoduje typową nierozpuszczalność tych związków. Proces hydrolizy lub częściowej neutralizacji nie jest łatwo kontrolowany w heterogenicznych warunkach BSS, jako preparat farmaceutyczny, rodzi interesujące pytania dotyczące składu i struktury. Jego wysoki stopień nierozpuszczalności sprawił, że ostateczne określenie jego natury jest niezwykle trudne [82, 86].



Rysunek 8. Subsalicylan bizmutu
Figure 8. Bismuth subsalicylate

Związkiem, który jest klinicznie stosowany jako lek przeciwwrzodowy, jest podcytrynian bizmutu(III) (CBS). Jest to ważny biologicznie ligand, obecny w osoczu krwi i tworzący silne kompleksy z jonami metali. Jego najważniejszymi cechami są niskie wartości pK_a jego grup karboksylowych. Dzięki temu w biologicznym pH występuje jako trianion i posiada zdolność do deprotonowania grupy hydroksylowej, co powoduje powstanie bardzo silnych wiązań między jodem metalem a alkoholaniem. Poprzez zmianę pH odkryto stosunek pomiędzy anionem cytrynianowym a kationem bizmutu(III) oraz odkryto jego dziewięć różnych adduktów. Większość z nich zawiera stabilną jednostkę dinuklearną $[Bi(cith)Bi]^{2-}$ z dodatkowymi ligandami O^{2-} , OH^- i H_2O [82, 83].

Niedawno odkrytym lekiem przeciwwrzodowym jest cytrynian bizmutawy ranitydyny czyli RBC. Jest to dobrze rozpuszczalny w wodzie związek o pH ok. 4,6, wysoce aktywny przeciwko *H.pylori*. Wygląda na to, że ranitydyna oddziałuje z polimerycznymi formami cytrynianu bizmutu(III) za pośrednictwem grupy aminowej, dla której pK wzrasta z 8,64 do 8,90. Podstawową funkcją aminy wydaje się być deprotonowanie cytrynianowej grupy hydroksylowej, co pozwala na utworzenie sześcioczłonowego pierścienia chelatowego [82, 84].

Badania dowodzą również, że kompleksowanie bizmutu z aktywnymi ligandami może znacznie zwiększyć skuteczność przeciwko *H. pylori*, np. tiosemikarbazony wykazują działanie przeciwbakteryjne. Niedawno zsyntetyzowano szereg kompleksów bizmutu z tiosemikarbazonami i pochodnymi estru metylowego kwasu ditiokarbazonowego jako ligandów. Jony $Bi(III)$ koordynują z tymi ligandami łącząc się poprzez dwa, trzy lub pięć atomów. Kompleksy te przetestowano na dziesięciu szczepach *H. pylori* i wykazały aktywność podobną do klinicznie stosowanych związków bizmutu [82, 87, 88].

Pektyna koloidalna bizmutowa (CBP) jest nowym środkiem przeciwwrzodowym bizmutu wyprodukowanym w Chinach, który został zatwierdzony do stosowania klinicznego kilka lat temu. Jest to kompleks bizmutu z kwasem poligalaturonowym i jest rozpuszczalny w wodzie. Wstępne badania wykazały, że CBP miał właściwości zwalczające *H. pylori* i CBP z amoksycyliną

i metronidazolem. Był w stanie zabić *H. pylori* w ponad 80% przypadków [87].

Transferyna została przedstawiona jako jeden ze składników osocza krwi, z którym wiąże się jon Bi(III). Może on odgrywać podwójną rolę w farmakologii bizmutu, tzn. przy bardzo niskich poziomach Bi(III) wiązanie bizmutu z transferyną jest prawdopodobnie procesem detoksykacji, który zapobiega interakcji Bi(III) z innymi biomolekułami. Jeśli jednak poziom bizmutu we krwi lub osoczu jest zbyt wysoki, część jonów Bi(III) transportowana przez transferynę może przejść do innych tkanek lub narządów, takich jak mózg, powodując działania niepożądane. Niemniej jednak skutki toksycznego działania bizmutu są odwracalne, a pacjenci zainfekowani bizmutem wracają do zdrowia po zawieszeniu leku lub po odpowiednim leczeniu [87]. Związki kompleksowe bizmutu należące do związków metaloorganicznych posiadają właściwości przeciwrzodowe [89, 90].

6. ZWIĄZKI KOORDYNACYJNE TECHNETU JAKO RADIOFARMACEUTYKI

Technet jest pierwiastkiem w ostatnim czasie szeroko wykorzystywanym w medycynie nuklearnej do scyntygrafii, tomografii emisyjnej, opisów morfologicznych oraz testów funkcjonalności narządów. Ponad 80% radiofarmaceutyków obecnie stosowanych klinicznie jest oznaczanych jako nuklidy ^{99m}Tc . Jego właściwości jądrowe są prawie optymalne pod względem narażenia pacjenta na niskie promieniowanie i skutecznego wykrywania emitowanych kwantów. Radiofarmaceutyki są stosowane w bardzo niskich stężeniach i mają brak zamierzonego efektu farmakologicznego. Celem zastosowania diagnostycznego jest szczegółowy opis struktury morfologicznej narządów, a w szczególności badanie ich funkcji fizjologicznej poprzez nagromadzenie radionuklidu, którego emitowane promieniowanie pozwala na tomograficzne obrazowanie *in vivo* narządów [91-93].

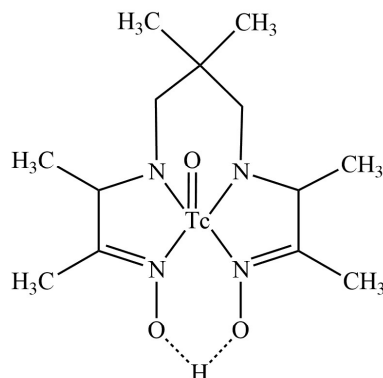
Nuklid technetu syntezowany jest poprzez rozpad „Mo”. Związek ten można otrzymać poprzez napromieniowanie naturalnego molibdenu lub molibdenu-98 wzbogaconego neutronami w termicznym reaktorze jądrowym. Związkami, które są stosowane w otrzymywaniu tego nuklidu są tlenek molibdenu(VI), molibdenian(VI) amonu lub metaliczny molibden. Ten tak zwany molibden-99 jest otrzymywany w wysokiej czystości nuklidowej. Można również uzyskać molibden o wyższej aktywności przez rozszczepienie ^{235}U za pomocą neutronów termicznych. Nuklid ^{99m}Tc jest oddzielany od ^{99}Mo głównie za pomocą kolumny chromatograficznej i tylko w szczególnych przypadkach w procesach sublimacji lub ekstrakcji rozpuszczalnikiem. Obecnie tlenek glinu o właściwościach anionowymiennych jest stosowany jako materiał do wypełnienia kolumn. „Mo” jest związany na górnym końcu kolumny, podczas gdy ^{99m}Tc można po prostu eluować,

jako ujemnie naładowany, roztworem chlorku sodu zregenerowany na kolumnie generatora przez rozpad [92].

Technet jest pierwiastkiem grupy VII przyjmującym stopnie utlenienia od I do VII. Kompleksy technetu(I, III, V) z różnymi ligandami chelatującymi znajdują różnorodne zastosowanie w medycynie. ^{99m}Tc wstrzykiwany do organizmu, w zależności od jego formy chemicznej i struktury molekularnej, koncentruje się w badanym narządzie i emituje kwant, który umożliwia obrazowanie narządu za pomocą płaskich procesów scyntygraficznych lub emisyjnych. Obrazowanie przestrzennego rozkładu radionuklidu w narządzie odbywa się poprzez zogniskowanie kamery gamma na odcinkach lub płaszczyznach. W zrekonstruowanych warstwach możliwa do uzyskania rozdzielczość w dostępnych warunkach pomiarowych wynosi około 7 mm. Rozdzielczość jest szczególnie zależna od kolimatora i odległości między kolimatorem a obiektem [92].

Pierwszym radiofarmaceutycznym technetu całkowicie scharakteryzowanym jest ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO pod kątem właściwości fizykochemicznych i zastosowania. Kompleks ten został zatwierdzony jako środek do oceny udaru mózgu. Opracowanie tego środka było oparte na pracy Troutnera. Stwierdził on, że ten neutralny lipofilowy związek koordynacyjny jest w stanie przekroczyć nienaruszoną barierę krew-mózg (BBB) i być pobierany przez mózg w badaniach biodystrybucji u szczurów. Nie tylko dyfunduje przez nienaruszony BBB i jest pobierany przez mózg, ale także dyfunduje z mózgu z krótkim okresem półtrwania [93].

Próbując opracować kompleks Tc(V) , który nie tylko byłby wchłaniany przez mózg, ale także byłby zatrzymywany przez mózg wystarczająco długo, aby umożliwić obrazowanie, odkryto związek TcO (d, 1-HM-PAO) (Rys. 9). Jest on sprzedawany jako środek do obrazowania nerek. Po wstrzyknięciu dożylnym monitoruje się jego przejście przez nerki w celu oceny czynności nerek. Ten znacznik jest szybko wydalany głównie przez aktywne wydzielanie kanalikowe. TcOMAG3 -merkaptocetyloglicyloglicyloglicynatooksotechnet(V), został opracowany przez Fritzberga jako środek nerkowy. Ten konkretny kompleks wykazuje dobre właściwości *in vivo*, w przeciwieństwie do wcześniejszych kompleksów, nie ma z nim żadnych problemów związanych z izomerem [93].

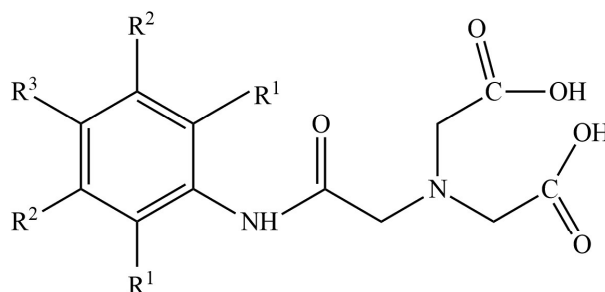


Rysunek 9. TcO (d, 1-HM-PAO) – związek kompleksowy [[(3*RS*, 3'*RS*)-3,3'-[(2,2-dimetylotrimetyleno) diimino][di-2-butanon] dioksymato] (δ^+)-*N, N', N'', N'''*] oksotechnetu (^{99m}Tc)

Figure 9. TcO (d, 1-HM-PAO) – [[(3*RS*,3'*RS*)-3,3'-[(2,2-dimethyltrimethylene)diimino][di-2-butanone] dioximato](δ^+)-*N,N',N'',N'''*]oxotechnetium (^{99m}Tc) complex compound

^{99m}Tc -teboroksym jest neutralnym, siedmiokoordynacyjnym kompleksem technetu(III) sprzedawanym jako środek do obrazowania perfuzji mięśnia sercowego. Jest on użyteczny w odróżnianiu prawidłowego od niedokrwienego mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego przy użyciu technik odpoczynku i stresu. Służy również do oceny choroby wieńcowej. W przeciwieństwie do innych środków perfuzyjnych mięśnia sercowego, które były lub są w fazie rozwoju, środek ten jest neutralny. ^{99m}Tc -teboroksym należy do klasy BATO. Mechanizm wychwytu tego związku przez mięsień sercowy jest obecnie nieznanym. ^{99m}Tc -teboroksym przygotowuje się za pomocą syntezy matrycowej, w której TcO₄⁻, 3 równoważniki dioksymu 1,2-cykloheksanodionu i kwasu metyloboronowego poddaje się reakcji w kwaśnych (HCl) warunkach redukujących [93].

Związki ^{99m}Tc -HIDA są klasą pochodnych kwasu iminodiocetowego i Tc(III), zbadaną przez Loberga. Posiadają właściwości biologiczne odpowiednie do obrazowania układu wątrobowo-żółciowego (wątroba, pęcherzyk żółciowy, przewód żółciowy, jelita). Obecnie na rynku dostępne są trzy analogi ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -Mebrofenin i ^{99m}Tc -Lidofenin. Wszystkie trzy z tych środków są sprzedawane jako środki do obrazowania wątrobowo-żółciowego [93].



Rysunek 10. HIDA - kwas N-(2,6-dimetylo-fenylokarbamoilo-metylo)-iminodiactowy
 Figure 10. HIDA - N-(2,6-dimethyl-phenyl-carbamoyl-methyl)-iminodiacetic acid

Kompleksy technetu z fosforanami i fosfonianami były i są stosowane w celu obrazowania kości i obrazowania zawału mięśnia sercowego. Trzy różne ligandy difosfonianowe skompleksowane z ^{99m}Tc używane są jako środki do obrazowania szkieletu. Te trzy czynniki mają różne podstawniki na atomie węgla między dwoma atomami fosforu. Dwa z difosfonianów mają grupę hydroksylową na węglu alfa. Wszystkie trzy z tych kompleksów lokalizują się w kości ze względu na powinowactwo skoordynowanego ligandu difosfonianowego do wapnia w aktywnie rosnącej kości. Ligandy difosfonianowe można uznać za podwójnie dwurzędowe lub bidentatetridentatowe systemy ligandów, w zależności od podstawników ligandu, z możliwością skompleksowania dwóch jonów metali jednocześnie [93]. Związki kompleksowe $[\text{ReO}_3]^+$ i $[\text{TcO}_3]^+$ stabilizowane przez ligandy trójdonorowe są potencjalnymi nowymi radiofarmaceutykami [94-97].

7. ROLA ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH W OBRAZOWANIU MEDYCZNYM

Rola związków kompleksowych w obrazowaniu medycznym w dużym stopniu opiera się na wykorzystaniu ich jako radiofarmaceutyków do wczesnego wykrywania chorób i radioterapii nowotworów. Radiofarmaceutyki to leki zawierające radionuklid. Są rutynowo stosowane w medycynie nuklearnej do diagnozy lub terapii różnych chorób. Prawie wszystkie radiofarmaceutyki są podawane przez wstrzyknięcie dożylnie. Są to w większości małe związki organiczne lub nieorganiczne o określonym składzie. Mogą to być również makrocząsteczki, takie jak monoklonalne przeciwciała i fragmenty przeciwciał, które nie są stechiometryczne oznakowane radionuklidem [98, 99].

Wymagania, które musi spełniać czynnik do obrazowania mózgu, to przede wszystkim jego zdolność do przekraczania bariery krew / mózg, osadzania i gromadzenia się w dużych stężeniach w stosunkowo krótkim czasie w mózgu oraz pozostawania tam przez okres niezbędny do przeprowadzenia analizy. To

powoduje, że kompleks musi przejść chemiczne lub biochemiczne modyfikacje *in vivo*. Np. zasugerowano mechanizm przesunięcia pH, który bierze pod uwagę różnicę pH między krwią a środowiskiem wewnątrzkomórkowym. Zatem, jeśli amina ma wartość pK_a podobną do pH mózgu, obojętny kompleks aminowy będzie protonowany, gdy znajdzie się w mózgu. Kompleks, który został naładowany w ten sposób, jest uwięziony w mózgu do tego stopnia, że nie jest w stanie uciec przez mechanizm odwrotny w świetle pK_a aminy. Podobnie kompleks ten może ulec modyfikacji chemicznej [98, 99].

Środki do obrazowania serca niekoniecznie muszą składać się z kompleksu kationowego, ale czynnikiem decydującym o ich przydatności aplikacyjnej jest wykazywanie właściwości lipofilowych. Lipofilowość kompleksów nadaje im zdolność do znakowania komórek krwi, takich jak makrofagi, a tym samym umożliwia wykrycie stanu zapalnego i infekcji [98].

Duża liczba luminescencyjnych związków nieorganicznych skupiła zainteresowanie na kilku nowych grupach krystalicznych materiałów scyntylacyjnych [99-102]. Złożone związki tlenkowe np. oksyortokrzemiany domieszkowane cerem (Ce) tworzą grupę bardzo atrakcyjnych materiałów scyntylacyjnych. Na szczególną uwagę zasługują SiO, borany i fosforiki o różnej strukturze. Wraz ze wzrostem liczby atomowej jonów metali związek staje się ciężki, co powoduje wydajną konwersję promieniowania jonizującego [99]. Związki takiego typu jak np. ^{99m}Tc -4SAboroksym są wykorzystywane do znakowania czerwonych krwinek [103-108].

UWAGI KOŃCOWE

Związki koordynacyjne, różniące się strukturą i stopniem utlenienia jonu metalu oraz wykazujące różną aktywność biologiczną, są tylko częścią ogromnych możliwości tworzenia nowych substancji o właściwościach leczniczych. Przyszłość związków kompleksowych np. rutenu jako leków i kandydatów do kolejnych badań klinicznych wciąż pozostaje wyzwaniem i daje dużą nadzieję na opracowanie skutecznych terapii wielu schorzeń. Z kolei związki koordynacyjne złota wydają się bardzo obiecującymi czynnikami przeciwnowotworowymi, gdyż ostatnie prace nad tymi związkami doprowadziły do powstania strategii celowanego wzrostu poziomu złota w komórce nowotworowej. Te pozytywne wyniki badań dają nadzieję na opracowanie nowych leków.

Uzyskane podczas przeprowadzonych badań rezultaty wskazują na wielokierunkowe działanie związków koordynacyjnych rutenu, złota, wanadylu, chromu, bizmutu oraz technetu. Jednak wiele z tych wyników wymaga dalszych badań, celem wyjaśnienia mechanizmów leżących u ich podstaw.

W pracy omówione zostały zastosowania najważniejszych związków koordynacyjnych wybranych jonów metali, które usystematyzują uzyskaną wiedzę

o aktywności biologicznej tych związków i pozwolą w przyszłości odpowiedzieć na pytanie, czy mogą one być stosowane w profilaktyce i wspomaganiu leczenia niektórych chorób, bez obaw związanych z ich toksycznością.

PODZIĘKOWANIE

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/STS/00276.

Stypendysta korzystający ze wsparcia finansowego Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP).

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] E.S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 2010, **66**, 1.
- [2] E. Reisner, V.B. Arion, B.K. Keppler, *Inorg. Chim. Acta*, 2008, **361**, 1569.
- [3] F. Kratz, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **49**, 79.
- [4] G. Sava, A. Bergamo, *Int. J. Oncol.*, 2000, **17**, 353.
- [5] C.G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M.A. Jakupec, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 891.
- [6] L.J. Boerner, J.M. Zaleski, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2005, **9**, 135.
- [7] J.M. Rademaker-Lakhai, D. van den Bongard, D. Pluim, *Clin. Cancer Res.*, 2004, **10**, 3717.
- [8] E.E. Brouwers, M.M. Tibben, H. Rosing, *Rapid Commun. Mass Sp.*, 2007, **21**, 521.
- [9] N. Graf, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012, **64**, 993.
- [10] P.J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.*, 2006, 1929.
- [11] C.X. Zhang, S.J. Lippard, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, **7**, 481.
- [12] A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.*, 2007, 1267.
- [13] E. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 2010, **66**, 1.
- [14] E. Schuh, C. Pflüger, A. Citta, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 5518.
- [15] L. Messori, G. Marcon, *Met. Ions Biol. Syst.*, 2004, **42**, 385.
- [16] M.P. Rigobello, L. Messori, G. Marcon, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 1634.
- [17] L. Cattaruzza, D. Fregona, M. Mongiat, *Int. J. Cancer*, 2011, **1**, 206.
- [18] C. Marzano, L. Ronconi, F. Chiara, *Int. J. Cancer*, 2011, **2**, 487.
- [19] V. Hellberg, I. Wallin, S. Eriksson, *J. Natl. Cancer I.*, 2009, **101**, 37.
- [20] S.D. Bernal, J.A. Speak, K. Boheim, *Mol. Cell. Biochem.*, 1990, **95**, 61.
- [21] K. Kawai, N. Kamatani, E. Georges, *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 13137.
- [22] M. Kartalou, J.M. Essigmann, *Mutat. Res.*, 2001, **478**, 23.
- [23] B. Morris, S. MacNeil, K. Stanley, T. Gray, R. Fraser, *J. Endocrinol.*, 1993, **139**, 339.
- [24] R. Anderson, *Diabetes Metab.*, 2000, **26**, 22.
- [25] J. Vincent, *J. Trace Elem. Med. Bio.*, 2014, **06**, 20.
- [26] S. Lewicki, R. Zdanowski, M. Krzyżowska, A. Lewicka, B. Dębski, *Ann. Agr. Env. Med.*, 2014, **21(2)**, 331.
- [27] J. Vincent, *Biol. Trace Elem. Res.*, 2004, **99**, 1.
- [28] J. Drzeżdżon, J. Malinowski, D. Zych, D. Jacewicz, *Wiad. Chem.*, 2019, **73 (11-12)**, 753.
- [29] P. Srivastava, A.K. Saxena, R.K. Kale, N.Z. Baquer, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1993, **3**, 283.
- [30] N. Venkatesan, A. Aviden, M. B. Davidson, *Diabetes*, 1991, **40**, 492.
- [31] S. Verma, M.C. Cam, J.H. Meneill, *J. Am. Coll. Nutr.*, 1998, **17**, 11.

- [32] J. Vincent, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 3787.
- [33] A. Levina, P. Lay, *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, **21**, 563.
- [34] E. Gniazdowska, P. Koźmiński, L. Fuks, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2013, **298**, 1171.
- [35] E. Gniazdowska, P. Koźmiński, K. Bańkowski, P. Ochman, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 5986.
- [36] E. Gniazdowska, P. Koźmiński, K. Bańkowski, W. Łuniewski, L. Królicki, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **87**, 493.
- [37] E. Alessio, G. Mestronia, A. Bergamo G. Sava, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, **4**, 1525.
- [38] I. Kostova, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 1085.
- [39] F. Lentz, A. Drescher, A. Lindauera, M. Henke, R.A. Hilger, Ch.G. Hartinger, M.E. Scheulen, Ch. Dittrich, B.K. Keppler, U. Jaehde, *Anti-Cancer Drug.*, 2009, **20**, 97.
- [40] T. Pieper, K. Borsky, B.K. Keppler, *Metallopharmaceuticals I*, 1999, 171.
- [41] C.G. Hartinger, M.A. Jakupc, S. Zorbas-Seifried, M. Groessler, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *Chem. Biodivers*, 2017, **5**, 2140.
- [42] E. Alessio, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 1549.
- [43] A. Gilewska, J. Masternak, K. Kazimierczuk, J. Trynda, J. Wietrzyk, B. Barszcz, *J. Mol. Struct.*, 2018, **1155**, 288.
- [44] J. Masternak, A. Gilewska, K. Kazimierczuk, O.V. Khavryuchenko, J. Trynda, J. Wietrzyk, B. Barszcz, *Polyhedron*, 2018, **154**, 263.
- [45] Y. Yang, L.G. Z. Tian, X. Liu, Y. Gong, H. Zheng, X. Ge, Z. Liu, *Chem. Asian J.*, 2018, **13**, 2923.
- [46] S.N.R. Donthireddy, P.M. Illam, A. Rit, *Inorg. Chem.*, 2020, **59**, 1835.
- [47] E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W. M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzets, *Inorg. Chem.*, 1998, **27**, 4099.
- [48] R. Yaseen, A. Alshwafy, A.A. Dahy, I. Warad, M. Mahfouz, *J. Coord. Chem.*, 2019, **72**, 2200.
- [49] J. Vajs, A. Pevec, M. Gazvoda, D. Urankar, E. Goreschnik, S. Polanc, J. Košmrlj, *Acta Chim. Slov.*, 2017, **64**, 763.
- [50] I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1670.
- [51] L. Messori, L. Marchetti, L. Massai, F. Scaletti, A. Guerri, I. Landini, S. Nobili, G. Perrone, E. Mini, P. Leoni, M. Pasquali, Ch. Gabbiani, *Inorg. Chem.*, 2013, **53**, 2396.
- [52] T. Onodera, I. Momose, M. Kawada, *Chem. Pharm. Bull.*, 2018, **67**, 186.
- [53] L. Messori, F. Abbate, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, E. Mini, T. Mazzei, S. Carotti, T. O'Connell, P. Zanello, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3541.
- [54] A.S. Abu-Surrah, M. Kettunem, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 1337.
- [55] J.H. Kim, E. Reeder, S. Parkin, S.G. Awuah, *Sci. Rep.*, 2019, **9**, 12335.
- [56] V. Fernández-Moreira, R.P. Herrera, M.C. Gimeno, *Pure Appl. Chem.*, 2019, **91**, 247.
- [57] R. Visbal, V. Fernández-Moreira, I. Marzo, A. Laguna, M.C. Gimeno, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 15026.
- [58] H. Goitia, A. Laguna, M.C. Gimeno, *Inorg. Chim. Acta*, 2018, **53**, 475.
- [59] A. Gutiérrez, I. Marzo, C. Cativiela, A. Laguna, M.C. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 11088.
- [60] E.B. Bauer, M.A. Bernd, M. Schütz, J. Oberkofler, A. Pöthig, R.M. Reich, *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 16651.
- [61] G. Gu, C. Chen, Q. Wang, Z. Gao, M. Xu, *J. Appl. Spectros.*, 2019, **86**, 618.
- [62] J. Korbecki, I. Baranowska-Bosiacka, I. Gutowska, D. Chlubek, *Postepy Biochem.*, 2016, **62**, 60.
- [63] K.G. Peters, M.G. Davis, B. W. Howard, M. Pokross, V. Rastogi, C. Diven, K.D. Greis, E. Eby-Wilkens, M. Maier, A. Evdokimov, S. Soper, F. Genbauffe, *J. Inorg. Biochem.*, 2003, **96**, 321.
- [64] J.C. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, *Coor. Chem. Rev.*, 2015, **301–302**, 24.
- [65] A.K. Srivastava, M.Z. Mehdi, *Diabet. Med.*, 2005, **22**, 2.

- [66] A. Majid, A. Adam, A. M. Naglah, M.A. Omar, M.S. Refat, *Int. J. Immun. Pharm.*, 2017, **30**, 272.
- [67] M. Abaszadeh, M. Seifi, S.Y. Ebrahimipour, B. Chem. Soc. Ethiopia, 2016, **30**, 253.
- [68] S.Y. Li, W.Q. Zhai, Z.W. Li, A. Li, Y.M. Jiang, W. Li, *Rus. J. Coord. Chem.*, 2018, **44**, 701.
- [69] X.Q. Cong, M.H. Piao, Y. Li, L. Xie, Y. Liu Bis, *Biol. Trace Elem. Res.*, 2016, **173**, 390.
- [70] T. Jakusch, T. Kiss, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **351**, 118.
- [71] S. Torabi, M. Mohammadi, M. Shirvani, *Trends Pharm.Sci.* 2018, **4**, 87.
- [72] X.F. Chen, T.R. Wang, Z. Ma, Y. Yu, L. Tang, L.Y. Jin, G.H. Sheng, H.L. Zhu. *Polyhedron*, 2017, **137**, 321.
- [73] J.B. Vincent, *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome*, 2018, **2**, 365.
- [74] E. Król, Z. Krejpcio, *Diabetologia Praktyczna*, 2008, **9**, 168.
- [75] T. Kośła, I. Lasocka, E.M. Skibniewska, M. Koźnierzak, M. Skibniewski, *Medycyna Weterynaryjna*, 2018, **74(9)**, 560.
- [76] R. Markham, J.D. Smith, *J. Biochem*, E.A. Peterson, *Arch. Biochem.*, 1959, **85**, 292.
- [77] N.V. Perkhulyn , B. M.Rovenko , T.V. Zvarych , O.V. Lushchak , J. M.Storey, K.B. Storey, V.I. Lushcha, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2015, **167**, 74.
- [78] N. Yasarawan, K. Thipyapong, S. Sirichai, V. Ruangpornvisut, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1031**,144.
- [79] O. Tsave , M.P. Yavropoulou, M. Kafantari , C. Gabriel, J.G. Yovos , A. Salifoglou, *J. Inorg. Biochem.*, 2016, **163**, 323.
- [80] S.M. El-Megharbel, *J. Microb. Biochem. Technol.*, 2015, **7**, 2.
- [81] H.J. Lunk, *Chem.Texts.*, 2015, **1**, 6.
- [82] H. Sun, P.J. Sadlerl, *Metallopharmaceuticals II*, 1999, 159.
- [83] L. Zhang, S.B. Mulrooney, A.F.K. Leung, Y. Zeng, B.B.C. Kol, R.P. Hausinger, H. Sun *Biometals*, 2005, **19**, 503.
- [84] P.J. Sadler, H. Sun, *J. Chem. Soc.*, 1995, **24**, 4287.
- [85] J.R. Lambert, P. Midollo, *Alimen. Pharmacol. Ther.*, 1997, **11**, 27.
- [86] P.C. Andrews, G.B. Deacon, C.M. Forsyth, P.C. Junk, I. Kumar, M. Maguir, *Angew. Chem.*, 2006, **45**, 5638.
- [87] A. Sigiel, H. Sigiel, Marcel Dekker Inc, 2004, 41.
- [88] K. Schwochau, *Angew. Chem.*, 1994, **33**, 2258.
- [89] D.M. Keogan, D.M. Griffith, *Molecules*, 2014, **19**, 15258.
- [90] Y. Yang, R. Ouyang, L. Xu, N. Guo, W. Li, K. Feng, L. Ouyang, Z. Yang, S. Zhou, Y. Miao, *J. Coord. Chem.*, 2015, **68**, 379.
- [91] S. Jurisson, D. Berning, W. Jia, O. Ma, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1137.
- [92] J.R. Thornback, M. Deblaton, G.F. Morgan, *US Patent* 1994, 5, 276, 147.
- [93] P. Martini, M. Pasquali, A. Boschi, L. Uccelli, M. Giganti, A. Duatti, *Molecules*, 2018, **23**,
- [94] D. Papagiannopoulou, *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, 2017, **60**, 502.
- [95] E.M. Hahn, A. Casini, E. Fritz, F.E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.*, 2014, **276**, 97.
- [96] N.C. Okoye, J.E. Baumeister, F.N. Khosroshahi, H.M. Hennkens, S.S. Jurisson, *Radiochim. Acta*, 2019, **107**, 9.
- [97] S. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 445.
- [98] P. Lecoq, M. Korzhik, *Ieee Trans. Nucl. Sci.*, 2002, **49**, 4.
- [99] S.D. MacPherson, K. Fung, B.E. Cook, L.C. Francesconiac, B.M. Zeglis, *Dalton Trans.*, 2019, **39**, 14547.
- [100] T.I. Kostelnik, C. Orvig, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 902.
- [101] T. Kniess, M. Laube, F. Wüst and J. Pietzsch, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 14435.

- [102] M. Brandt, J. Cardinale, M.L. Aulsebrook, G. Gasser, T.L. Mindt, *J. Nucl. Med.*, 2018, **59**, 1500.
- [103] Z. Keidar, E. Solomonov, R. Karry, A. Frenkel, O. Israel, M. Mekel, *Mol. Imag. Biol.*, 2017, **19**, 265.
- [104] Z.Q. Zhao, M. Liu, W. Fang, S. Liu, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 319.
- [105] M. Liu, Z.Q. Zhao, W. Fang, S. Liu, *Bioconj. Chem.*, 2017, **28**, 2998.
- [106] A. Mirzaei, A.R. Jalilian, G. Shabani, A. Fakhari, M. Akhlaghi, D. Beiki, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2016, **307**, 725.
- [107] K.D. Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 4540.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 lipca 2020 r.