

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Komplexy kovov v medicíne a farmácii – minulosť a súčasnosť I**Metal complexes in medicine and pharmacy – the past and the present I**

Ladislav Habala • Jindra Valentová

Došlo 21. novembra 2018 / Prijaté 20. decembra 2018

Súhrn

Kovy a ich zlúčeniny boli využívané v medicíne od úsvitu dejín a v súčasnosti predstavujú perspektívnu oblasť vývoja nových druhov liečiv. Všetky kovy (resp. ich zlúčeniny) vykazujú rôzne druhy biologickej aktivity. Koordinačné zlúčeniny majú v porovnaní s liečivami na báze organických molekúl množstvo unikátnych vlastností, súvisiacich s prítomnosťou centrálného atómu kovu a so špecifickými možnosťami usporiadania ligandov okolo tohoto centrálného atómu. Tento stručný prehľad má za cieľ poskytnúť základnú orientáciu v tejto problematike pre farmaceutov i chemikov, ako aj ostatných záujemcov o danú oblasť z radov odbornej verejnosti. Prvá časť prehľadu sa zaoberá historickým vývojom a aktuálnym využitím zlúčenín kovov v terapii infekčných ochorení, ako aj princípmi použitia komplexov kovov v diagnostike a ich súčasným významom, predovšetkým v moderných tomografických metódach.

KLúčové slová: bioanorganická chémia • metalofarmaká • komplexy kovov • diagnostika • chemoterapia

Summary

Metals and their compounds have been exploited in medicine since the dawn of history. All metals (or their substances) exert some kind of biological activity. Metal complexes exhibit a number of unique properties as compared to purely organic substances, stemming from the presence of the metal atom and the variable arrangement of ligands around this central atom. The goal of this brief survey is to provide basic overview of the area of metallopharmacy, aimed at specialists in pharmacy and chemistry as well as at the general educated public. The first part concentrates on some historical aspects of metallopharmacy and on current application of metals in the therapy of infectious diseases and in diagnostics.

Key words: bioinorganic chemistry • metallopharmaceuticals • metal complexes • diagnostics • chemotherapy

Úvod

Bioanorganická chémia je interdisciplinárny vedný odbor na rozhraní anorganickej chémie a biochémie¹⁻³. V súčasnosti je známych približne 26 prvkov, ktoré sú súčasťou živých organizmov a sú nevyhnutné pre ich existenciu. Okrem prvkov tvoriacich základné organické molekuly k nim patria aj anorganické prvky (kovy aj nekovy), z ktorých väčšina sa vyskytuje len v malom množstve, sú však nevyhnutné (esenciálne) pre fungovanie týchto organizmov. Mnohé z nich sú kovy a sú súčasťou biologických katalyzátorov – enzýmov, pričom majú zásadný význam pre ich katalytickú funkciu. Kovy však môžu byť pre organizmus aj toxické, najmä pri vyšších koncentráciách. Nedostatok, ale aj nadbytok týchto prvkov môže teda mať negatívny vplyv na organizmus^{4, 5}. V prípade nedostatku esenciálnych prvkov je teda nevyhnutné zabezpečiť ich prísun formou výživových doplnkov. Napr. nedostatočný prísun železa v potrave môže viesť až k príznakom anémie a je potrebné doplniť tento prvok podávaním železa formou jeho komplexných zlúčenín. Naopak, nadbytok železa môže viesť k jeho ukladaniu v tkanivách (napr. v pľúcach) a vzniku ochorenia (sideróza, resp. hemochromatóza).

Medicínska anorganická chémia sa zaoberá štúdiom zlúčenín esenciálnych a neesenciálnych prvkov s využitím v diagnostike a terapii chorôb⁶⁻⁸. Pokiaľ v začiatkoch farmácie jednoznačne dominovali liečivá na báze anorganických zlúčenín, neskôr dochádza k ich nahrádzaniu organickými molekulami. V súčasnosti je však možné pozorovať obnovený záujem o terapiu komplexmi kovov (metalofarmaká), vzhľadom k ich unikátnym chemickým a farmakologickým vlastnostiam, odlišným od čisto organických zlúčenín. Metalofarmaká pritom nachádzajú uplatnenie ako v terapii najrozličnejších ochorení (najmä v chemoterapii), ako aj v moderných diagnostických technikách.

Kovy a ich zlúčeniny boli medzi prvými látkami aplikovanými ako liečivá. Antimikróbna aktivita striebra či medi našla využitie už v staroveku (*vide infra*)⁹. Žele-

Ing. Ladislav Habala, PhD. (✉) • J. Valentová
Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK
Odbojárrov 10, 832 32 Bratislava, Slovak Republic
e-mail: habala@fpharm.uniba.sk

zo vo forme oxidu železitého (či už ako minerál hematit alebo ako hrdza) bolo známe pre svoju adstringentnú aktivitu. Grécky lekár Hippokratés aplikoval soli železa na zastavenie krvácania. V roku 1681 identifikoval anglický lekár Thomas Sydenham nedostatok železa ako príčinu „chlorózy“ (anémie spôsobenej nedostatčným prísunom tohto kovu) a ako terapiu navrhol použitie železných pilín rozpustených vo víne¹⁰. V 19. storočí bol v liečbe anémie zavedený síran železnatý (francúzsky lekár Pierre Blaud) a neskôr aj iné soli dvojmocného železa. Použitie kovového zlata v terapii siaha až do staroveku, hoci po dlhú dobu bolo ovplyvnené magickými predstavami. Od 14. storočia sa presadzuje „pitné zlato“ (*aurum potable*), vodný roztok chloridu zlatitého, ako liečivo proti horúčke, epilepsii, depresii, palpitáciám a mnohým ďalším stavom¹¹. Na prelome 19. a 20. storočia zaznamenalo použitie zlata krátky rozkvet v terapii tuberkulózy, po tom ako bol Robertom Kochom objavený tuberkulostatický účinok kyanidových komplexov zlata *in vitro*¹². Napriek neuspokojivým *in vivo* testom sa antituberkulóza terapia zlúčeninami zlata (napr. zlatý komplex kyseliny 4-amino-2-sulfanylbenzénkarboxylovej, Krysolgan) udržala až do 30. rokov 20. storočia. V modernej medicíne sa komplexy zlata presadili najmä v liečbe zápalových ochorení, akým je napr. reumatoidná artritída.

V súčasnosti sú kovy vzhľadom k ich pestrému spektru biologickej aktivity predmetom širokého vedeckého záujmu napriek tomu, že zatiaľ len málo zlúčenín našlo cestu do klinickej praxe. Potenciálne možnosti nasadenia zlúčenín kovov (metalofarmák) vo farmácii sú rôznorodé, patria k nim také odlišné oblasti ako terapia rakoviny, mikrobiálnych či vírusových infekčných chorôb, diabetes a rôznych zápalových ochorení. K týmto liečivám sa radí aj cisplatina (*cis*-diammin-dichloridoplatnatý komplex), v súčasnosti jedno z najúspešnejších metalofarmák, patriace k „zlatému štandardu“ v oblasti terapie rakoviny. Vzhľadom k tomu, že zlúčeniny všetkých kovov vykazujú v tej či onej miere rozličné druhy biologickej aktivity, sa tento prehľad obmedzuje na typické príklady pre jednotlivé typy biologickej aktivity, ako aj metalofarmaká etablované v klinickej praxi. Popri stručnom náčrte historického vývoja bioanorganickej chémie (oblasti metalofarmácie) sa zameriava na súčasný stav využitia komplexov kovov v medicíne a farmácii, ako aj na aktuálne smery ďalšieho výskumu. Pre detailnejšie informácie odkazujeme čitateľa na podrobné štúdie, pričom sme uprednostnili prehľadnú literatúru so širším záberom oproti úzko špecializovaným štúdiám.

Komplexy kovov v terapii infekčných ochorení

Zlúčeniny viacerých kovov (ako sú meď a striebro) či polokovov (napr. arzén, antimón) sú už v nízkych koncentráciách mimoriadne aktívne voči baktériám a iným mikróbov (biocídna aktivita)¹³. Hoci boli tieto ich vlastnosti známe už v staroveku, ich uplatnenie v terapii bolo sporadické a čisto empirické, bez znalosti podstaty

ochorenia a princípov ich liečby. Prvé moderné antimikróbne chemoterapeutiká boli pripravené až na začiatku 20. storočia po identifikácii mikróbov ako pôvodcov infekčných chorôb. Mnohé z týchto aplikácií majú dnes už iba historický význam, avšak v poslednom období dochádza k renesancii záujmu o antimikróbnu chemoterapiu komplexnými zlúčeninami kovov. Takéto zlúčeniny majú viaceré výhody oproti etablovaným, čisto organickým liečivám. Ich aktivita je často zachovaná aj v prípade multirezistentných baktérií, keďže sú schopné rozrušiť bakteriálne biofilmy, spájané so vznikom rezistencie u baktérií. Mechanizmus biologického účinku iónov kovov je komplexný, zahrňujúci tvorbu radikálov (reaktívnych foriem kyslíka), inhibíciu bunkových enzýmov väzbou na špecifické aminokyselínové zvyšky, narušenie normálnej funkcie bunkovej membrány v súvislosti so zvýšenou peroxidáciou lipidov a pod.¹⁴

Ortuť

Ortuť a jej zlúčeniny boli známe už v staroveku, predovšetkým vo forme sulfidu ortuťnatého (minerál cinnabarit) z najväčšieho náleziska v Almadéne v dnešnom Španielsku⁹. Zároveň boli už v tomto období rozpoznateľné ich toxické účinky na živé organizmy, preto sa snahy o ich využitie v medicíne spočiatku nestretli s výraznou odozvou (grécky lekár Galén, po mnoho storočí autoritívny zdroj lekárskej znalosti, odrádza od použitia ortuti vo farmácii vzhľadom k jej nežiaducim účinkom)¹⁵. V prostredí arabského stredoveku boli známe prípravky obsahujúce ortuť ako emulziu v živočíšnych tukoch, s použitím ako liečivé masti pri kožných prípadne očných infekciách (známe napr. zo spisov jedného z klasikov stredovekej medicíny, perzského lekára Avicennu). K rozsiahlejšiemu nástupu ortuti v terapii dochádza až na prahu novoveku, v súvislosti s epidémiou syfilisu, sexuálne prenosnej choroby spôsobenej baktériou *Treponema pallidum*. Jedným z hlavných priekopníkov tejto terapie bol švajčiarsky lekár a alchymista Paracelsus. Za týmto účelom bola ortuť najčastejšie aplikovaná externe v podobe mastí (emulzia elementárnej ortuti), neskôr aj interne ako zriedený roztok chloridu ortuťnatého. Napriek tomu, že vzhľadom k svojej značnej toxicite bolo využitie ortute v terapii od počiatku kontroverzné, udržalo sa až do modernej doby. Obzvlášť 19. storočie zaznamenalo mimoriadny nárast popularity rôznych prípravkov na báze ortute, v mnohých prípadoch aplikovanej ako *panacea* (všieliek) pri najrôznejších druhoch ochorení. Ešte v roku 1959 uvádza britská farmakopea (*British Pharmaceutical Codex*) masť s obsahom 30 % kovovej ortute. Podobne až do polovice 20. storočia sa udržalo použitie chloridu ortuťnatého (kalamelu), okrem iného v práškoch používaných pri prerezávaní prvých zubov u detí. Farmaceutické prípravky s obsahom ortute sa používali i pri zápale očných spojiviek, napríklad vo forme mastí s obsahom 12,5 % HgO, prípadne ako očné kvapky – zriedený vodný roztok kyanidu-oxidu ortuťnatého (oxokyanidu ortuťnatého). Koncom 19. storočia boli do farmaceutickej praxe uvedené liečivá na báze organokovových zlúčenín ortute.

V dôsledku nástupu účinnejších a menej toxických antibiotík však dochádza v nasledujúcom období k jej postupnému vylúčeniu z terapeuticko-praxe. Prvotnou oblasťou aplikácie týchto zlúčenín bola antimikrobiálna terapia, avšak v roku 1919 bola u jedného z týchto liečiv, merbafénu, zistená výrazná diuretická aktivita (typická aktivita pre mnohé ortutnaté zlúčeniny). Na základe týchto zistení prebiehal rozsiahly výskum aplikácie týchto látok v medicíne, predovšetkým v terapii edému a kongestívneho srdcového zlyhania. Väčšie rozšírenie zaznamenal najmä mersalyl (obr. 1). Tieto zlúčeniny sa udržali v praxi až do nástupu nových účinných diuretík na báze tiazidov.

Arzén

Za počiatok dejín modernej chemoterapie sa všeobecne považuje uvedenie zlúčenín arzenu do klinickej praxe na prelome 19. a 20. storočia¹⁶. Arzén bol známy vo forme svojich zlúčenín (oxidu a sulfidu) od staroveku a po stáročia používaný ako jed, vzhľadom k svojej vysokej toxicite. Sulfidy arzenu – realgar (As_4S_4) a auripigment (As_2S_3), vyskytujúce sa v prírode ako minerály, doporučuje už grécky lekár Galén pri liečbe lepry a rôznych kožných ochorení¹⁷. Prípravky s obsahom arzenu boli a čiastočne aj stále sú súčasťou tradičnej čínskej medicíny.

V Európe sa použitie arzenu v terapii rôznych ochorení presadilo koncom stredoveku. Veľké rozšírenie zaznamenal od konca 18. storočia tzv. Fowlerov roztok, vodný roztok arzenitanu draselného pripravený zahrievaním As_2O_3 s roztokom $KHCO_3$, pomenovaný podľa svojho vynálezcu, anglického lekára Thomasa Fowlera. Tento roztok bol v nasledujúcom období používaný pre celý rad indikácií, napr. v liečbe malárie, syfilisu, migrény, žalúdočných vredov a pod. Známy škótsky cestovateľ David Livingstone zverejnil v roku 1858 správu, v ktorej odporúča Fowlerov roztok proti spavej chorobe (africkej trypanozomiáze) spôsobovanej prvokmi *Trypanosoma brucei*. Fowlerov roztok a podobné prípravky zostali

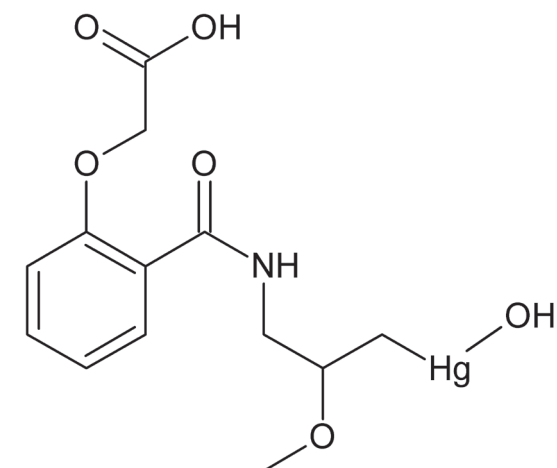
v používaní až do polovice 20. storočia, kedy boli nahradené modernými antibiotikami.

Najväčšie úspechy liečiv na báze arzenu sú spojené s menom nemeckého lekára Paula Ehrlicha, zakladateľa modernej chemoterapie, ktorý sa ako jeden z prvých zaoberal exaktným štúdiom vzťahu medzi chemickou štruktúrou zlúčenín a ich biologickou aktivitou. V rámci výskumu biologického účinku chemických zlúčenín voči patogénnym organizmom testoval stovky vzoriek, medzi nimi aj liečivo atoxyl, sodnú soľ kyseliny 4-aminofenylarzeničnej. Spolu s nemeckým bakteriológom Robertom Kochom potvrdil účinnosť tejto látky voči trypanozómam a neskôr aj proti baktérii *Treponema pallidum* (pôvodcovi syfilisu).

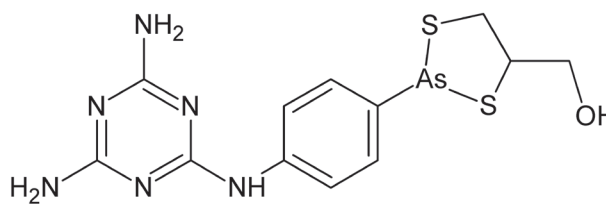
Následne bolo skúmané množstvo derivátov atoxylu, v snahe pripraviť liečivá s vyššou účinnosťou a najmä nižšou toxicitou (ktorá je u zlúčenín arzenu všeobecne značná). Najúspešnejším spomedzi nich sa ukázal byť derivát označovaný Ehrlichom ako zlúčenina č. 606, neskôr známy pod obchodným názvom Salvarsan¹⁸. Z chemického hľadiska sa jedná o zmes troj- a päťčlenných kruhov tvorených arzénom a organickými substituentmi^{19, 20}. Objav salvarsanu (arzfenamínu) bol rozhodujúcim krokom pri vzniku chemoterapie ako vedy a zároveň znamenal prielom v terapii syfilisu. Napriek tomu, že v súčasnosti sa pri tejto indikácii zlúčeniny arzenu už nepoužívajú, udržali sa v niektorých afrických krajinách ako liečivá v terapii pokročilého štádia spavej choroby (predovšetkým melarsoprol) (obr. 2). Mechanizmus účinku arzenu zahŕňa inhibíciu a inaktiváciu viacerých bunkových enzýmov väzbou na ich sulfanylové skupiny (SH), predovšetkým enzýmu pyruvátkináza, v bunkách prvokov zapojeného do produkcie ATP. Terapia melarsoprolom, podobne ako aj inými liečivami na báze arzenu, je komplikovaná silnými nežiadúcimi účinkami, najmä výraznou neurotoxicitou (poškodenie mozgu a zrakového nervu). V posledných desaťročiach dochádza k renesancii terapie arzénom v liečbe určitých druhov rakoviny, predovšetkým akútnej promyelocytickej leukémie²¹.

Striebro

Už v staroveku bolo známe, že voda a iné nápoje uchovávané v strieborných nádobách si dlhšie udržia svoju čerstvosť. Rôzne prípravky obsahujúce striebro boli v antickom Grécku a Ríme využívané na urýchlenie hojenia rán. V neskorších dobách sa rozšírilo využitie striebra pri terapii rôznych ochorení, napr. vo forme nádob, fólií, roz-



Obr. 1. Štruktúrny vzorec liečiva mersalylu



Obr. 2. Štruktúrny vzorec melarsoprolu

tokov a suspenzií (dusičnan, oxid, chlorid strieborný)^{9,22}. V prvej polovici 20. storočia získalo popularitu striebro vo forme koloidného roztoku („koloidné striebro“), až do zavedenia antibiotík zrejme jedna z najrozšírejších foriem antimikróbnej terapie²³.

Koncom 19. storočia sa v lekárstve začal presadzovať dusičnan strieborný ako prostriedok na dezinfekciu rán a popálenín. Veľmi úspešnou sa ukázala byť tiež aplikácia tejto zlúčeniny vo forme 1% vodného roztoku ako očných kvapiek pre novorodencov (prevencia ochorenia *ophthalmia neonatarum*)²².

Na takmer univerzálnej účinnosti striebra voči najrôznejším druhom baktérií je založené i použitie striebra v modernej farmácii. Zlúčeniny striebra sú súčasťou chirurgických obväzov^{24, 25} a textílií určených na liečbu akútnej dermatitídy²⁶. Úprava povrchu katétrov a chirurgických nástrojov vrstvou striebra pôsobí preventívne voči mikrobiálnej kontaminácii. Dinukleárny komplex striebra so sulfadiazínom, sulfónamidovým antibiotikom, je účinné antiseptikum, aplikované napr. vo forme krému proti rôznym kožným infekciám spôsobeným baktériami alebo hubami. Pri aplikácii dochádza – podobne ako aj v prípade elementárneho či koloidného striebra – k postupnému uvoľňovaniu kationov striebra do okolitého prostredia. Antiseptická aktivita strieborných iónov je navyše umocnená antibiotickým účinkom sulfónamidového ligandu. Strieborné ióny interagujú s povrchom bunky mikroorganizmu (s bunkovou stenou/membránou), pričom dochádza k väzbe na záporne nabitú skupinu makromolekúl, predovšetkým na sulfanylové skupiny enzýmov. Inhibícia či denaturácia enzýmov zodpovedných za udržiavanie integrity bunkovej steny, ako aj za transportné procesy medzi bunkou a okolím, môže viesť k narušeniu štruktúrnej integrity bunky alebo jej funkcií. Ďalší možný mechanizmus účinku zahŕňa internalizáciu iónov striebra naviazaných na povrchové štruktúry bunky (napr. pomocou pinocytózy) a následnú interakciu s vnútrobunkovými komponentmi, čo má za následok narušenie normálneho bunkového metabolizmu – inhibíciu enzýmov bunkovej respirácie, tvorbu reaktívnych foriem kyslíka, väzbu na molekuly DNA/RNA a inhibíciu ich replikácie²⁷.

Zásadným problémom pri terapii zlúčeninami striebra je vznik *argýrie*, najmä pri dlhodobej internej aplikácii. Jedná sa o ukladanie striebra v rôznych tkanivách organizmu, predovšetkým v pokožke a očnej rohovke. Patologické zmeny spojené s takouto depozíciou sú síce minimálne, avšak pokročilé štádium argýrie sa vyznačuje nepríjemnými kozmetickými následkami, keďže pri ukladaní striebra v pokožke dochádza k zmene jej sfarbenia (modrasto-sivá farba).

V súčasnosti je badateľný stály nárast záujmu o antimikróbne vlastnosti striebra a jeho zlúčenín, najmä v súvislosti s hľadaním alternatív k tradičným antibiotikám, čoraz častejšie trpiacim stratou účinnosti v dôsledku vývinu rezistencie u cieľových mikroorganizmov. Pozitívnu vlastnosťou striebra je jeho relatívne nízka toxicita. V poslednej dobe tiež dochádza k renesancii záujmu o použitie strieborných nanočastíc v najrôznejších oblas-

tiach medicíny²⁷. Zlúčeniny striebra, ako aj nanočastice, nachádzajú využitie v mnohých komerčných aplikáciách, pri ktorých je dôležité antiseptické prostredie, ako napr. obaly na potraviny, zariadenia na čistenie vzduchu či vody, antibakteriálne textílie a pod.²⁸ Zaujímavú aplikáciu predstavuje diammin-fluoridokomplex striebra v prevencii paradentózy a terapii zubnej hypersenzitivity²⁹.

Meď

Meď, podobne ako striebro, vykazuje výrazný nešpecifický biocídny účinok, hoci slabší, než v prípade striebra³⁰. Tieto jej vlastnosti (antibakteriálna, antifungálna aj antivirálna aktivita) sa prejavujú nielen v ionizovanom stave, ale aj v elementárnej forme (vrátane nanočastíc), čo otvára perspektívy pre jej použitie pri antiseptickej povrchovej úprave rôznych materiálov. Antibakteriálny účinok medi a jej zlúčenín bol využívaný už od staroveku³¹, napr. je zdokumentované použitie medi v starovekom Egypte na čistenie pitnej vody a ošetrovanie rán (2200–2600 pred n. l.)³². V súčasnosti sa meď využíva spolu so striebrom v systémoch na dezinfekciu vody, obzvlášť voči rezistentným patogénom (napr. *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* či *Legionella*). Predmetom záujmu sú aj výrazné fungicídne vlastnosti meďnatých zlúčenín³³.

Bizmut

Počínajúc 18. storočím sa v tradičnej liečbe rôznych gastrointestinálnych ochorení presadzujú zlúčeniny trojmocného bizmutu³⁴. Najstarším liečivom tohoto typu bol bázičný dusičnan bizmutitý (*magisterium bismuthi*), v skutočnosti viacjadrový komplex bizmutu s komplikovanou štruktúrou, používaný v minulosti napr. na dezinfekciu tráviaceho traktu. Využitie našlo i viacero zlúčenín bizmutu s organickými ligandmi, okrem iného v terapii ochorení ako diarea, konstipácia, dyspepsia, žalúdočný vred, zápal sliznice žalúdka (gastritída) a v modernej medicíne najmä pri liečení infekcie baktériou *Helicobacter pylori*. Patria medzi ne zásadité soli, ako napr. vian, citran či salicylan bizmutitý. Zo štruktúrneho hľadiska sa jedná o koordinačné zlúčeniny bizmutu v oxidačnom stupni tri, pričom ich štruktúra je silne závislá od pH prostredia³⁵.

Terapeutický efekt zlúčenín bizmutu je spájaný predovšetkým s ich antibakteriálnou aktivitou, najmä voči baktérii *Helicobacter pylori*, považovanou za príčinu viacerých závažných ochorení tráviaceho traktu, ako sú peptický vred či karcinóm žalúdka³⁶. Mechanizmus účinku týchto látok nie je úplne jasný, avšak predpokladá sa ochranný účinok na povrch epitelu žalúdka, vplyv oxidačného stresu vyvolávaného zlúčeninami bizmutu na rast baktérií, ako aj inhibícia enzýmu ureáza, nevyhnutného pre kolonizáciu tráviaceho traktu týmito baktériami³⁷. Ich výhodou je i relatívne nízka toxicita.

Antimón

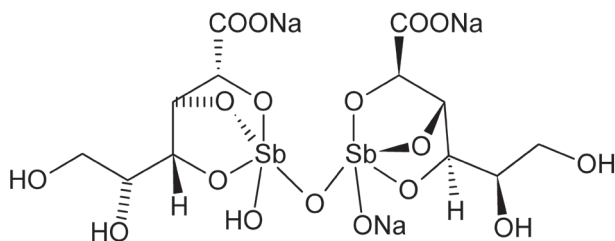
Zlúčeniny antimónu, relatívne vzácneho prvku, boli známe už v staroveku a využívané aj v medicíne, napr. proti horúčke alebo pri liečbe rôznych kožných ochore-

ni. V 17. a 18. storočí získali popularitu nádoby na víno z antimónu, pričom účinkom vína na antimón dochádzalo k tvorbe komplexu antimónu s kyselinou vínnou ako silného emetika⁹). Tento komplex bol tiež ako prvá zo zlúčenín antimónu počiatkom 20. storočia zavedený do terapie infekčných ochorení spôsobených prvokmi *Leishmania* a *Trypanosoma* – leishmaniózy, spavej choroby (africkej trypanozomiázy) a Chagasovej choroby (americkej trypanozomiázy). V liečbe leishmaniózy sú zlúčeniny antimónu dodnes v prvej línii terapie. V súčasnosti sa jedná o komplexy antimoničné, vykazujúce nižšiu toxicitu než zodpovedajúce zlúčeniny antimónu v oxidačnom stupni +3. Dve najrozšírenejšie liečivá tohoto typu sú stibogluconát sodný (obr. 3) a meglumin antimonát³⁸). Mechanizmus účinku zlúčenín antimónu nie je zatiaľ dostatočne preskúmaný, avšak významnú úlohu v ňom hrá inhibícia trypanotiónreduktázy, enzýmu prvokov zodpovedného za potlačenie imunitnej reakcie buniek hostiteľského organizmu³⁹).

Ruténium

K perspektívnym liečivám v boji s protozoálnymi infekciami patria popri zlúčeninách antimónu a bizmutu aj komplexy ruténia⁴⁰). Ruténium vykazuje istú chemickú podobnosť so železom a dokáže železo nahradiť napr. pri väzbe s transportným proteínom transferínom, čo vedie k zvýšenej resorpcii ruténia bunkami. Bunky parazitných prvokov (podobne ako mnohé rakovinové bunky) vykazujú zvýšený príjem železa, čo predstavuje možnosť vnútrobunkovej akumulácie nielen ruténia, ale aj bioaktívnych ligandov naviazaných na tento kov (ruténium ako nosič). Koordinácia liečiv s antiprotozoálnou aktivitou k centrálnemu atómu ruténia umožňuje využitie synergického efektu (bioaktivita výsledného komplexu je vyššia než suma aktivít jednotlivých zložiek – ligandov a centrálného atómu), vzhľadom k tomu, že u organického ligandu a iónov ruténia môžeme predpokladať rozličný mechanizmus účinku⁴¹). Pravdepodobný mechanizmus účinku ruténia spočíva predovšetkým vo väzbe na DNA, avšak boli pozorované aj interakcie s enzýmami, ako sú acetylcholinesteráza a proteínkinázy, ktorých inhibícia má vplyv na signálne kaskády v bunke⁴²).

Zlúčeniny ruténia vykazujú aktivitu voči viacerým tropickým chorobám spôsobeným prvokmi – rôznym typom leishmaniázy a trypanozomiázy, ako aj proti ma-



Obr. 3. Štruktúra stibogluconátu sodného

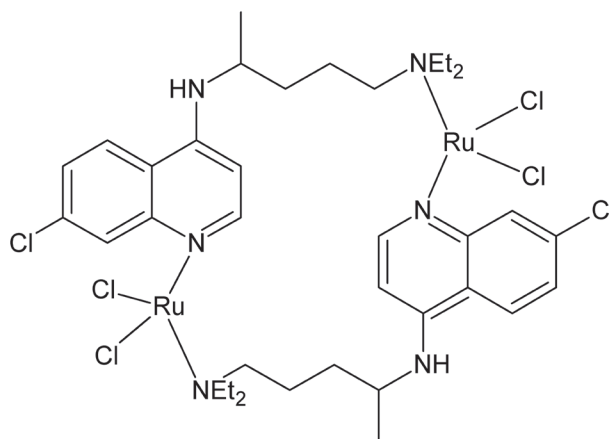
lárii (*Plasmodium*). Napríklad koordinácia chlorochínu, etablovaného liečiva proti malárii, k atómu ruténia (obr. 4) vedie k až 5-násobnému nárastu aktivity *in vivo* v porovnaní s voľným ligandom⁴³).

Okrem zvýšenej resorpcie využitím bunkových transportných mechanizmov železa spôsobuje koordinácia k centrálnemu atómu ruténia aj modifikáciu elektrónovej hustoty v molekule chlorochínu, čo má za následok zmeny lipofilnosti a bázicity molekuly, a tým pádom aj odlišnú odozvu rezistenčných mechanizmov patogénnych mikróbov.

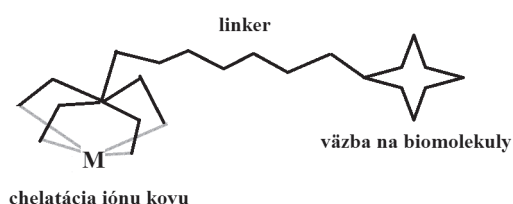
V nasledujúcom období bol pripravený celý rad rôznych komplexov ruténia s antimikróbnou aktivitou. Zo štruktúrneho hľadiska sa jedná v zásade o typy komplexov analogické zlúčeninám ruténia s aktivitou voči rakovinovým bunkám (napr. podobne ako bunky prvokov vykazujú mnohé typy rakoviny zvýšený príjem železa do buniek). Výrazná antiprotozoálna aktivita bola pozorovaná tiež u komplexov substituovaného chlorochínu so železom (tzv. ferrochín)⁴⁴).

Komplexné zlúčeniny kovov v diagnostike

Využitie komplexov kovov v diagnostike sa zakladá na ich schopnosti koncentrovať sa v určitých orgánoch, tkanivách či typoch buniek. Táto ich afinita je podmienená špecifickými interakciami s biomolekulami a zapojením do rôznych biochemických dejov v organizme, čo umožňuje získavať informácie o fyziologických i patofyziologických procesoch v organizme⁴⁵). Úloha samotného centrálného atómu kovu sa často (hoci nie vždy) obmedzuje na funkciu indikátora, ktorý pomocou vhodnej fyzikálnej metódy umožňuje lokalizovať daný atóm v priestore, a určiť tým pádom oblasti zvýšenej akumulácie diagnostického komplexu v organizme. Pritom afinita k určitému druhu tkaniva (buniek, receptorov, biochemického procesu) súvisí s typom ligandov, ako aj s celkovou štruktúrou komplexu. Pri prvých diagnostikách na báze komplexov kovov boli tieto dve funkcie – bioafinita a koordinačná väzba iónu kovu ako indikátora – vzájomne úzko spojené, kým pri modernom cieleňom dizajne sú často priestorovo



Obr. 4. Komplex ruténia s chlorochínom



Obr. 5. Schématické znázornenie cieľeného dizajnu diagnostických komplexov (targeting)

oddelené: časť komplexu, ktorej funkciou je zabezpečovať čo najpevnejšiu väzbu s centrálnym atómom kovu (tvorba chelátu), je spojená spojovacím článkom (*linker*) s časťou ligandu vykazujúcou bioafinitu (obr. 5). Vysoká stabilita komplexu (termodynamická, kinetická) je pri metalodiagnostikách kľúčová, keďže mnohé ióny kovov sú vo svojej voľnej (hydratovanej) forme toxické⁴⁶.

Druh indikátora (centrálneho atómu kovu) je daný predovšetkým požadovaným typom fyzikálnej interakcie a spôsobom jej indikácie. Jedná sa najčastejšie o meranie rádioaktivity (SPECT, PET) alebo absorpcie rádiových žiarení jadrami atómov (MRI) pomocou rôznych typov počítačovej tomografie, poskytujúcich trojrozmerný obraz distribúcie daného indikátora v živom organizme. V tomto zmysle sa jedná o tzv. kontrastné látky (*contrast agents* – CA) umožňujúce indikáciu danej látky pomocou vhodnej detekčnej metódy, resp. zvýšenie kontrastu (priestorového rozlíšenia) tejto metódy⁴⁵.

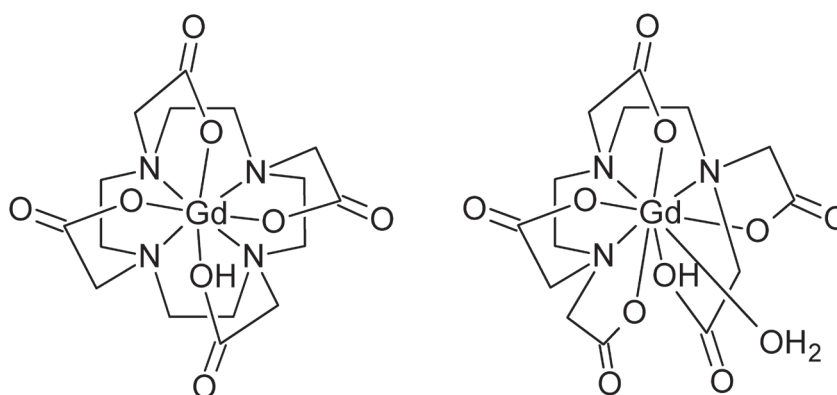
Rádiofarmaká

Prvou a najjednoduchšou formou využitia takejto kontrastnej látky je aplikácia málo rozpustného síranu bárnatého v röntgenografii, predovšetkým pre zobrazovanie gastrointestinálneho traktu. Pokročilejšie techniky nukleárnej medicíny (rádiofarmácie) sú založené na detekcii rádioaktívneho žiarenia (γ -žiarenie), emitovaného centrálnym atómom kovu (rádiofarmaká)^{47, 48}. Spočiatku umožňovali len vytvorenie dvojrozmerného obrazu (scintigrafia), až zavedenie výkonných počítačových systémov umožnilo rekonštruovať zo série meraní priestorový obraz⁴⁹.

Klasickým, avšak i dnes najviac rozšíreným variantom je technika SPECT – jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie⁵⁰. Ako centrálny atóm je v tomto prípade použitý vhodný rádionuklid, emitujúci γ -žiarenie určitej energie, pričom tento musí spĺňať viacero požiadaviek. Energia emitovaného žiarenia je určená použitou technikou detekcie v tomografickom prístroji. Počas premeny by mal byť dostatočne vysoký, aby mohlo dochádzať k účinnému ustanoveniu rovnováhy (akumulácii rádiofarmaka v cieľovom orgáne či tkanive), nie však príliš vysoký, aby sa zabránilo nadmernej radiačnej záťaži pacienta. Množstvo rádionuklidov je vhodných na tento účel (napr. ¹¹¹In, ⁶⁷Ga), avšak najrozšírenejším rádionuklidom pre oblasť SPECT je už po desaťročia izotop

technécia ^{99m}Tc. Tento rádionuklid kombinuje viacero priaznivých vlastností – primerane krátky polčas premeny (6 h), vhodnú energiu emitovaného γ -žiarenia (141 keV), vysokú špecifickú aktivitu, ako aj výhodné koordinačno-chemické vlastnosti^{51, 52}. Pri rádioaktívnej premeny vzniká ⁹⁹Tc ako máloaktívny β^- -žiarič. Jedným z rozhodujúcich faktorov všeobecného rozšírenia tohoto rádionuklidu v nukleárnej medicíne je i jeho dostupnosť. ^{99m}Tc sa získava pomocou generátorového systému ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, ktorý umožňuje kontinuálny odber technécia vznikajúceho rádioaktívnou premenou ⁹⁹Mo. Samotný nuklid ⁹⁹Mo je dostupný ožarovaním ²³⁵U neutrónmi v jadrovom reaktore. Molybdén je v generátorovom systéme adsorbovaný ako MoO₄²⁻ na chromatografickej kolóne naplnenej oxidom hliníovým. Cez túto kolónu počas odberu ^{99m}Tc prechádza fyziologický roztok NaCl a selektívne vymýva vznikajúci rádionuklid vo forme technécianu (^{99m}TcO₄⁻). Takto pripravený roztok technécianu je možné použiť priamo pre niektoré aplikácie (napr. zobrazovanie štítnej žľazy a mozgu), avšak vo väčšine prípadov je potrebná jeho komplexácia vhodnými ligandmi. Za týmto účelom je technécium najprv redukované redukčným činidlom (napr. SnCl₂) za vzniku niektorého z jeho nižších oxidačných stupňov a následne komplexované. Výber ligandov súvisí s konkrétnym typom aplikácie a požadovanou bioafinitou. V súčasnosti sú možnosti aplikácie komplexov ^{99m}Tc v klinickej diagnostike i vo výskume početné a využívajú sa pri zobrazovaní množstva rôznych orgánov a ich funkcií. Ako príklady možno uviesť (obr. 6) ^{99m}Tc-HMPAO pre zobrazenie lokálnej perfúzie mozgu, ^{99m}Tc-tetrofosmin pre diagnostiku perfúzie myokardu, ^{99m}Tc-MAG3 pre zobrazenie obličiek, prípadne značenie celých červených krviniek pre zobrazovanie krvného obehu. Najnovšie bifunkčné komplexy technécia umožňujú cieľnú väzbu na rôzne receptory, ako príklad uveďme ^{99m}Tc-TRODAT pre zobrazenie dopamínového transportéra.

Napriek tomu, že vzhľadom k svojej dostupnej cene aj relatívnej jednoduchosti aplikácie v súčasnosti stále dominuje technika SPECT, využívajúca rádiofarmaká (γ -žiariče) na báze koordinačných zlúčenín technécia, postupne sa v diagnostike čoraz viac presadzuje metóda pozitronovej emisnej tomografie (PET)⁵³. Táto diagnostická metóda využíva rádionuklidy, ktoré podliehajú β^+ -premeny. Vznikajúce pozitrony reagujú s elektrónmi z okolitého tkaniva, pričom dochádza k vzniku dvoch fotónov (kvánt γ -žiarenia) pohybujúcich sa opačným smerom. Na základe takejto priestorovej orientácie vznikajúceho žiarenia je potom možné pomocou systému detektorov a počítačového spracovania údajov získať trojrozmerný obraz distribúcie daného rádionuklidu v tele. Podobne ako pri technike SPECT je základnou požiadavkou na použitý rádionuklid optimálna hodnota polčasu premeny – dostatočne dlhá pre izoláciu rádionuklidu, prípravu rádioaktívne značenej zlúčeniny a jej aplikáciu *in vivo*, zároveň však dostatočne krátka, aby sa znížila radiačná záťaž organizmu. Medzi pozitronovými žiaričmi vhodnými pre PET sú i viaceré kovové prvky, napríklad ⁶⁷Ga, ⁸²Rb, ⁶⁴Cu a ⁸⁹Zr. K novším príkladom



Obr. 8. Štruktúra diagnostických komplexov gália (zľava do prava): Gd-DOTA, Gd-DTPA

plexoch je spravidla 9, pričom ligand je oktaedentátny, čo ponecháva jedno koordinačné miesto k dispozícii pre naviazanie molekuly vody.

Oblasť vývoja nových CA pre MRI je v súčasnosti predmetom intenzívneho výskumu^{59, 46)}. Pokroky v prístrojovej technike tomografie spolu s novými CA umožňujú dosahovať čoraz vyšší kontrast v kombinácii s podstatne nižšími nežiadúcimi účinkami pre pacienta v porovnaní s metódami používajúcimi rádioaktívne žiarenie. Podobne ako v prípade rádiofarmák je možné väzbou na ligandy so špecifickou bioafinitou dosiahnuť zobrazenie fyziologických či patologických procesov v organizme^{60, 61)}. V rámci vývoja nových CA prevláda snaha o prípravu CA so zníženými relaxačnými časmi, čo možno docieľiť viacerými spôsobmi. Okrem variácií v zložení ligandov je tiež možné zvýšiť počet molekúl vody (akva ligandov) priamo viazaných koordinačnou väzbou na centrálny atóm kovu, čo má za následok zvýšenú rýchlosť výmeny vody medzi vnútornou a vonkajšou koordinačnou sférou komplexu, efektívnejšiu spinovú interakciu s okolitým prostredím, a tým pádom aj zvýšenie kontrastu⁶²⁾. Priaznivý vplyv má aj zväčšenie rozmerov molekuly (komplexu), buď použitím objemných ligandov alebo makromolekúl viazaných na atóm kovu. Iným prístupom môže byť použitie nanočastíc (feromagnetické/superparamagnetické nanočastice), napr. nanočastíc na báze oxidov železa s povrchovo viazanými makromolekulovými látkami, ako sú polyetylén glykol, dextrans či albumín.

CA na báze lantanoidov sú všeobecne považované v klinickej praxi za bezpečné, napriek tomu dochádza v určitých prípadoch k vzniku nežiadúcich vedľajších účinkov. Tieto sú spravidla spojené s disociáciou komplexu CA *in vivo* na ligand a voľné kationy lantanoidu, ktoré sa pri dlhšom biologickom polčase môžu akumulovať v rôznych orgánoch a poškodiť ich (napr. akumulácia Gd v mozgu). Takéto komplikácie sú pravdepodobnejšie u pacientov so zníženou renálnou funkciou⁶³⁾.

V súčasnosti sa čoraz viac presadzuje kombinácia viacerých diagnostických techník, umožňujúca spájať prednosti jednotlivých metód, napr. kombinácia PET a MRI kombinuje vysokú citlivosť metód rádiofarmácie s dobrým

priestorovým rozlíšením magnetickej rezonancie. Moderným smerom výskumu v oblasti kontrastných látok je tiež vývoj CA umožňujúcich prepojenie diagnostiky a terapie, čo umožňuje priestorovú lokalizáciu patologických zmien v organizme, ich terapiu a zároveň monitorovanie priebehu liečby, a tým pádom aj individualizovanú terapiu u jednotlivých pacientov (tzv. *teranostika*⁶⁴⁾).

Záver

Zlúčeniny kovov a polokovov predstavujú perspektívnu oblasť vývoja nových liečiv, čo je možné pozorovať na náraste počtu publikácií zaoberajúcich sa metalofarmakami v posledných desaťročiach. Aplikácia niektorých kovov vo farmácii má dnes už skôr význam historický, avšak aj tu dochádza v mnohých prípadoch k obnove záujmu o ich bioaktivitu a využitie v nových oblastiach terapie. Koordinačné zlúčeniny vykazujú unikátne chemické a fyzikálno-chemické vlastnosti v porovnaní s organickými molekulami a poskytujú tak nové možnosti cieľeného ovplyvňovania farmakologických vlastností takýchto liečiv. Využitie liečiv na báze kovov v antimikróbnej chemoterapii získava mimoriadny význam najmä v súvislosti s potrebou vývoja nových antimikróbných látok s odlišným mechanizmom aktivity, účinných aj voči rezistentným kmeňom mikroorganizmov. Použitie komplexov kovov v diagnostike (rádiofarmácii aj nukleárnej magnetickej rezonancii) otvára nové možnosti pre čoraz presnejšie zobrazenie anatomických štruktúr, ako aj fyziologických a patofyziologických procesov v organizme.

Práca bola podporovaná Vedeckou grantovou agentúrou MŠVVaŠ SR a SAV, grant VEGA 1/0346/16.

Konflikt záujmov: žiadny.

Literatúra

1. **Kaim W., Schwederski B., Klein A.** Bioinorganic chemistry: inorganic elements in the chemistry of life. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2013.

2. **Crichton R. R.** Biological inorganic chemistry. A new introduction to molecular structure and function. Amsterdam: Elsevier 2012.
3. **Bertini I., Gray H. B., Stiefel E. I., Valentine J. S.** Biological inorganic chemistry: structure and reactivity. Sausalito: University Science Books 2007.
4. **Taylor D. M., Williams D. R.** Trace element medicine and chelation therapy. Cambridge: The Royal Society of Chemistry 1995.
5. **Frieden E. (ed.)** Biochemistry of the essential ultratrace elements. New York: Plenum Press 1984.
6. **Jones C., Thornback J.** Medicinal applications of coordination chemistry. Cambridge: The Royal Society of Chemistry 2007.
7. **Gielen M., Tiekink E. R. T.** Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents – the use of metals in medicine. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2005.
8. **Mjos K. D., Orvig C.** Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. Chem. Rev. 2014; 114, 4540–4563.
9. **Sneader W.** Drug discovery. A history. Chichester: John Wiley & Sons 2005.
10. **Beutler E.** History of iron in medicine. Blood Cells Mol. Dis. 2002; 29, 297–308.
11. **Higby G. J.** Gold in medicine. A review of its use in the West before 1900. Gold Bull. 1982; 15, 130–140.
12. **Benedek T. G.** The history of gold therapy for tuberculosis. J. Hist. Med. Allied Sci. 2004; 59, 50–89.
13. **Lemire J. A., Harrison J. J., Turner R. J.** Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. Nat. Rev. Microbiol. 2013; 11, 371–384.
14. **Riegel-Futyrá A., Dąbrowski J. M., Mazuryk O., Śpiewak K., Kyzioł A., Pucelik B., Brindell M., Stochel G.** Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. Coord. Chem. Rev. 2017; 351, 76–117.
15. **Farrar W. V., Williams A. R.** A history of mercury. In: McAuliffe C. A. (ed.) The chemistry of mercury. London: The Macmillan Press 1977.
16. **Lykknes A., Kvittingen L.** Arsenic: not so evil after all? J. Chem. Ed. 2003; 80, 497–500.
17. **Riethmiller S.** From atoxyl to salvarsan: searching for the magic bullet. Chemotherapy 2005; 51, 234–242.
18. **Williams K. J.** The introduction of ‘chemotherapy’ using arsphenamine – the first magic bullet. J. Royal Soc. Med. 2009; 102, 343–348.
19. **Levinson A. S.** The structure of salvarsan and the arsenic-arsenic double bond. J. Chem. Ed. 1977; 54, 98–99.
20. **Lloyd N. C., Morgan H. W., Nicholson B. K., Ronimus R. S.** The composition of Ehrlich’s salvarsan: resolution of a century-old debate. Angew. Chem. Int. Ed. 2005; 44, 941–944.
21. **Rao Y., Li R. H., Zhang D. Q.** A drug from poison: how the therapeutic effect of arsenic trioxide on acute promyelocytic leukemia was discovered. Sci. China Life Sci. 2013; 56, 495–502.
22. **Alexander J. W.** History of the medical use of silver. Surg. Infect. 2009; 10, 289–292.
23. **Nowack B., Krug H. F., Height M.** 120 years of nanosilver history: implications for policy makers. Environ. Sci. Technol. 2011; 45, 1177–1183.
24. **Vosmanská V., Kolářová K., Švorčík V.** Porovnání antibakteriální aktivity krytů ran dotovaných stříbrem. Chem. Listy 2017; 111, 804–808.
25. **Stathopoulou M. K., Banti C. N., Kourkoumelis N., Hatzidimitriou A. G., Kalampounias A. G., Hadjikakou S. K.** Silver complex of salicylic acid and its hydrogel-cream in wound healing chemotherapy. J. Inorg. Biochem. 2018; 181, 41–55.
26. **Klasen H. J.** A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. Burns 2000; 26, 131–138.
27. **Chernousova S., Epple M.** Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. Angew. Chem. Int. Ed. 2013; 52, 1636–1653.
28. **Möhler J. S., Sim W., Blaskovich M. A. T., Cooper M. A., Ziora Z. M.** Silver bullets: a new lustre on an old antimicrobial agent. Biotechnol. Adv. 2018; 36, 1391–1411.
29. **Hendre A. D., Taylor G. W., Chávez E. M., Hyde S.** A systematic review of silver diamine fluoride: effectiveness and application in older adults. Gerodontology 2017; 34, 411–419.
30. **Hordejewska A., Popiolek L., Kocot J.** The many ‘faces’ of copper in medicine and treatment. Biometals 2014; 27, 611–621.
31. **Vincent M., Hartemann P., Engels-Deutsch M.** Antimicrobial applications of copper. Int. J. Hyg. Environ. Health 2016; 219, 585–591.
32. **O’Gorman J., Humphreys H.** Application of copper to prevent and control infection. Where are we now? J. Hosp. Infect. 2012; 81, 217–223.
33. **Borkow G., Gabbay J.** Copper as a biocidal tool. Curr. Med. Chem. 2005; 12, 2163–2175.
34. **Li H., Sun H.** Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. Curr. Opin. Chem. Biol. 2012; 16, 74–83.
35. **Yang N., Sun H.** Biocoordination chemistry of bismuth: Recent advances. Coord. Chem. Rev. 2007; 251, 2354–2366.
36. **Keogan D. M., Griffith D. M.** Current and potential applications of bismuth-based drugs. Molecules 2014; 19, 15258–15297.
37. **Habala L., Devínský F., Egger A.** Metal complexes as urease inhibitors. J. Coord. Chem. 2018; 71, 907–940.
38. **Frézard F., Demicheli C., Ribeiro R. R.** Pentavalent antimonials: New perspectives for old drugs. Molecules 2009; 14, 2317–2336.
39. **Tamás M. J.** Cellular and molecular mechanisms of antimony transport, toxicity and resistance. Environ. Chem. 2016; 13, 955–962.
40. **Li F., Collins J. G., Keene F. R.** Ruthenium complexes as antimicrobial agents. Chem. Soc. Rev. 2015; 44, 2529–2542.
41. **Navarro M., Gabbiani C., Messori L., Gambino D.** Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. Drug Discov. Today 2010; 15, 1070–1078.
42. **Zhang L., Carroll P., Meggers E.** Ruthenium complexes as protein kinase inhibitors. Org. Lett. 2004; 6, 521–523.
43. **Mishra A. K., Mishra L. (eds.)** Ruthenium chemistry. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. 2018.
44. **Amolegbe S. A., Akinremi C. A., Adewuyi S., Lawal A., Bamigboye M. O., Obaleye J. A.** Some nontoxic metal-based drugs for selected prevalent tropical pathogenic diseases. J. Biol. Inorg. Chem. 2017; 22, 1–18.
45. **Kotek J., Lukeš I.** Cheláty pro využití v biomedicínských oborech. Chem. Listy 2010; 104, 1163–1174.
46. **Caschera L., Lazzara A., Piergallini L., Ricci D., Tuscano B., Vanzulli A.** Contrast agents in diagnostic imaging: present and future. Pharmacol. Res. 2016; 110, 65–75.
47. **Vallabhajosula S.** Molecular imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag 2009.
48. **Saha G. B.** Fundamentals of nuclear pharmacy. New York: Springer Science 2010.

49. **Zanzonico P.** Principles of nuclear medicine imaging: Planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems. *Radiat. Res.* 2012; 177, 349–364.
50. **Khalil M. M., Tremoleda J. L., Bayomy T. B., Gsell W.** Molecular SPECT imaging: An overview. *Int. J. Mol. Imaging* 2011; Article ID 796025.
51. **Kohlíčková M., Jedináková-Křížová V., Melichar F.** Komplexní sloučeniny technecia – jejich využití v přípravě radiofarmak a některé farmakokinetické vlastnosti. *Chem. Listy* 1998; 92, 643–655.
52. **Schwochau K.** Technetium: chemistry and radiopharmaceutical applications. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH 2000.
53. **Saha G. B.** Basics of PET imaging. Physics, chemistry, and regulations. New York: Springer Science 2010.
54. **Vávere A. L., Lewis J. S.** Cu-ATSM: A radiopharmaceutical for the PET imaging of hypoxia. *Dalton Trans.* 2007; 43, 4893–4902.
55. **Westbrook C.** MRI at a glance. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2016.
56. **Laurent S., Henoumont C., Stanicki D., Boutry S., Lipani E., Belaid S., Muller R. N., Elst L. V.** MRI contrast agents. From molecules to particles. Singapore: Springer Nature 2017.
57. **Kim H.-K., Lee G. H., Chang Y.** Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Med. Chem.* 2018; 10, 639–661.
58. **Zhang Z., Shrikumar A. N., McMurry T. J.** Gadolinium meets medicinal chemistry: MRI contrast agent development. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12, 751–778.
59. **Giovenzana G. B., Lattuada L., Negri R.** Recent advances in bifunctional paramagnetic chelates for MRI. *Isr. J. Chem.* 2017; 57, 825–832.
60. **Bonnet C. S., Tóth É.** Smart contrast agents for magnetic resonance imaging. *Chimia* 2016; 70, 102–108.
61. **Lux J., Sherry A. D.** Advances in gadolinium-based MRI contrast agent designs for monitoring biological processes in vivo. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2018; 45, 121–130.
62. **Sherry A. D., Wu Y.** The importance of water exchange rates in the design of responsive agents for MRI. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2013; 17, 167–174.
63. **Pullicino R., Das K.** Is it safe to use gadolinium-based contrast agents in MRI? *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2017; 47, 243–246.
64. **Kelkar S. S., Reineke T. M.** Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjugate Chem.* 2011; 22, 1879–1903.