

УДК 546.72-022.532:615.015:612.1-092.9:616-006.04

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСИКОЗА В КРОВИ КРЫС
С ЛИМФОСАРКОМОЙ ПЛИССА
ПРИ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА**

**¹Горошинская И.А., ¹Качесова П.С., ²Бородулин В.Б., ¹Немашкалова Л.А.,
²Лосев О.Э., ¹Чудилова А.В.**

*¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru;*

*²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: borodulinvb@mail.ru*

Настоящая статья посвящена исследованию влияния железа в наноформе (дисперсность частиц 30–50 нм) на показатели эндогенной интоксикации в крови здоровых животных и животных с лимфосаркомой Плисса. Проведен анализ функционального состояния альбумина, содержания молекул средней массы, индекса токсичности и коэффициента интоксикации у животных-опухоленосителей без введения наночастиц железа и у животных, получавших наночастицы железа, в зависимости от выраженности противоопухолевого эффекта и продолжительности наблюдения. Развитие лимфосаркомы Плисса (контрольная группа) приводит к увеличению коэффициента интоксикации в 2,4 раза за счет двукратного снижения эффективной концентрации альбумина. Показано, что внутриопухолевое или внутрибрюшинное восьмикратное введение наночастиц железа в разовой дозе 1,25 мг/кг массы тела вызывало регрессию или торможение роста опухоли в 54,5% случаев (у 24 животных из 44). При этом введение наночастиц железа приводит к увеличению эффективной концентрации и связывающей способности альбумина в среднем на 59,4 и 102,7% (по сравнению с контрольной группой) у всех животных вне зависимости от влияния на размеры опухоли. Однако только у животных с регрессией опухоли наблюдается снижение низкомолекулярной фракции молекул средней массы при отсутствии прироста фракции средномолекулярных пептидов и более низкий коэффициент интоксикации относительно контрольной группы. Для животных, оставшихся под наблюдением в течение 2,5 месяцев после полной регрессии лимфосаркомы, был характерен высокий уровень связывающей способности альбумина и дальнейшее снижение коэффициента интоксикации. Показано также, что у животных без опухоли введение наночастиц железа не влияет на показатели эндогенной интоксикации. Таким образом, введение наночастиц железа в использованных нами дозах и способах введения не вызывает развития эндогенной интоксикации у интактных животных и способствует нормализации показателей, ее характеризующих, у животных с лимфосаркомой Плисса.

Ключевые слова: наночастицы железа, лимфосаркома Плисса, противоопухолевый эффект, эндогенная интоксикация

**ENDOTOXICOSIS INDICES IN BLOOD OF RATS WITH PLISS'S
LYMPHOSARCOMA AT INTRODUCTION OF IRON NANOPARTICLES**

**¹Goroshinskaya I.A., ¹Kachesova P.S., ²Borodulin V.B., ¹Nemashkalova L.A.,
²Losev O.E., ¹Chudilova A.V.**

¹Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru;

²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: borodulinvb@mail.ru

This article is devoted to the influence of iron in nanoform (dispersion of particles of 30–50 nm) on the parameters of endogenous intoxication in the blood of healthy animals and animals with Pliss's lymphosarcoma. The analysis of albumin functional state, content of middle mass molecules, toxicity index and intoxication coefficient has been done in tumor-bearing animals without administration of iron nanoparticles and in animals receiving iron nanoparticles, depending on expressiveness of antitumor effect and duration of observation. The development of Pliss's lymphosarcoma (control group) increases the coefficient of intoxication by 2,4 times due to double reduction of the effective concentration of albumin. It is shown that intraperitoneal or intratumor eightfold administration of nanoparticles at a dose of 1,25 mg/kg of body weight causes complete tumor regression or inhibition of tumor growth in 54,5% of cases (24 out of 44 animals). The introduction of iron nanoparticles increases the albumin effective concentration and its binding capacity by an average of 59,4 and 102,7% (compared with controls) in all animals regardless of the effect on tumor size. However, only in animals with tumor regression is observed decrease in low molecular weight fraction of middle mass molecules in the absence of a gain of middle mass peptide fraction as well as lower coefficient of intoxication relative to the control group. The animals remained under observation for 2,5 months after the complete regression of lymphosarcoma, characterized by high level of albumin binding capacity and further reduce the coefficient of intoxication. It is also shown that in animals without tumor the introduction of iron nanoparticles has no effect on indices of endogenous intoxication. Thus, the introduction of iron nanoparticles in dosages and modes of administration which we used does not cause endogenous intoxication in intact animals and contributes to its normalization in rats with Pliss's lymphosarcoma.

Keywords: iron nanoparticles, Pliss's lymphosarcoma, antitumor effect, endogenous intoxication

В настоящее время остается актуальной проблемой поиска новых эффективных противоопухолевых средств. Перспективным направлением является наномедицина, одной из задач которой является разработка противоопухолевых средств в форме наноразмерных

структур [6]. Большое внимание уделяется исследованию агентов на основе переходных металлов. Хотя безопасность металлических наночастиц для организма окончательно не определена, они все более широко используются в медицине. Немалое количество исследований посвящено изучению новых комплексных соединений на основе железа [7]. В частности показано, что комплексные железосодержащие производные пиридила обладают большей, по сравнению с платиной и блеомицином, цитотоксичностью и устойчивостью в физиологических условиях [10]. Активно обсуждается вопрос о связи железосодержащих веществ и белков, участвующих в регуляции метаболизма железа, с процессами клеточной пролиферации, дифференцировки, клеточной гибели, иммунитета, а также о роли эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к химио- и радиотерапии [5].

В то же время имеются данные о потенциальной токсичности наночастиц, содержащих железо [9]. Благодаря малым размерам металлы в форме наночастиц легче вступают в химические реакции в организме и обладают большей биологической активностью, чем соли металлов, но в связи с этим наночастицы могут вызывать и более значимые токсические повреждения в органах и тканях. Органы-мишени и механизмы развития токсического эффекта разнообразны и зависят от физических и размерных характеристик наночастиц, а также биологической модели исследования [1, 8]. Показано, что сферические наночастицы биогенных металлов, в том числе железа, диаметром частиц 20–50 нм, полученные плазмохимическим методом, при их пероральном введении мышам оказывают влияние на обмен углеводов, липидов и белков, снижают устойчивость эритроцитов к гемолизу, вызывают сывороточную гиперферментемию, указывающую на повреждение гепатоцитов [2].

Целью данной работы явилось изучение влияния наночастиц железа на уровень эндогенной интоксикации в крови здоровых животных и животных с лимфосаркомой Плисса при разной эффективности их действия на рост опухоли.

Материалы и методы исследования

В качестве экспериментальной модели использовали крыс, которым была перевита лимфосаркома Плисса (ЛСП), характеризующаяся быстрым агрессивным ростом с тенденцией к инвазии в окружающие ткани, прорастанием забрюшинной клетчатки,

гематогенным метастазированием и некротизацией, а также сниженной чувствительностью к цитостатикам. Штамм ЛСП получен из банка опухолевых штаммов ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина». Всего в исследовании было использовано 104 нелинейные крысы-самцы массой 250–300 г: 67 животных с ЛСП, разделенных на опытную группу из 44 крыс, которым вводили наночастицы (НЧ) железа, и контрольную группу – 23 крысы без введения НЧ, и 37 интактных крыс, из которых 10 вводили НЧ железа. Использовали нанопорошки железа, полученные из крупнодисперсных порошков с помощью плазменной технологии, основанной на испарении сырья (крупнодисперсного порошка или прутка) в плазменном потоке с температурой 5000–6000 К и конденсации пара до ультрадисперсных частиц требуемого размера (дисперсность частиц 30–50 нм). Исследование методом рентгеновской спектроскопии на основе анализа тонкой структуры спектров рентгеновского поглощения в области края поглощения (XANES – X-ray absorption near edge spectroscopy) показало, что НЧ представляли собой металлическое железо в оксидной оболочке и не окислялись в 0,9% NaCl [2].

НЧ железа суспендировали в физиологическом растворе непосредственно перед использованием и вводили животным 8-кратно по 4 введения в неделю с 5-дневным перерывом после 4 введения (основная группа). Разовая доза НЧ составила 1,25 мг/кг массы, курсовая – 10 мг/кг. Использовали два способа введения НЧ: локально в опухоль и внутрибрюшинно. В контрольной группе животным-опухоленосителям внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор хлорида натрия (по 0,3 мл). Введение НЧ начинали при достижении размеров опухоли в среднем $1,01 \pm 0,14 \text{ см}^3$ (от 0,16 до 2,8 см^3). Забой большинства животных осуществляли на 21–25 сутки после перевивки опухоли. Критериями оценки влияния НЧ железа на рост экспериментальных опухолей служили: индекс эффективности (ИЭ) и процент торможения роста опухоли (по объему опухоли – Tv%, по массе опухоли – Tm%). Для выявления возможного влияния НЧ железа на развитие эндогенной интоксикации в организме здоровых животных в исследование была включена группа крыс без опухоли (группа сравнения), которая получала внутрибрюшинные инъекции взвеси наночастиц в указанных выше дозах по аналогичной схеме.

Биохимические исследования были проведены у 19 животных контрольной группы и 24 животных основной группы, из которых 16 животных были выведены из эксперимента на 21–25 сутки после перевивки опухоли и 8 животных с полной регрессией ЛСП после введения наночастиц железа наблюдались в течение 3,5 месяцев после перевивки опухоли, а также у 10 животных без опухоли после введения наночастиц и 20 интактных крыс.

Для оценки эндогенной интоксикации изучены: уровень молекул средней массы (MCM_{254} и MCM_{280}), общая (ОКА) и эффективная (ЭКА) концентрации альбумина, рассчитаны связывающая способность альбумина ($\text{ЭКА}/\text{ОКА} \times 100\%$), индекс токсичности ($\text{ОКА}/\text{ЭКА} - 1$) и коэффициент интоксикации ($\text{MCM}_{254}/\text{ЭКА} \times 1000$) [4].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0, используя критерии Фишера и Стьюдента для оценки значимости различий двух независимых выборок. Отклонения между рядами оценивали как значимые при

вероятности различий, превышающих 95% ($p < 0,05 - p < 0,001$), а при $0,1 > p > 0,05$ считали, что различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

Результаты исследования и их обсуждение

У животных с ЛСП при введении НЧ железа полная регрессия опухоли наблюдалась в 50% случаев (при внутриопухолевом введении у 14 из 20 животных, при внутрибрюшинном введении – у 8 из 24 животных), торможение роста у 4,5% животных ($n = 2$), рост опухоли у 45,5% животных ($n = 20$). Процент торможения роста лимфосаркомы Плисса в целом по группе составил: $T_v\% - 65,2\%$, $T_m\% - 53,7\%$; ИЭ – 2,79. При этом интратуморальное введение наночастиц железа оказалось более эффективным ($p \leq 0,05$

по Фишеру) – полная резорбция опухоли наблюдалась в 70% случаев, тогда как при внутрибрюшинном введении только у 33% крыс. Таким образом, с использованием большого количества животных была подтверждена эффективность разработанного нами способа торможения роста опухоли путем введения наночастиц железа [3].

Исследование показателей эндогенной интоксикации (таблица) показало, что в контрольной группе (опухоленосители без введения наночастиц железа) у животных с лимфосаркомой Плисса имело место снижение эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности на 50,2 и 37,6% соответственно относительно средних значений у интактных животных.

Влияние введения наночастиц железа на показатели эндогенной интоксикации в плазме крови крыс с лимфосаркомой Плисса

Показатель	Интактные животные $n = 20$	Группа сравнения $n = 10$	Контрольная группа (ЛСП) $n = 18$	Введение наночастиц железа при ЛСП			
				ЛСП + НЧ железа $n = 16$	Рост опухоли (27–120 г) $n = 4$	Регрессия опухоли (0–0,03 г) $n = 12$	Через 3,5 месяцев (отсутствие рецидивов) $n = 8$
ОКА (г/л)	43,86 ± 1,30	38,35 ± 0,57 $p < 0,02$	35,44 ± 1,24 $p < 0,001$	27,13 ± 1,25 $p < 0,001$ $p_k < 0,001$	26,40 ± 1,10 $p < 0,001$ $p_k < 0,01$	27,37 ± 1,65 $p < 0,001$ $p_k < 0,001$	35,33 ± 0,98 $p < 0,01$ $p_2 < 0,01$
ЭКА (г/л)	28,46 ± 1,77	23,98 ± 2,28	14,17 ± 1,56 $p < 0,001$	22,59 ± 1,40 $p < 0,05$ $p_k < 0,001$	23,45 ± 1,76 $p_k < 0,02$	22,30 ± 1,81 $p < 0,05$ $p_k < 0,01$	28,55 ± 1,69 $p_2 < 0,05$
ССА (%)	64,56 ± 3,38	63,1 ± 6,1	40,30 ± 4,40 $p < 0,001$	81,70 ± 1,66 $p < 0,001$ $p_k < 0,001$	88,55 ± 2,92 $p < 0,01$ $p_k < 0,001$	79,42 ± 1,53 $p < 0,01$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,02$	80,45 ± 2,91 $p < 0,02$
ИТ	0,656 ± 0,071	0,692 ± 0,159	2,049 ± 0,341 $p < 0,001$	0,221 ± 0,025 $p < 0,001$ $p_k < 0,001$	0,135 ± 0,038 $p < 0,01$ $p_k < 0,02$	0,250 ± 0,027 $p < 0,001$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,253 ± 0,041 $p < 0,01$
MCM ₂₅₄ (y.e.)	0,262 ± 0,007	0,250 ± 0,013	0,269 ± 0,010	0,242 ± 0,011	0,285 ± 0,001	0,228 ± 0,011 $p < 0,02$ $p_k < 0,02$ $p_1 < 0,02$	0,231 ± 0,008 $p < 0,02$
MCM ₂₈₀ (y.e.)	0,215 ± 0,014	0,209 ± 0,004	0,197 ± 0,009	0,214 ± 0,010	0,255 ± 0,007 $p_k < 0,01$	0,201 ± 0,010 $p_1 < 0,01$	0,211 ± 0,004
КИ	9,99 ± 0,68	10,24 ± 0,89	23,62 ± 2,94 $p < 0,001$	11,14 ± 0,66 $p_k < 0,001$	12,35 ± 0,88 $0,05 < p_k < 0,1$	10,74 ± 0,813 $p_k < 0,01$	8,281 ± 0,569 $p_2 < 0,05$

Примечания: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой интактных животных; p_k – статистическая значимость различий по сравнению с группой контрольных животных (ЛСП); p_1 – статистическая значимость различий между группами с регрессией и ростом опухоли (или торможением роста) при введении наночастиц железа; p_2 – статистическая значимость различий между группами животных с регрессией опухоли, выведенных из эксперимента через 21–25 дней и через 3,5 месяца после перевивки опухоли (представлены p только для значимых различий).

При этом общая концентрация альбумина была снижена на 19,2%. Это привело к увеличению индекса токсичности (ИТ), характеризующего функциональное состояние альбумина (сорбционную способность), в 3,1 раза (на 212,3%). Уровень молекул средней массы не изменился у животных с ЛСП. Коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, превысил уровень у интактных животных на 136,5%.

Введение наночастиц железа животным с ЛСП привело к статистически значимому изменению показателей функционального состояния альбумина и коэффициента интоксикации при отсутствии значимых изменений содержания МСМ. Содержание ОКА снизилось на 23,4 и 38,1% относительно контрольных и интактных животных соответственно, содержание ЭКА увеличилось на 59,4% относительно контрольной группы до уровня показателя в группе сравнения и оставалось ниже нормы лишь на 20,6%. Это привело к увеличению ССА и снижению ИТ соответственно на 102,7% и в 9,3 раза относительно контрольной группы и на 26,5% и в 3 раза относительно интактных животных. КИ был ниже на 52,8% (в 2,1 раза) по сравнению с контрольной группой и статистически значимо не отличался от интактных животных. Важно отметить, что были выявлены статистически значимые отличия в связывающей способности альбумина, индексе токсичности и уровне МСМ в зависимости от наличия эффекта введения наночастиц на рост опухоли. При этом даже у животных с продолженным ростом после введения наночастиц железа показатели, отражающие способность альбумина осуществлять связывание токсических продуктов, были значительно выше, чем в контрольной группе: уровень ЭКА – на 61%, ССА – на 156,5%, хотя содержание МСМ₂₅₄ оказалось на том же уровне, что и у животных-опухоленосителей, которым наночастицы не вводились. Однако уровень МСМ₂₅₄ у животных с ростом опухоли после введения наночастиц железа был статистически значимо выше (на 25%), чем у животных с полной регрессией опухолевого узла. Уровень среднемолекулярных пептидов (МСМ₂₈₀) у животных с регрессией опухоли не отличался от значений в контрольной группе, но был значимо ниже (на 21,2%), чем у животных с продолженным ростом после введения наночастиц железа. При этом парадоксальный, на первый взгляд, факт более высокой потенциальной связывающей способности альбумина и сниженного ИТ при увеличенной концентрации МСМ у животных с ростом лимфосаркомы Плисса после введения наночастиц железа по сравнению с животными с регрессией опухоли позволяет предположить, что у них молекулы альбумина оказались неспособными связывать токсические ингредиенты крови, на что указывает и несколько больший (на 15%) коэффициент интоксикации в подгруппе с ростом опухоли по сравнению с животными с регрессией.

Важно отметить, что введение наночастиц железа интактным животным не вызывало значимых изменений МСМ, связывающей способности альбумина и коэффициентов, отражающих развитие эндогенной интоксикации. У них было отмечено лишь снижение ОКА на 12,6% (таблица). Следовательно, использованные наночастицы, не влияя на изученные показатели у интактных животных, способствовали снижению эндотоксикоза у животных с опухолевым ростом.

8 животных с полной регрессией ЛСП после введения наночастиц железа были оставлены на выживание и выявление возможности рецидивирования и выведены из эксперимента через 3,5 месяцев после перевивки опухоли. У них наблюдалась нормализация большинства исследованных биохимических параметров. Анализ показателей эндогенной интоксикации показал, что в данной группе животных (т.е. по прошествии 2,5 месяцев после завершения эксперимента в основной группе) имеет место статистически значимое увеличение содержания общей и эффективной концентрации альбумина соответственно на 29,1 и 28,0% относительно группы крыс с регрессией ЛСП, выведенных из опыта через 5–7 дней после завершения введения наночастиц железа. При этом ОКА была ниже на 19,4%, чем у интактных животных, а ЭКА – на их уровне. Связывающая способность альбумина, индекс токсичности (ИТ) и содержанием обоих пулов МСМ не отличались от значений у животных сразу после достижения полной регрессии ЛСП. При этом коэффициент интоксикации (КИ) был статистически значимо ниже – на 22,9%, т.е. за счет полной нормализации эффективной концентрации альбумина наблюдалось существенное снижение этого интегрального показателя интоксикации, отражающего баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов.

8 животных с полной регрессией ЛСП после введения наночастиц железа были оставлены на выживание и выявление возможности рецидивирования и выведены из эксперимента через 3,5 месяцев после перевивки опухоли. У них наблюдалась нормализация большинства исследованных биохимических параметров. Анализ показателей эндогенной интоксикации показал, что в данной группе животных (т.е. по прошествии 2,5 месяцев после завершения эксперимента в основной группе) имеет место статистически значимое увеличение содержания общей и эффективной концентрации альбумина соответственно на 29,1 и 28,0% относительно группы крыс с регрессией ЛСП, выведенных из опыта через 5–7 дней после завершения введения наночастиц железа. При этом ОКА была ниже на 19,4%, чем у интактных животных, а ЭКА – на их уровне. Связывающая способность альбумина, индекс токсичности (ИТ) и содержанием обоих пулов МСМ не отличались от значений у животных сразу после достижения полной регрессии ЛСП. При этом коэффициент интоксикации (КИ) был статистически значимо ниже – на 22,9%, т.е. за счет полной нормализации эффективной концентрации альбумина наблюдалось существенное снижение этого интегрального показателя интоксикации, отражающего баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение наночастиц железа в использованных нами дозах способствует снижению уровня эндогенной интоксикации, сопровождающей развитие злокачественного процесса. При этом наиболее выраженная нормализация большинства изученных показателей наблюдалась у животных спустя несколько месяцев после регрессии ЛСП под влиянием наночастиц железа. Это позволяет прийти к двум важным выводам о том что, во-первых, введение наночастиц железа (как внутриопухолевое, так и системное – внутрибрюшинное) в использованной нами дозировке, обладая выраженным противоопухолевым эффектом, не оказывает побочного токсического действия на организм и, во-вторых, в ближайшем периоде у животных с противоопухолевым эффектом не происходит возникновения рецидивов злокачественного процесса и наблюдается их 100% выживаемость на протяжении длительного периода наблюдения. Таким образом, выявлено принципиальное различие в действии наночастиц железа при их внутриопухоловом и внутрибрюшинном введении животным-опухоленосителям и влиянии тех же наночастиц на состояние печени и ряда других органов при их введении здоровым животным *per os*. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности использования металлического железа в наноразмерной форме при разработке новых противоопухолевых препаратов.

Исследование частично выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-32046 мол_а.

Список литературы

1. Богословская О.А., Сизова Е.А., Полякова В.С., Мирошников С.А., Лейпунский И.О., Ольховская И.П., Глушенко Н.Н. Изучение безопасности введения наночастиц меди с различными физико-химическими характеристиками в организм животных // Вестник ОГУ. – 2009. – № 2. – С. 124–127.
2. Бородулин В.Б., Горошинская И.А., Качесова П.С., Бабушкина И.В., Положенцев О.Е., Дурнова Н.А., Василиадис Р.А., Лосев О.Э., Чесовских Ю.С. Изучение биологического действия наночастиц железа // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10. – № 3–4. – С. 76–83.
3. Горошинская И.А., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Бородулин В.Б. Способ торможения роста лимфосаркомы пллисса в эксперименте // Патент РФ № 2561294. 2015. Бюл. № 24.
4. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычкова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнова С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – Т. 10. – С. 52–53.
5. Чехун В.Ф., Шпилева С.И. Роль эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии // Вопросы онкологии. – 2010. – № 3. – С. 251–261.
6. Ahmed N., Fessi H., Elaissari A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer // Drug Discovery Today. – 2012. – Vol. 17, № 17. – P. 928–934.
7. Chamundeeswari M., Sastry T.P., Lakshmi B.S., Senthil V., Agostinelli E. Iron nanoparticles from animal blood for cellular imaging and targeted delivery for cancer treatment // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – № 1830. – P. 3005–3010.
8. Frezza M., Hindo S., Chen D., Davenport A., Schmitt S., Tomco D., Dou Q.P. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy // Curr Pharm Des. – 2010. Jun 16(16). – P. 1813–25.
9. Szalay B., Tátrai E., Nyíró G., Vezér T., Dura G. Potential toxic effects of iron oxide nanoparticles in vivo and in vitro experiments // J. Appl. Toxicol. – 2011. – 8 p. wileyonlinelibrary.com/journal/jat. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.
10. Wong E.L., Fang G.S., Che C.M., Zhu N. Highly cytotoxic iron (II) complexes with pentadentate pyridyl ligands as a new class of anti-tumor agents // Chem. Commun. (Camb.). – 2005. – Sep 28 (36). – P. 4578–80.