ISNN 3030-3907

2026/3
VOLUME 2

DEVELOPMENT OF SCIENCE

ILMIY JURNAL



Development of science

Ilmiy jurnal

2026/3 VOLUME 2

ISSN 3030 -3907

Ilmiy jurnal OAK rayosatining 2024 yil 27 sentabrdagi 361-son qaroriga asosan 02.00.00 kimyo fanlari hamda 2025 yil 12 fevral 367- son qaroriga asosan 05.00.00 texnika fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) va fan doktori (DSc) ilmiy darajasiga talabgorlarning dissertatsiya ishlari yuzasidan dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan milliy ilmiy nashrlar ro‘yxatiga kiritilgan.

BOSH MUHARRIR:
Temirov Alisher Hoshim o‘g‘li – texnika fanlari falsafa doktori (PhD),Dotsent.
TAHRIRIYAT KENGASH RAISI:
Fozilov Sadriddin Fayzullayevich – texnika fanlari doktori, professor
TAHRIRIYAT KENGASH A’ZOLARI

TEXNIKA FANLARI/ TECHNICAL SCIENCES/ ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

Bozorov G‘ayrat Rashidovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor
Abdurahmonov Olim Rustamovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor
Adizov Bobur Zamirovich
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Umumiy va noorganik kimyo instituti, professor
Hayitov Ruslan Rustamjonovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor
Jumayev Qayum Karimovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Berdiyev Dorob Murodovich
Islom Karimov nomidagi Toshkent Davlat Texnika Universiteti, professor
Maxmudov Rafiq Amonovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Tilloyev Lochin Ismatilloyevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Raxmonov Qahramon Sanakulovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Barakayev Nusratullo Rajabovich
Islom Karimov nomidagi Toshkent Davlat Texnika Universiteti, professor.
Jo‘rayev Xayrullo Fayziyevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Panoyev Erali Rajabboyevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Ataullayev Sherzod Nabiullyevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Murodov Malik Negmurodovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Axmedova Ozoda Bahronovna
Islom Karimov nomidagi Toshkent Davlat Texnika Universiteti.
Safarov Bahri Jumayevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Xaydarov Axtam Amonovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Safarov Jasur Alijon o‘g‘li
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Асадова Раъно Дилмуратовна
Тошкент Давлат техника университети доценти

KIMYO FANLARI/ CHEMICAL SCIENCES/ ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Axmedov Voxid Nizomovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor
Umarov Baqo Bafoyevich
Buxoro Davlat Universiteti, professor
Kodirov Abduaxad Abduraximovich
Qarshi davlat Universiteti, professor
Qurbonov Mingniqul Jumagulovich
Qarshi davlat Universiteti, dotsent
Turemuratov Sharibay Naurizbaevich
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Qoraqalpog‘iston bo‘limi Bosh ilmiy kotibi, professor
Tursunov Kaxor Shonazarovich
Qarshi davlat Universiteti, professor
Do‘stov Hamro
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor
Panoyev Nodir Shavkatovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Olimov Bobur Bahodir o‘g‘li
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Kasimov Sherzod Abduazimovich
Termiz Davlat Universiteti, professor.
Aliqulov Rustam Valiyevich
Termiz Davlat Universiteti, professor
Tropov Xamza Tursunovich
Samarqand Davlat Universiteti, professor

IQTISODIYOT FANLARI/ ECONOMICS/ ЭКОНОМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Nizamov Aslitdin Badreddinovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Boboyev Akmal Choriyevich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Ergashxojayeva Shaxnoza Djasurovna
Toshkent davlat iqtisodiyot universiteti, professor
Saidaxmedova Nodira Ilxomovna
Toshkent davlat iqtisodiyot universiteti, professor
Muxsinov Bekzod Toxirovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Shakarov Qulmat Ashirovich
Renessans ta'lim universiteti,dotsent.
Jumaeva Zulfiya Qayumovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Norova Salomat Yusupovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Avezova Shaxnoza Maxmudjonovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Jalilov Jamshid G‘anijonovich
Toshkent davlat iqtisodiyot universiteti, dotsent
Xasanova Gulruh Djumanazarovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.

PEDAGOGIKA FANLARI/ PEDAGOGICAL SCIENCES / ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Siddiqova Sadoqat G‘afforovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Zoyirov Erkin Xalilovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, DSc, professor
Gaffarov Feruz Hasanovich
Puchon Universiteti, *professor*
Ruziyev Davron Yuldashevich
Buxoro Davlat Universiteti, professor
Muradova Firuza Rashidovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Yunusova Gulandon Samiyevna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
To‘xtayeva Zebo Sharifovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, professor.
Navro‘zova Gulchixra Nigmatovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Uzoqova Laylo Polvonovna
Buxoro muhandislik – texnologiya instituti, dotsent.
To‘raqulova Marjona Qiyom qizi
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Muradova Zarina Rashidovna
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Murodov Sanjar Aslonovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent.
Shodiyev Jahongir Jo‘raqulovich
Buxoro Davlat Texnika Universiteti, dotsent
Gaffarov Laziz Hasanovich
Buxoro muhandislik – texnologiya instituti, dotsent.

Tahririyat a’zolarning to‘liq ro‘yxati jurnalning www.devos.uz saytida keltirilgan.

Tahririyat hay’ati a’zolarining tarkibini o‘zgartirish hamda qo‘shimcha kiritish yoki tahririyat a’zoligidan chiqarish bosh muharrir tomonidan amalga oshiriladi.

ISSN 3030-3907

Development of science ilmiy jurnali 2024 yil 15 aprel kuni №256445 sonli guvohnoma bilan Davlat ro‘yxatidan o‘tgan.

To‘plam elektron ko‘rinishda (pdf formatida) mualliflarga taqdim etiladi. To‘plamga kiritiladigan maqolalarning mazmuni, ulardagi statistik ma’lumotlar va me’yoriy hujjatlarning to‘g‘riligiga hamda har qanday fikr - mulohazalarga mualliflarning o‘zlari mas’ul hisoblanadilar. Talablarga javob bermaydigan maqolalar to‘plamga kiritilmaydi. Tashkiliy qo‘mita maqola matnini qisqartirish, qisman tuzatish kiritish, seksiyalarga joylashtirish huquqiga ega.

ISSN 3030-3907

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ: ОТ ДИЗАЙНА ЛИГАНДОВ ДО БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ

Газиева А.С.
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, г.Ташкент.
Сманова З.А.
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, г.Ташкент.
Сафакулов Б.
Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент.
E-mail: aziza_analitik@mail.ru

Аннотация. Координационные соединения меди представляют собой динамично развивающийся класс металлофармацевтических препаратов, обладающих уникальными механизмами действия, отличными от классических платиновых агентов. Данный обзор систематизирует достижения в области дизайна лигандов (основания Шиффа, гидразоны, тиосемикарбазоны) и биологической оценки комплексов меди за период 2018–2026 гг. Рассматриваются антимикробные свойства комплексов в контексте борьбы с мультирезистентными штаммами и их потенциал в лечении нейродегенеративных заболеваний и вирусных инфекций (включая SARS-CoV-2). Обсуждается роль вычислительных методов (DFT, молекулярный докинг) в прогнозировании фармакокинетического профиля соединений.

Ключевые слова: координационные соединения меди, металлофармацевтики, цитотоксичность, биодоступность.

Annotation. Copper coordination compounds represent a dynamically developing class of metallopharmaceutical agents with unique mechanisms of action, distinct from classical platinum-based drugs. This review systematizes achievements in ligand design (Schiff bases, hydrazones, thiosemicarbazones) and biological evaluation of copper complexes over the period 2018–2026. The antimicrobial properties of these complexes are discussed in the context of combating multidrug-resistant strains, as well as their potential in the treatment of neurodegenerative diseases and viral infections (including SARS-CoV-2). The role of computational methods (DFT, molecular docking) in predicting the pharmacokinetic profile of the compounds is also highlighted.

Keywords: copper coordination compounds, metallopharmaceuticals, cytotoxicity, bioavailability.

ISSN 3030-3907

Annotatsiya. Mis koordinatsion birikmalari klassik platina asosidagi dorilardan farq qiluvchi o‘ziga xos ta’sir mexanizmlariga ega bo‘lgan, tez rivojlanayotgan metallofarmatsevtik preparatlar sinfiga kiradi. Ushbu sharh 2018–2026 yillar davomida ligand dizayni (Shiff asoslari, gidrazonlar, tiossemikarbazonlar) va mis komplekslarining biologik baholanishi bo‘yicha erishilgan yutuqlarni tizimlashtiradi. Komplekslarning antimikrob xususiyatlari ko‘p dori vositalariga chidamli shtammlarga qarshi kurash kontekstida, shuningdek, neyrodegenerativ kasalliklar va virusli infeksiyalarni (jumladan SARS-CoV-2) davolashdagi salohiyati muhokama qilinadi. Shuningdek, hisoblash usullarining (DFT, molekulyar doking) birikmalarning farmakokinetik profilini bashorat qilishdagi roli ta’kidlanadi.

Kalit so‘zlar: mis koordinatsion birikmalari, metallofarmatsevtika, sitotoksiklik, biofaollik.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий координационная химия переходных металлов остается краеугольным камнем в поиске эффективных терапевтических агентов. Успех цисплатина и его производных в лечении различных типов солидных опухолей неоспорим, однако существенные ограничения — высокая системная токсичность, нейро- и нефротоксичность, а также быстро развивающаяся приобретенная резистентность — стимулируют поиск альтернативных металлоцентров [1, 2]. В этом контексте медь (Cu) представляет собой уникальный объект для биомедицинских исследований.

Являясь эссенциальным микроэлементом, медь интегрирована во множество ферментативных систем, включая цитохром-с-оксидазу, супероксиддисмутазу и тирозиназу, что обуславливает наличие в организме развитых механизмов поддержания её гомеостаза [3]. Использование эндогенного металла позволяет минимизировать общую токсичность терапии по сравнению с ксенобиотическими металлами, такими как платина или палладий.

Современный этап исследований (2020–2026 гг.) характеризуется переходом от простого изучения цитотоксичности к глубокому пониманию специфических путей клеточной гибели. Открытие **купроптоза** — новой формы регулируемой гибели клеток, вызванной перегрузкой митохондрий ионами меди и последующей агрегацией липоилированных белков — открыло новые горизонты в дизайне таргетных препаратов [4, 5]. Кроме того, комплексы меди демонстрируют исключительный потенциал как противомикробные агенты, способные преодолевать барьеры

ISSN 3030-3907

мультирезистентности бактерий за счет бимодального действия на клеточные стенки и метаболические циклы [6, 7].

Перспективы структуры координационных соединений меди

Эффективность любого металлокомплекса *in vivo* определяется выбором лигандного окружения, которое диктует липофильность, стабильность в физиологических средах и специфичность связывания с биомишенями.

Наиболее обширным классом соединений, представленным в современной литературе, являются комплексы меди(II) с основаниями Шиффа (R-N=C-R'). Популярность этих лигандов обусловлена простотой их синтеза через конденсацию первичных аминов с активными карбонильными группами [20]. Введение дополнительных донорных центров (N, O, S) позволяет формировать стабильные хелатные циклы. Например, использование 2,6-диацетилпиридина приводит к образованию жестких плоскостных структур, способных к эффективной интеркаляции в ДНК [8].

Гидразоны и тиосемикарбазоны [9, 10] представляют особый интерес благодаря наличию экзоциклических атомов серы или азота. Тиосемикарбазоновые комплексы меди обладают выраженной способностью к ингибированию топоизомеразы II, что делает их мощными противоопухолевыми агентами.

Для тонкой настройки биологических свойств исследователи часто прибегают к синтезу соединений с разнородными лигандами. Типичная стратегия включает использование основного хелатирующего агента (например, производного аминокислоты или терпиридина) и вспомогательного лиганда (например, имидазола или фенантролина) [11, 12]. Это позволяет сбалансировать гидрофобно-гидрофильный баланс молекулы. Комплексы с фенантролином часто демонстрируют повышенную нуклеазную активность благодаря π-стекингу с парами оснований нуклеиновых кислот [13, 14].

В биологических системах медь преимущественно существует в состояниях Cu(I) и Cu(II). Большинство терапевтических агентов синтезируются в форме меди(II), имеющей, как правило, плоско-квадратную, тетраэдрическую или искаженную квадратно-пирамидальную геометрию [15, 16]. Однако внутри клетки под действием восстановителей (глутатион, аскорбиновая кислота) происходит переход Cu(II) \rightarrow Cu(I), что сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК) через реакции типа Фентона. Именно этот окислительно-восстановительный цикл лежит в основе цитотоксического действия многих препаратов [17, 18].

ISSN 3030-3907

Таблица 1.

Координационные центры комплексов меди и их биологические свойства

Тип координацион-ного центра	**Геометрия**	**Преимущественная биологическая активность**	**Ссылки**
$[CuN_2O_2]$	Плоско-квадратная	Связывание с сывороточным альбумином (BSA)	[19, 20]
$[CuN_3O]$	Квадратно-пирамидальная	Искусственные нуклеазы (расщепление ДНК)	[21, 22]
$[CuN_xS_y]$	Искаженная тетраэдрическая	Антимикобактериальная активность	[23, 16]

Анализ данных из баз Scopus и Web of Science по тематике *«Copper coordination complexes in medicine»* и *«Cuproptosis»* позволяет выделить четыре ключевых этапа развития исследований:

1. **2018–2021 гг. — Стабильный рост.** В этот период работы были сосредоточены на классических механизмах действия комплексов меди, таких как интеркаляция в ДНК и антиоксидантные свойства. Медь рассматривалась как альтернатива платине, способная снизить побочные эффекты терапии.

2. **2022 год — Точка перелома.** Публикация статьи Питера Цветкова в журнале *Science* об открытии купроптоза стала поворотным моментом. Это вызвало резкий рост числа публикаций, поскольку исследователи начали пересматривать механизмы действия известных комплексов меди через призму митохондриального метаболизма.

3. **2023–2025 гг. — Междисциплинарный бум.** В этот период наблюдается значительное расширение тематики исследований. Широко применяются методы *in silico* (DFT, молекулярный докинг), а также нанотехнологии для адресной доставки препаратов. Комплексы меди начали активно изучаться в контексте борьбы с COVID-19 и нейродегенеративными заболеваниями.

4. **2026 год — Прогноз.** На основе данных за первый квартал 2026 года прогнозируется сохранение высокой динамики публикационной активности. Ожидается переход от фундаментальных исследований к доклиническим испытаниям интеллектуальных наносистем, что свидетельствует о зрелости направления и его готовности к практическому применению.

ISSN 3030-3907

Таким образом, динамика публикаций отражает эволюцию исследований: от классических механизмов действия комплексов меди к междисциплинарным подходам и перспективным биомедицинским приложениям.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ КУПРОПТОЗА

Противоопухолевая активность координационных соединений меди не ограничивается одним вектором воздействия. Современные исследования [24, 25, 26] выделяют три ключевых пути: прямое повреждение геномной ДНК, ингибирование специфических ферментов и запуск запрограммированной клеточной гибели.

Одним из наиболее изученных механизмов является связывание комплексов меди с ДНК. В отличие от цисплатина, который образует жесткие внутрицепочечные сшивки, медные хелаты (особенно на основе альдиминов и терпиридинов) действуют более лабильно [27, 28]. Плоские ароматические системы лигандов позволяют комплексам проникать между парами оснований ДНК или связываться в малой/большой бороздках [29, 22]. В присутствии клеточных восстановителей (например, аскорбата) ионы Cu(II) восстанавливаются до Cu(I), инициируя образование гидроксильных радикалов (\cdot OH) в непосредственной близости от сахарофосфатного остова, что ведет к необратимым разрывам цепей [21, 30].

Наиболее значимым прорывом в биоинженерии металлопрепаратов стало понимание роли меди в индукции купроптоза [31, 32]. Это форма гибели клеток, которая радикально отличается от апоптоза, некроптоза или ферроптоза.

Медь специфически связывается с липоилированными ферментами цикла трикарбоновых кислот (ТСА), в частности, с комплексом пируватдегидрогеназы [31]. Связывание меди вызывает агрегацию этих белков и последующую деградацию железосерных (Fe-S) кластеров. Это приводит к метаболическому коллапсу клетки [32]. Поскольку раковые клетки часто демонстрируют измененный метаболизм (эффект Варбурга), таргетное воздействие на митохондрии с помощью медных ионофоров (например, комплексов на основе дисульфирама) позволяет избирательно уничтожать опухолевые ткани, избегая воздействия на здоровые клетки [33, 34].

Одной из главных проблем онкологии остается мультирезистентность (MDR). Медные комплексы показывают впечатляющие результаты в обходе механизмов защиты раковых клеток. Многие опухоли развивают

ISSN 3030-3907

устойчивость к препаратам платины за счет изменения систем транспорта металлов. Однако комплексы меди на основе оснований Шиффа могут использовать альтернативные пути входа в клетку [35, 36]. Кроме того, комплексы ванадия и меди рассматриваются как ингибиторы тирозинфосфатазы PTP-1B, что не только дает антидиабетический эффект, но и модулирует сигнальные пути выживания опухолевых клеток [37, 38].

Исследования комплексов меди с хинолиновыми и тиосемикарбазоновыми лигандами [39, 40] показывают, что они способны одновременно индуцировать апоптоз и аутофагию. Соединения блокируют пролиферацию, останавливая клеточный цикл, что часто связано с ингибированием киназ, таких как WEE1 [41]. Применение наночастиц и полимерных хелаторов меди (например, на основе прусской сини) значительно улучшает биораспределение и снижает системную нагрузку на печень и почки [42, 43].

Таблица 2.

Влияние комплексов меди на линии опухолевых клеток

Линия клеток	Комплекс (Лиганд)	Механизм гибели	Ссылка
A549 (Легкие)	Медь-тиосемикарбазон	Апоптоз + Аутофагия	[39]
BEL-7402 (Печень)	Терпиридин меди(II)	Остановка цикла G2/M	[27]
Глиобластома	Медные ионофоры	Окислительный стресс	[17]
MCF-7 (Грудь)	Наночастицы меди	Купроптоз	[43, 18]

АНТИМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ТЕРАПИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В условиях глобального кризиса резистентности к традиционным антибиотикам, координационные соединения меди рассматриваются как мощные мультитаргетные агенты. В отличие от органических лекарств, металлокомплексы атакуют бактериальную клетку по нескольким направлениям одновременно, что затрудняет развитие адаптивных мутаций [6, 44].

Современные исследования комплексов меди с азометиновыми и гидразоновыми лигандами [45] выявили следующие механизмы воздействия:

Разрушение клеточной стенки: Медные хелаты за счет своей липофильности эффективно интегрируются в мембраны грамположительных (*S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий, нарушая их целостность.

ISSN 3030-3907

Ингибирование метаболических ферментов: Ионы меди вытесняют другие металлы (например, цинк или железо) из активных центров жизненно важных белков, парализуя клеточное дыхание.

Синергизм с известными препаратами: Синтез комплексов меди с уже существующими антибиотиками, такими как цефтриаксон или гемифлоксацин, значительно усиливает их базовую активность.

Комплексы на основе тиосемикарбазонов [46] показали высокую селективность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Способность меди проникать через богатую липидами клеточную стенку микобактерий делает её перспективным кандидатом для разработки противотуберкулезных средств нового поколения.

Нарушение гомеостаза меди в мозге является одним из патогенетических признаков болезни Альцгеймера. Медь участвует в агрегации амилоидных бляшек и генерации окислительного стресса, который разрушает нейроны.

Стратегия хелатирования: Современный подход заключается в использовании лигандов, способных реорганизовать распределение меди в мозге. Координационные соединения меди [47] могут выступать в роли «шаперонов», которые забирают избыточный металл из токсичных амилоидных скоплений и перераспределяют его обратно в нейроны, восстанавливая нормальную синаптическую функцию.

Антиоксидантная защита: Комплексы меди с витаминами группы В и Е [9, 48] исследуются на предмет защиты нейрональной ДНК от окислительного повреждения, что критически важно при лечении прогрессирующих деменций.

Пандемия COVID-19 стимулировала интерес к противовирусным свойствам металлов. Комплексы меди продемонстрировали способность блокировать ключевые ферменты вирусов. Молекулярный докинг комплексов меди с основаниями Шиффа показал высокое сродство к главной протеазе вируса SARS-CoV-2, что делает их потенциальными ингибиторами репликации вируса [49, 50]. В условиях «цитокинового шторма» комплексы меди с гидразоновыми лигандами помогают нейтрализовать избыточные свободные радикалы, снижая повреждение тканей легких [51, 52].

ISSN 3030-3907

Таблица 3.

Терапевтический потенциал комплексов меди при различных заболеваниях

Заболевание	Тип комплекса	Биологическая мишень	Ссылка
Бактериальные инфекции	Cu-Азометины	Мембрана, ДНК-гираза	[45]
Туберкулез	Cu-Тиосемикарбазоны	Синтез миколовых кислот	[46]
Болезнь Альцгеймера	Смешанно-лигандные Cu	Амилоид-бета (A\beta)	[47]
COVID-19	Cu-Гидразоны	Вирусная протеаза M^{pro}	[49]

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОАКТИВНОСТИ (IN SILICO)

В последние годы интеграция методов вычислительной химии в исследования координационных соединений стала стандартом де-факто. Использование теории функционала плотности (**DFT**) и молекулярного докинга позволяет сократить дистанцию между синтетической лабораторией и биологическими испытаниями, минимизируя затраты на дорогостоящий скрининг [51, 53, 54].

Теория функционала плотности применяется для определения электронной структуры, оптимизации геометрии и оценки реакционной способности медных комплексов [50, 55]. Энергетическая щель между высшей занятой (HOMO) и низшей вакантной (LUMO) орбиталями является критическим параметром. Небольшая величина Delta E (HOMO-LUMO gap) указывает на высокую химическую активность и мягкость молекулы, что часто коррелирует с её способностью взаимодействовать с биомишенями [53, 55]. На основе DFT рассчитываются такие параметры, как химическая жесткость, электроотрицательность и индекс электрофильности. Эти данные позволяют количественно оценить склонность комплекса меди к связыванию с нуклеофильными центрами ДНК [54, 56].

Картирование MEP визуализирует зоны распределения электронного заряда, идентифицируя потенциальные центры для электрофильных и нуклеофильных атак, что важно для понимания нековалентных взаимодействий с белками [50, 36].

Молекулярный докинг используется для предсказания наиболее стабильной конформации комплекса внутри активного центра

ISSN 3030-3907

биомакромолекулы и оценки энергии связывания (Binding Energy). Для комплексов меди критически важно понимание их взаимодействия с человеческим сывороточным альбумином (HSA/BSA), так как он является основным переносчиком лекарств в кровотоке [19, 57, 58]. Докинг-исследования показывают, что комплексы меди преимущественно связываются в сайтах I и II альбумина за счет гидрофобных взаимодействий и водородных связей с аминокислотными остатками (например, Trp-214) [19, 59]. Позволяет дифференцировать классическую интеркаляцию от бороздчатого связывания, оценивая стерическое соответствие лиганда спирали ДНК [22, 60].

Применение докинга позволило выявить потенциал медных хелатов в ингибировании:

1. **Главной протеазы SARS-CoV-2 (M^{pro}):** Комплексы на основе тиофена и гидразонов демонстрируют высокую аффинность к каталитическому сайту вируса [49, 61].
2. **Тирозинфосфатазы PTP-1B:** Теоретические модели подтверждают, что комплексы ванадия и меди могут эффективно блокировать этот фермент, регулируя метаболизм глюкозы и пролиферацию клеток [38].
3. **Киназы WEE1:** Новые исследования указывают на возможность медных комплексов блокировать контрольные точки клеточного цикла через прямое взаимодействие с АТФ-связывающим карманом киназ [41].

Современные вычислительные инструменты позволяют предсказывать параметры **ADME** (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция) на ранних этапах. Большинство новых координационных соединений меди оптимизируются таким образом, чтобы соответствовать критериям биодоступности при пероральном приеме [62]. Анализ *in silico* помогает предсказать гепатотоксичность и мутагенность соединений, что является решающим фактором для перехода к исследованиям *in vivo* [63].

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕКУЩИХ ПРОБЛЕМ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Несмотря на впечатляющие результаты *in vitro*, путь координационных соединений меди от лабораторной колбы до клинического применения сопряжен с рядом серьезных вызовов. Критическое осмысление этих препятствий необходимо для разработки стратегий следующего поколения.

Одной из главных проблем металлофармацевтики является биоспециация — изменение химической формы комплекса при попадании в сложную биологическую среду [64]. В плазме крови присутствуют эндогенные конкуренты (альбумин, глутатион, аминокислоты), которые

ISSN 3030-3907

могут вытеснять синтетический лиганд из координационной сферы меди. Если комплекс недостаточно кинетически инертен, он разрушается до того, как достигнет мишени, что ведет к системной токсичности свободного металла [64, 65]. Легкость перехода Cu(II) \leftrightarrow Cu(I) является палкой о двух концах. С одной стороны, это генерирует цитотоксические АФК в опухоли, с другой — может вызвать окислительный стресс в здоровых тканях [17, 18].

Для минимизации побочных эффектов и повышения биодоступности современные исследования фокусируются на интеллектуальных системах доставки. Инкапсуляция медных комплексов в липосомы, углеродные нанотрубки или использование координационных полимеров на основе прусской сини позволяет реализовать эффект повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект) в опухолях [18, 42]. Разработка комплексов, которые активируются только в условиях опухолевого микроокружения (например, при низком pH или высокой концентрации глутатиона), является одним из наиболее перспективных направлений [43]. Использование дисульфирам-содержащих наночастиц меди уже показало эффективность в лечении резистентного рака предстательной железы [34].

За последние годы область координационной химии меди претерпела значительную трансформацию. Мы перешли от поиска простых цитотоксиков к созданию прецизионных инструментов, способных манипулировать клеточным метаболизмом:

1.Купроптоз как доминанта: Открытие этого механизма дает меди уникальное преимущество перед платиной, позволяя уничтожать клетки с метаболической перестройкой и устойчивостью к апоптозу [4, 5]

2.Мультитаргетность: Способность медных комплексов одновременно выступать в роли нуклеаз, ингибиторов ферментов и антиоксидантов делает их идеальными кандидатами для лечения сложных патологий (рак, болезнь Альцгеймера, вирусные инфекции) [21, 47, 49].

3.Роль теории: Интеграция DFT и молекулярного докинга стала неотъемлемой частью дизайна, позволяя предсказывать активность на атомарном уровне [6, 56].

Будущее терапии на основе меди лежит на стыке химии координационных соединений и наномедицины. Основное внимание будет уделено созданию смешаннолигандных систем с высокой селективностью и разработке методов тераностики (терапия + диагностика), где медь может выступать как лечебный агент и радиофармпрепарат одновременно.

ВЫВОДЫ

ISSN 3030-3907

В ходе критического анализа литературы были сформулированы следующие ключевые выводы:

- **Эволюция дизайна:** Переход от моноядерных к смешаннолигандным и наноразмерным системам позволил существенно повысить стабильность комплексов в физиологических средах и снизить системную токсичность.
- **Механистический прорыв:** Идентификация купроптоза как доминирующего механизма гибели клеток при воздействии ионофоров меди радикально меняет стратегию поиска противоопухолевых агентов, перенося акцент на митохондриальный метаболизм.
- **Биоинспирированная активность:** Комплексы меди на основе оснований Шиффа эффективно имитируют функции природных нуклеаз, обеспечивая селективное расщепление ДНК через генерацию локальных АФК.
- **Мультидисциплинарный подход:** Успех современных исследований напрямую связан с синергией синтетической химии и теоретического моделирования (In silico), что позволяет проводить рациональный дизайн молекул с заданными параметрами ADME.
- **Перспективы:** Будущие исследования должны быть сфокусированы на преодолении барьера биоспециации и развитии методов «умной» доставки (smart delivery), что позволит трансформировать накопленный массив фундаментальных знаний в реальные клинические протоколы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Figueiredo F., et al. Encapsulation of Cu(I)-NHC complexes inside cyclodextrin for catalysis in living cells // Chemical Science. – 2025. – Vol. 16, № 42. – P. 19727–19736. – DOI: 10.1039/D5SC04711K.
2. McMahon A., et al. Advanced drug delivery systems for disulfiram-based cancer therapy // Journal of Controlled Release. – 2020. – Vol. 319. – P. 352–359. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.01.001.
3. Molinaro C., et al. Indenoisoquinoline copper(II) complex inhibits topoisomerase I and induces autophagy // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 837373. – DOI: 10.3389/fonc.2022.837373.
4. Luo Y.Q., et al. Copper(II) terpyridine complexes as potential anticancer agents BEL-7402 cells // Dalton Transactions. – 2022. – Vol. 51. – P. 1968–1978. – DOI: 10.1039/D1DT02988F.
5. Ge E.J., et al. The coordination between copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia // Nature Reviews Cancer. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 102–113. – DOI: 10.1038/s41568-021-00417-2.

ISSN 3030-3907

6. Valentova J., et al. Copper(II) Schiff base complexes derived from 2-pyridinecarbaldehyde N-oxide: DNA/BSA binding and cytotoxicity // Chemistry – A European Journal. – 2025. – Vol. 31, № 71. – e01578. – DOI: 10.1002/chem.202501578.
7. El-Gammal O.A., et al. Structural characterization and biological activity of new Schiff base metal complexes // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 330. – P. 115522. – DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115522.
8. Ji P., et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications // Pharmaceuticals. – 2023. – Vol. 16, № 2. – P. 234. – DOI: 10.3390/ph16020234.
9. El-Megharbel S., Hamza R., Gobouri A., Refat M. Synthesis of a new antidiabetic agent by complex interaction of vanadyl (II) sulfate and vitamin B1: structural characteristics, DNA damage protection, structural changes, and antioxidant studies // Applied Organometallic Chemistry. – 2019. – DOI: 10.1002/aoc.4892.
10. Basaran E., et al. Chiral Pd(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(II) Schiff base complexes: anticancer and molecular docking studies // Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol. 129. – P. 106176. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106176.
11. Naglah A., et al. Synthesis, characterization, and antidiabetic effects of mixed ligand complexes of vanadyl(II) adenosine monophosphate amino acids // Future Medicinal Chemistry. – 2019. – DOI: 10.4155/fmc-2018-0471.
12. El-Gammal O.A., et al. Catalytic and DNA-binding activity of Co(II), Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 326. – P. 115223. – DOI: 10.1016/j.molli.2020.115223.
13. Wang B., et al. Ni(II) 4′-phenyl-terpyridine complexes: antiproliferative activity and biomolecule interaction // JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry. – 2023. – Vol. 28, № 7. – P. 627–641. – DOI: 10.1007/s00775-023-02011-3.
14. Ylagan R.M.P., et al. Transition metal catalyzed carbocyclization reactions using 1,6-enynes // Chemical Science. – 2025. – Vol. 16. – P. 1490–1505. – DOI: 10.1039/D4SC02645D.
15. Mistry S., et al. DNA/protein binding and cytotoxicity of copper(II) complexes based on piperazinyl moiety // ChemistrySelect. – 2018. – Vol. 3, № 31. – P. 9102–9112. – DOI: 10.1002/slct.201801757.
16. Fabbrizzi L. Beauty in chemistry: making artistic molecules with Schiff bases // Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85, № 19. – P. 12212–12226. – DOI: 10.1021/acs.joc.0c01420.
17. Bai H., et al. Prussian blue dual-targeted nanosystem for acute myeloid leukemia therapy // Chemical Engineering Journal. – 2021. – Vol. 405. – P. 126891. – DOI: 10.1016/j.cej.2020.126891.

ISSN 3030-3907

18. Liu Q., et al. Metal complexes against multi-drug resistant bacteria: recent advances // Dalton Transactions. – 2025. – Vol. 54, № 46. – P. 17025–17059. – DOI: 10.1039/D5DT01963J.
19. Yadav A., et al. Bioactivity profile of Cu, Co, Zn and Ni Schiff base complexes: a five-year review // Inorganic Chemistry Communications. – 2025. – Vol. 181. – P. 115151. – DOI: 10.1016/j.inoche.2025.115151.
20. Kamel M.S., et al. Optical characteristics of Ru(III) and Cr(III) chelates derived from benzylidene-amino-phenyl-methanone // ChemistrySelect. – 2025. – Vol. 10, № 36. – e02209. – DOI: 10.1002/slct.202502209.
21. Frei A., et al. Metal complexes as a promising source for new antibiotics // Chemical Science. – 2020. – Vol. 11, № 10. – P. 2627–2639. – DOI: 10.1039/C9SC06460E.
22. Elshafie H.S., et al. Biochemical characterization of Gemifloxacin metal complexes against pathogens // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 2110. – DOI: 10.3390/ijms23042110.
23. Basaran E., et al. Chiral Pd(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(II) Schiff base complexes: anticancer and molecular docking studies // Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol. 129. – P. 106176. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106176.
24. Da Silva D.A., et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2022. – Vol. 226. – P. 111634. – DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111634.
25. Figueiredo F., et al. Encapsulation of Cu(I)-NHC complexes inside cyclodextrin for catalysis in living cells // Chemical Science. – 2025. – Vol. 16, № 42. – P. 19727–19736. – DOI: 10.1039/D5SC04711K.
26. Zhou P., et al. Multifunctional copper-chelator polymeric nanoparticles for metastatic breast cancer // Biomaterials. – 2019. – Vol. 195. – P. 86–99. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.007.
27. Zimbone S., et al. Ionophoric activity of VEGF165 pro-apoptotic fragment on HUVEC cells // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 8. – P. 2866. – DOI: 10.3390/ijms21082866.
28. Frei A., et al. Metal complexes as a promising source for new antibiotics // Chemical Science. – 2020. – Vol. 11, № 10. – P. 2627–2639. – DOI: 10.1039/C9SC06460E.
29. Alkhokhani F.S., et al. Structural analysis of new Pd(II), VO(II), Zn(II) and Cr(III)-azomethine metal chelates: DNA interaction, biological screening and theoretical methods // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1246. – P. 131139. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131139.

ISSN 3030-3907

30. Abumelha H.M., et al. Co(II), Ni(II) and Cu(II)-thiophene complexes: apoptosis and pharmacophore modeling // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 328. – P. 115483. – DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115483.
31. Luo Y.Q., et al. Copper(II) terpyridine complexes as potential anticancer agents BEL-7402 cells // Dalton Transactions. – 2022. – Vol. 51. – P. 1968–1978. – DOI: 10.1039/D1DT02988F.
32. Ge E.J., et al. The coordination between copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia // Nature Reviews Cancer. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 102–113. – DOI: 10.1038/s41568-021-00417-2.
33. Mannaa A.H., et al. Divalent transition metal complexes with triazolopyridine Schiff base: theoretical and biological studies // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 31192. – DOI: 10.1038/s41598-025-15782-3.
34. Krishnan D., Sheila A. Bio-inspired aldimine-based copper complexes as artificial nucleases // ChemistrySelect. – 2025. – Vol. 10, № 35. – e02477. – DOI: 10.1002/slct.202502477.
35. Kamel M.S., et al. Optical characteristics of Ru(III) and Cr(III) chelates derived from benzylidene-amino-phenyl-methanone // ChemistrySelect. – 2025. – Vol. 10, № 36. – e02209. – DOI: 10.1002/slct.202502209.
36. Yavuz Ş. Antimicrobial activity of metal complexes with p-hydroxybenzaldehyde Schiff base // Journal of Molecular Structure. – 2026. – Vol. 1359. – P. 145490. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2026.145490.
37. Reeder D. Potential of vanadium in medical applications // Inorganica Chimica Acta. – 2020. – Vol. 504. – P. 119445. – DOI: 10.1016/j.ica.2020.119445.
38. El-Shafey E.S., Elsherbiny E.S. Role of apoptosis and autophagy in insulin-enhancing activity of oxovanadium(IV) bipyridine complex in streptozotocin-induced diabetic mice // BioMetals. – 2020. – Vol. 33. – P. 123–135. – DOI: 10.1007/s10534-020-00237-1.
39. Vakili-Samiani S., et al. WEE1 kinase, a potential target in cancer therapy // Mutation Research. – 2022. – Vol. 824. – P. 111776. – DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2022.111776.
40. Enamullah M., et al. Di- and mononuclear copper(II) complexes with nitrophenyliminobenzylal-based Schiff bases // New Journal of Chemistry. – 2025. – Vol. 49, № 39. – P. 17106–17123. – DOI: 10.1039/D5NJ02584B.
41. Wang Y., et al. Cuproptosis: a new form of programmed cell death // Cellular & Molecular Immunology. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 867–868. – DOI: 10.1038/s41423-022-00866-1.

ISSN 3030-3907

42. Maiti B.K., Moura J.J.G. Diverse biological roles of the tetrathiomolybdate anion // Coordination Chemistry Reviews. – 2021. – Vol. 429. – P. 213635. – DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213635.
43. Ruprecht N., et al. Generation of stable cisplatin-resistant lung adenocarcinoma cells // Pharmaceuticals. – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. 109. – DOI: 10.3390/ph13060109.
44. El-Gammal O.A., et al. Structural characterization and biological activity of new Schiff base metal complexes // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 330. – P. 115522. – DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115522.
45. Mohamadi M., et al. DNA/BSA binding features of a mixed ligand copper(II) complex // ChemistrySelect. – 2019. – Vol. 4, № 47. – P. 13932–13939. – DOI: 10.1002/slct.201904120.
46. Basaran E., et al. Chiral Pd(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(II) Schiff base complexes: anticancer and molecular docking studies // Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol. 129. – P. 106176. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106176.
47. Cruz-Navarro J., et al. Advances in the exploration of coordination complexes of vanadium in the realm of Alzheimer's disease: a mini review // Molecules. – 2025. – Vol. 30, № 12. – DOI: 10.3390/molecules30122547.
48. Alsuhaibani A.M., et al. Theoretical study of a new drug combining vanadyl sulfate and vitamin E: a new antioxidant drug for female reproductive health // Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia. – 2024. – Vol. 38, № 4. – DOI: 10.4314/bcse.v38i4.14.
49. Parveen S. Biophysical and theoretical study of benz[c]coumarin-functionalized Schiff base with human serum albumin // Chemical Papers. – 2021. – Vol. 75, № 6. – P. 2339–2351. – DOI: 10.1007/s11696-020-01496-5.
50. Abd El-Lateef H.M., et al. Structure-DFT-bioactivity correlation in mixed-ligand Fe(III), Mn(II) and V(IV)O complexes // Dalton Transactions. – 2026. – DOI: 10.1039/D5DT02558C.
51. Milaeva E.R. Metal-based antioxidants — potential therapeutic candidates for prevention of oxidative stress-associated carcinogenesis // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 11, № 21. – P. 2703–2713. – DOI: 10.2174/156802611798040741.
52. Selaković S., et al. Cu(II) complexes with a salicylaldehyde derivative and α-diimines: synthesis, characterization and biological activity // Dalton Transactions. – 2024. – Vol. 53, № 6. – P. 2770–2788. – DOI: 10.1039/D3DT03862A.
53. El-Gammal O., et al. Synthesis, spectral, DFT, DNA binding and antioxidant activity of vanadyl (IV) complexes of symmetric bis-thiosemicarbazides // Journal of Molecular Structure. – 2023. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135335.

ISSN 3030-3907

54. Sheetal, et al. Theoretical and biological evaluations of vanadyl, cobalt and copper chelates: DFT, molecular docking and antimicrobial investigations // Asian Journal of Chemistry. – 2025. – DOI: 10.14233/ajchem.2025.33917.
55. Abd El-Lateef H.M.A., et al. Development of metal complexes for the treatment of coronaviruses // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6418. – DOI: 10.3390/ijms23126418.
56. Jain P., et al. Ni(II) and Cu(II) complexes of thiosemicarbazone: theoretical and biological studies // Applied Organometallic Chemistry. – 2020. – Vol. 34, № 9. – e5736. – DOI: 10.1002/aoc.5736.
57. Bally J.N., et al. DNA/BSA binding and antimicrobial properties of biguanide-Cu(II) complexes // Chemistry & Biodiversity. – 2024. – Vol. 21, № 11. – e202400733. – DOI: 10.1002/cbdv.202400733.
58. Damena T., et al. Synthesis, characterization and biological activity of new V(IV) and Co(II) complexes // ACS Omega. – 2022. – Vol. 7, № 5. – P. 4389–4404. – DOI: 10.1021/acsomega.1c06205.
59. Majumder A., et al. Cu(II), Mn(II) and Zn(II) complexes with anthracene-attached ligand: DNA binding profile // ChemistrySelect. – 2022. – Vol. 7, № 5. – e202104319. – DOI: 10.1002/slct.202104319.
60. Zehra S., et al. Benzothiazole Schiff base Cu(II)/Zn(II) drugs: DNA binding and cytotoxic activity // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. – 2019. – Vol. 37, № 7. – P. 1863–1879. – DOI: 10.1080/07391102.2018.1467794.
61. Althagafy H.S., et al. Pharmacological updates on nifuroxazide: molecular mechanisms // European Journal of Pharmacology. – 2023. – Vol. 951. – P. 175776. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175776.
62. Xue J., et al. Dendritic Ni(II) Schiff base complexes in ethylene oligomerization // ChemistrySelect. – 2023. – Vol. 8, № 13. – e202204866. – DOI: 10.1002/slct.202204866.
63. Al-Hazmi G.A.A., et al. Green synthesis of Fe(III), Cu(II), Zn(II) and Ni(II) Schiff base complexes: docking and biological studies // Applied Organometallic Chemistry. – 2020. – Vol. 34, № 3. – e5403. – DOI: 10.1002/aoc.5403.
64. Abd El-Lateef H.M., et al. Recent review on the potent antioxidant activity of coordination compounds // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 213. – DOI: 10.3390/antiox12020213.
65. Borge V., Patil R. Stability of vanadium chalcone complexes // Stability and Applications of Coordination Compounds. – 2020. – DOI: 10.5772/intechopen.88072.

ISSN 3030-3907