



МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.Р. Милаева¹, М.А. Додохова^{2*}, Д.Б. Шпаковский¹, Т.А. Антоненко¹, А.В. Сафроненко²,
И.М. Котиева², Е.Ф. Комарова², Е.В. Ганцгорн², М.С. Алхусейн-Кулягинова²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

В обзоре проанализированы данные, представленные в доступной нам медицинской и научной литературе, посвященные доклиническому изучению *in vitro* цитотоксических свойств оловоорганических соединений (ООС), а также основных механизмов их действия. Последние, в частности, заключаются во взаимодействии со свободными SH группами белков, иницировании окислительного стресса, связывании с ДНК, взаимодействии с рецепторами, а также активированием апоптоза за счет повышения экспрессии каспаз, проапоптотических белков и уменьшением антиапоптотического белка. В зависимости от донорного лиганда ООС проявляют специфическую цитотоксичность по отношению к опухолевой клеточной линии. Высокий цитотоксический потенциал ООС указывает на целесообразность их дальнейшего изучения *in vivo* и разработки в качестве кандидатов для создания лекарственных средств для противоопухолевой и антиметастатической терапии.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, цитотоксичность, механизм противоопухолевого действия, доклинические исследования *in vitro*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ (№ 19-13-00084) и РФФИ (№ 18-03-00203, № 20-03-00471).

Для цитирования: Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина*. 2021;17(2):88–99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>

Поступила 20.02.2021

Принята после доработки 27.04.2021

Опубликована 10.06.2021

MECHANISMS OF THE CYTOTOXIC ACTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS

Elena R. Milaeva¹, Margarita A. Dodokhova^{2*}, Dmitry B. Shpakovsky¹,
Taisiya A. Antonenko¹, Andrej V. Safronenko², Inga M. Kotieva², Ekaterina F. Komarova²,
Elena V. Gantsgorn², Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova²

¹ Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory Str., 1, building 3

² Rostov State Medical University of the Ministry of Health care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky Lane, 29

This review analyzed the literature data on the *in vitro* preclinical study of the cytotoxic properties of organotin compounds, as well as the main mechanisms of their action. The latter consist in interacting with

SH groups of proteins, initiating oxidative stress, binding to DNA, interacting with receptors, as well as activate apoptosis by increasing the expression of caspases, proapoptotic proteins, and decreasing antiapoptotic proteins. Organotin compounds, depending on the donor ligand, exhibit specific cytotoxicity towards certain tumor cell lines. The high cytotoxic potential indicates the possibility of further development *in vivo* and research of organotin compounds as candidates for the creation of drugs for anticancer and antimetastatic therapy.

Keywords: organotin compounds, cytotoxicity, mechanism of antitumor action, *in vitro* preclinical studies

Conflict of Interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: this work was supported by grants from the Russian Science Foundation (No. 19-13-00084) and the Russian Foundation for Basic Research (No. 18-03-00203, No. 20-03-00471).

For citation: Milaeva E.R., Dodokhova M.A., Shpakovsky D.B., Antonenko T.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Gantsgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S. Mechanisms of the Cytotoxic Action of Organotin Compounds. *Journal Biomed.* 2021;17(2):88–99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>

Submitted 20.02.2021

Revised 27.04.2021

Published 10.06.2021

Введение

Одной из актуальных задач медицинской химии и экспериментальной фармакологии на пути создания новых лекарственных средств (ЛС) является отбор перспективных физиологически активных соединений с помощью методик первичного скрининга. На ранних этапах тестирования того или иного вида активности, в т. ч. цитотоксической, используют модельные реакции и процессы либо *in vitro* биохимические системы, максимально приближенные к физиологическим условиям [1].

Ярким примером веществ, активно изучаемых в качестве кандидатов в разряд ЛС, являются субстанции, в состав молекул которых входит атом металла. На современном мировом фармацевтическом рынке сформировался отдельный сектор, представленный различными ЛС на основе соединений металлов (metal-based drugs).

Особый научно-практический интерес в настоящее время вызывают соединения олова, относящиеся к классу металлоорганических соединений и содержащие связи «олово—углерод». Круг этих соединений чрезвычайно обширен, а их биологическая активность *in vitro* исследована достаточно подробно. Главной характеристикой олово-

органических соединений (ООС) является высокая цитотоксичность. Но именно это свойство может быть использовано для создания противопухолевых ЛС нового поколения с механизмом действия, отличным от цисплатина.

ООС общей формулы R_nSnX_{4-n} представляют собой металлоорганические соединения, которые содержат, по крайней мере, один ковалентно связанный с атомом углерода атом олова.

Активность ООС определяется несколькими химическими структурными факторами:

- 1) природой заместителей R;
- 2) координационной доступностью атома Sn для образования связи с мишенью;
- 3) относительно стабильной связью L-Sn (например, S-Sn);
- 4) медленной гидролитической деструкцией [35].

Наличие одной или нескольких ковалентных связей C-Sn влияет на активность соединения и зависит от числа и природы алкильных заместителей (R), связанных с Sn-центром [25]. Характер действия для соединений R_nSnX_{4-n} , содержащих различные группы R (R=Me, Et, Pr и Bu), как показывает мета-анализ, зависит

от типа и числа групп R, а биологическая активность уменьшается в следующем ряду: n-Bu>Ph и Et>Me [35]. Вариация алкильного или арильного заместителя в ООС показала заметное влияние на биологическую активность этих соединений [18, 26]. Как правило, тризамещенные производные R_3SnX проявляют более высокую активность, чем R_2SnX_2 или R_1SnX_3 , тогда как R_4Sn обладают крайне высокой токсичностью. Более низкая активность производных дизамещенных соединений R_2SnX_2 может быть объяснена токсичностью лигандов и степенью гидрофильности комплексов. Показано, что производные, содержащие две органические группы R, влияют на клеточный метаболизм, а тризамещенные соединения R_3SnX способствуют переносу гидроксильных ионов через митохондриальную мембрану [12]. Важно отметить, что ООС R_3SnX , содержащие три связи Sn-C, обладают наиболее высокой цитотоксичностью, причём соединения, содержащие арильные группы, менее токсичны, чем соединения с алкильными группами [22].

Триалкил- и триарилоловоорганические соединения могут действовать как агонисты ретиноидных X рецепторов (RXR) благодаря их способности координироваться с лиганд-связывающим доменом подтипов RXR, которые могут модулировать процессы транскрипции [23].

Триоловоорганические соединения, такие как Bu_3SnCl и Ph_3SnCl , проявляют выраженный апоптотический эффект путем повышения активности каспазы, что приводит к блеббину мембран и ядерной фрагментации с дальнейшим некрозом, а также путем экспрессии проапоптотического белка p53, и повышением экспрессии другого проапоптотического белка Bax [13]. Напротив, экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 значительно уменьшается уже после 24 ч инкубации с Ph_3SnCl (по сравнению с контрольными клетками

и Bu_3SnCl), в то время как ингибирующий эффект Bu_3SnCl проявляется только через 48 ч. При длительной инкубации данные соединения демонстрируют сходные цитотоксические эффекты.

Органические лиганды способствуют модуляции биологической активности и минимизируют побочные эффекты, вызванные общей токсичностью ООС. Замена лигандов, координированных с атомом Sn (IV), на цитопротекторные может привести к образованию соединений с высокой антипролиферативной активностью *in vitro* против широкого спектра опухолей и одновременно к уменьшению их общей токсичности. Такие лиганды могут включать производные никотиновой кислоты, полиокса и биологически релевантные карбоновые кислоты, стероидные кислоты, лиганды, содержащие фенольные фрагменты и основания Шиффа [5].

Группа X в соединениях R_nSnX_{4-n} может увеличивать активность, если она сама обладает биологическим действием или способствует транспорту соединения к мишени, но может и снижать активность, если она хелатирована с атомом Sn (IV). Показано, что соединения со связью Sn-O обладают высокой активностью по сравнению с соединениями, в которых атом Sn связан с атомом S [11]. Фрагменты R_nSn могут легко образовывать комплексы различного состава, обладающие различной стабильностью с лигандами, содержащими донорные атомы S, N, O и P.

Целью настоящего обзора является обобщение представленных в литературе данных первичного скрининга *in vitro* ООС с различными донорными лигандами и возможных механизмов их цитотоксической активности для оценки перспектив исследования противоопухолевого и антиметастатического эффекта ООС *in vivo*.

Оловоорганические комплексы с O-донорными лигандами

Растущий в последние годы интерес к оловоорганическим карбоксилатам в значительной степени обусловлен их структурным разнообразием и широтой терапевтической активности. Противоопухолевая активность различных оловоорганических карбоксилатов подробно изучена [24].

Исследования *in vitro* (Z)-4-(4-цианофениламино)-4-оксобутил-2-еновой кислоты (LH) и ее комплекса с трифенилоловом (Ph_3SnL) выявили спонтанное связывание этих соединений с ДНК посредством интеркаляции. Экспериментальные данные для этих соединений, полученные с помощью спектральных методов и электрохимических методов (циклическая вольтамперометрия), были сопоставимы. Для Ph_3SnL продемонстрировано более прочное связывание с ДНК при 37°C и двух значениях pH (желудок — 4,7 и кровь — 7,4), причём координация оказалась стабильнее в кислой среде (pH 4,7). Связывание по механизму интеркаляции также подтверждено методом вискозиметрии, который показал тенденцию к увеличению относительной вязкости ДНК при постепенном добавлении различных концентраций соединения. При этом для обоих соединений не обнаружено антиоксидантной активности [6].

В комплексах олова с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) $\{[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{O-HTBA})] \cdot 0,7(\text{H}_2\text{O})\}_n$ и $[(n\text{-Bu})_3\text{Sn}(\text{O-HTBA}) \cdot \text{H}_2\text{O}]$ лиганд $\text{H}_2\text{TБК}$ координирован с атомом Sn (IV) за счет связи Sn-O, в то время как атом S остается свободным. Эти соединения демонстрируют более высокую цитотоксичность, чем цисплатин: по результатам исследований, проведенных на клетках аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7), значения концентрации полумакизмального ингибирования (IC_{50}) для них в 272 и 179 раз, соответственно, ниже, чем у цисплатина. Результаты определения цитотоксичности *in vitro* показали, что ком-

плекс $[(n\text{-Bu})_3\text{Sn}(\text{O-HTBA}) \cdot \text{H}_2\text{O}]$ проявляет более высокую активность по сравнению с $\{[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{O-HTBA})] \cdot 0,7(\text{H}_2\text{O})\}_n$ для всех протестированных опухолевых клеточных линий человека — рак шейки матки (HeLa), рак яичников (OAW-42), инвазивный протоковый рак молочной железы (MDA-MB-231), карцинома легкого (A549), светлоклеточный рак почки (Caki-1). Результаты анализа с использованием метода точной цитометрии показали, что данные соединения не имеют избирательности воздействия, вызывая выраженный цитотоксический ответ у нормальных и атипичных клеток и остановку клеточного цикла в S-фазе. Апоптотическая гибель клеток требует прямого или косвенного взаимодействия с ДНК. Поскольку нет никаких доказательств прямого взаимодействия ООС с нуклеотидами при промежуточных значениях pH (4,0–9,5), противоопухолевая активность ООС может не включать непосредственного взаимодействия с ДНК в физиологических условиях. Напротив, обнаружено, что комплексы ингибируют окисление полиненасыщенных жирных кислот до гидропероксидов при действии фермента липоксигеназы (LOX), таким образом, взаимодействуют с ДНК косвенно. Следовательно, можно предположить, что оловоорганические комплексы с ТБК могут взаимодействовать с ферментами, которые вызывают апоптоз атипичных клеток [8].

Комплекс олова с 2-меркаптониотиновой кислотой (SnMNA) также оказался эффективным и перспективным противоопухолевым агентом в экспериментах *in vitro*. Так, обнаружена значительная антипролиферативная активность *in vitro* для двух различных линий опухолевых клеток MCF-7, причем значения IC_{50} жизнеспособности клеток и пролиферации роста были значительно ниже, чем для цисплатина. SnMNA индуцирует существенное необратимое ингибирование роста клеток,

которое сохраняется после обработки средой без него. Данный комплекс в концентрации 60 нМ индуцирует апоптоз в 66% клеток MCF-7. Апоптотическая смерть, вызванная данным комплексом, подтверждается анализом фрагментации ДНК, в котором наблюдаются фрагменты олигонуклеосомного размера. Для данного комплекса, предположительно, происходит гидролиз связи Sn-O с сохранением связи Sn-S. В результате образуется мономерный комплекс MNA и гидроксид трифенилолова, активность которого намного выше, чем для индивидуального гидроксида трифенилолова, что, в свою очередь, свидетельствует о лучшем связывании комплекса с активным сайтом мишени. Цитотоксичность карбоксилатов диметил- и дибутилолова на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислот исследована по отношению к четырем типам клеточных линий человека: A-549, MCF-7, аденокарциноме толстой кишки (SW480), карциноме толстой кишки (HCT-116) и диплоидной линии клеток человека, состоящей из фибробластов (WI-38) [4].

Таким образом, при анализе данных литературы о цитотоксической активности ООС с O-донорными лигандами выявлены следующие закономерности: активность производных дибутилолова намного выше, чем у аналогичных производных диметилолова; карбоксилаты трифенилолова на основе полициклических жирных кислот проявляют более высокую активность по сравнению с аналогичными производными триметилолова; в целом липофильные тризамещенные ООС активнее, чем дизамещенные.

Оловоорганические комплексы с S-донорными лигандами

Липофильные ООС R_nSnX_{4-n} являются мембранно-активными ксенобиотиками и при накоплении в липидном бислое кле-

точных мембран могут вызывать окислительный стресс в живом организме [33]. Основной «маршрут» в этих процессах связан со стимулирующим эффектом пероксидного окисления липидов в присутствии R_nSnX_{4-n} . ООС способны взаимодействовать с пероксильными радикалами $LIPOO\bullet$, образуясь при пероксидном окислении ненасыщенных жирных кислот молекулярным кислородом, и продуцировать активные органические радикалы $R\bullet$ вследствие гомолитического расщепления связей Sn-C в реакциях радикального замещения с участием R_nSnX_{4-n} .

Оловоорганический комплекс $[Ph_3Sn(cmbzt)]_2(SnCMB)$ (CMB) = 5-хлор-2-меркаптобензотиазол) продемонстрировал выраженные цитотоксическое, антиметастатическое и противоопухолевое действия. Значения IC_{50} почти в 200 раз ниже (155 нМ), чем для цисплатина (32,8 мМ) на клетках леймиосаркомы (LMS). Соединение проявило умеренную цитотоксичность на клетках нормальных фибробластов легких плода человека (MRC-5), которая проявлялась при концентрациях, превышающих 250 нМ. Клеточная пролиферация MRC-5 при значении IC_{50} для клеток LMS (155 нМ) снизилась на 17% по сравнению с контролем. Однако, несмотря на то, что значение IC_{50} для опухолевых клеток оказалось чрезвычайно низким, комплекс способен вызывать сильное необратимое ингибирование роста клеток, сохраняющееся после обработки средой без него только в дозах, более чем в 15 раз превышающих значение IC_{50} . Следовательно, для полного подавления пролиферации клеток необходимы более высокие дозы соединения, поскольку при низких концентрациях клетки проявляют лекарственную устойчивость [21].

Исследованы комплексы Ph_3SnL с двумя производными тионов — 4,6-диамин-пиримидин-2-тионом Ph_3Sn (DAPMT) и с имидазолидин-2-тионом Ph_3Sn (HIMT)Cl. Была

измерена цитотоксичность комплексов после 48-ми ч инкубации на клеточных опухолевых линиях HeLa, MCF-7 и SK-LMS-1 и нормальных фибробластах человека, выделенных из легких (CCD39Lu). Изменения в клеточной морфологии можно было наблюдать уже через 24 ч обработки. Результаты показали, что оба комплекса обладают выраженной цитотоксической активностью. Важно отметить, что сами лиганды (DAMPT, HMIT) неактивны в исследуемом диапазоне концентраций, в то время как оба комплекса обладают сходной активностью. Соединения наиболее эффективны в отношении клеток SK-LMS-1 ($IC_{50}=0,1 \mu M$), что важно, поскольку доступные в настоящее время методы лечения лейомиосаркомы неэффективны. Оба комплекса обладают избирательной цитотоксичностью, а именно — относительно нормальных клеток — в 4 раза и в 3 раза, соответственно, более активны в случае SK-LMS-1, чем для CCD39Lu: IC_{50} составляет 0,4 и 0,34 μM , соответственно [17]. Такая селективность редко встречается для ООС и перспективна в случае рассматриваемого соединения в качестве кандидата в химиотерапевтические агенты.

Соединения на основе бис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)олова с гетероциклическими тиамидами — 2-меркаптопиримидином (PMTN), 2-меркапто-4-метилпиримидином (MPMTN), 2-меркаптопиридином (PYTN), 2-меркаптобензотиазолом (MBZTN) — были протестированы на цитотоксичность *in vitro* в отношении MCF-7. Соединения проявили более высокую цитотоксическую активность, чем цисплатин. Противоопухолевая активность этого ряда соединений зависит от природы тиамида и наличия затрудненного фенольного фрагмента, способного образовывать относительно стабильные феноксильные радикалы [31].

Биологическая активность соединений Sn (IV) с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркапто-

фенолом оценивалась на раковых клеточных линиях MCF-7 и HeLa и сравнивалась с нормальными клетками линии MRC-5. Наибольшая активность в отношении обеих опухолевых клеточных линий была определена для комплекса трифенилолова со значениями IC_{50} 250 нМ (MCF-7) и 160 нМ (HeLa). Высокая антипролиферативная активность объясняется высокой липофильностью и способностью взаимодействовать с SH-группами тубулина, что влияет на митотическую активность. В данном исследовании показано, что введение цитопротекторной фенольной группы снижало цитотоксичность соединений, и была достигнута некоторая селективность, более выраженная цитотоксичность в отношении злокачественных клеток по сравнению с нормальными [32].

Оловоорганические комплексы с N-донорными лигандами

Модификация молекул ООС путем введения углеводного фрагмента может привести к увеличению растворимости молекулы и минимизации неспецифичной токсичности. Проводятся исследования, посвященные синтезу новых хелатных производных сахаридов, обеспечивающие возможность связывания и повышения стабильности образующихся комплексов металлов. Например, одним из лигандов является D-глюкозамин, применяемый в качестве пищевой добавки. Преимущество такого подхода заключается в том, что для агента становятся доступны углеводные транспортные и метаболические пути в организме.

Противоопухолевую активность комплексов с глюкозаминами *in vitro* определяли посредством скрининга 20-ти различных клеточных линий карциномы человека различного гистологического происхождения. Соединения показали выраженную цитотоксическую активность только в отношении клеточной линии карциномы ротовой

полости человека (DWD) при значении IC_{50} < 10 μ M) [34].

ООС на основе 5,7-ди-*тпет*-бутил-1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидина (dbtp) и 5,7-дифенил-1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидина (dptp) продемонстрировали дозозависимый антипролиферативный эффект в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), HeLa и MCF-7. Как правило, цитотоксичность соединений соответствует порядку Bu>Ph>Et>Me в отношении атипичных клеток. Производные бутил- и фенилолова ингибируют рост клеток в S-фазе, вызывая апоптоз, значения IC_{50} лежат в диапазоне 0,3–1,2 μ M [7].

Искаженные октаэдрические одноядерные соединения Sn (IV) 4'-pN, N-бис (2-гидроксиэтил) бензил-2,2': 6,2''-терпиридин и 4'-p-9-антраценвинил-2,2': 6,2''-терпиридин демонстрируют более высокую или сходную цитотоксичность в отношении клеточных линий HeLa и MCF-7 по сравнению с цисплатином [30].

В ряде данных соединений производное монометилолова проявляет более высокую активность. Учитывая, что ООС с одной фенильной группой проявляет сходную активность с соответствующим дизамещенным производным, активность соединений монометилолова следует связывать с их более низкой липофильностью.

Имины, или основания Шиффа, являются универсальными лигандами в координационной химии ввиду простоты их синтеза, широкого биомедицинского применения и способности образовывать стабильные комплексы с оловом. В ряду ароматических оснований Шиффа производные пиридоксаля и их комплексы с металлами вызывают интерес ввиду их высокой противоопухолевой активности. Пиридоксальфосфат является биологически активной формой витамина B_6 , действующей в качестве кофермента в биосинтетических и регуляторных процессах. В присутствии ионов металлов пиридоксаль может катализировать

важные метаболические реакции (переаминоирование, декарбоксилирование и рацемизация аминокислот) [27].

ООС (IV) с основаниями Шиффа 2,2'-{пиридин-2,6-диилбис [(E) метанилиден (E) азанилиден]}дифенолята, были протестированы в отношении клеток колоректальной аденокарциномы, типа С (HCT-15), MCF-7, миелогенного лейкоза (K562), глиобластомы человека (U251), рака простаты (PC-3) и аденокарциномы легкого человека (SKLU-1). Соединения проявляют более высокую активность, чем цисплатин (до 52 раз), по отношению к клеточной линии K562. Диапазон IC_{50} составляет 0,29–5,30 μ M в случае линии клеток K562. Наименьшее значение IC_{50} демонстрирует ООС, в молекулах которого группы Cl и NO_2 находятся в ароматическом кольце [16].

Дизамещенные ООС N- (2-пиридилметил)ариламина оценивали на панели клеточных линий, таких как почечная карцинома человека (A498), аденокарцинома молочной железы (EVSA-T), немелкоклеточная карцинома легкого человека (H226), рак яичника человека (IGROV), меланома человека (M19 MEL), MCF7 и рак толстой кишки человека (WIDR).

Показано, что цитотоксический потенциал зависит от природы группы при атоме олова и длин связей Sn-N (при более длинных связях соединения проявляют более высокую активность). Диапазон значений IC_{50} составляет от 0,003 до 4,82 μ M [10].

Цитотоксичность комплексов с основаниями Шиффа, имеющих общие фрагменты пиридоксаля и фенола, была изучена *in vitro* на пяти линиях рака человека: U-251, K-562, HCT-15, MCF-7 и SKLU-1. Основные структурные различия в этих молекулах заключаются во введении в ароматическое кольцо заместителей в двух различных положениях аминофенольной части, а также в природе органической группы при атоме олова (Bu, Ph). Данные

по активности после 48-ми ч культивирования показали, что все производные пиридоксаля были значительно более цитотоксичны, чем цисплатин, используемый в качестве положительного контроля. Отмечено, что присутствие нитрогруппы или атома галогена (F, Cl) в ароматическом кольце приводит к повышению активности ООС. Биоизостерическая замена Н на F обуславливает возрастание активности для линий НСТ-15, К-562 и SKLU-1, в отличие от замены атома S на O, что уменьшает цитотоксичность. Анализ влияния заместителей в положениях С-8 и С-9 ароматического кольца для комплексов дибутилолова показал, что присутствие электроакцепторных групп увеличивает активность для всех протестированных клеточных линий. Кроме того, присутствие нитрогруппы в положении С-9 для четырех клеточных линий (за исключением К-562) показывает самую высокую ингибирующую активность по сравнению с комплексами с нитрогруппой в положении 8. Производные фенилолова были менее токсичны, чем комплексы. Кроме того, комплексы, замещенные в положении 8, были более токсичными, чем в положении 9. Более низкая токсичность наблюдалась также для комплексов, которые содержали нитрогруппу и обладали более высокой цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям U-251, НСТ-15, MCF-7 и SKLU-1 [14].

Октаэдрические дизамещенные оловоорганические комплексы с основаниями Шиффа, полученные из 7-метокси-2-гидрокси-1-нафталальдегида, 1,2-фенилендиамина и салицилальдегида, испытаны в отношении клеточной линии рака носоглотки (КВ). Комплекс диэтилолова показал наиболее высокую цитотоксичность ($IC_{50}=0,35 \mu M$) в отношении клеток КВ, сопоставимую с цисплатином. Исследования показали, что соединения взаимодействуют с ДНК. Установлено, что данные комплексы

олова плотно прилегают к сайту связывания цисплатина, а энергия связывания комплекса больше, чем для цисплатина [28].

Биядерные ООС на основе арилгидразонов β -дикетона протестированы на линиях HeLa, KB и HepG2. Показано, что соединения проявляют селективность по отношению к клеткам KB. Производные диалкилолова с нитрозаместителем более активны, чем незамещенные, и значительно превышают по токсичности цисплатин в отношении клеток HeLa [29].

Заключение

Обобщение данных, представленных в доступной нам литературе, позволяет заключить, что ООС обладают высокой цитотоксической активностью. Свое токсическое действие они проявляют посредством ряда механизмов, включая ингибирование ферментов как общих, так и специфических путей клеточного метаболизма, ферментов биотрансформации органических ксенобиотиков фазы I и фазы II (тем самым препятствуя детоксикации), ингибирование выведения стероидов и агонизм с ретиноидными X рецепторами (RXR) или ультраспираклом (USP), которые обычно взаимодействуют с другими ядерными рецепторами, такими как рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-g) [20].

Различные исследования показывают, что ООС влияют на макромолекулы клетки (ДНК или белки), а также на энергетику клетки и функции митохондрий, взаимодействуют с клеточными мембранами, увеличивают концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме [3]. Для большинства ООС показано, что они вызывают апоптотическую гибель клетки. Апоптоз вызывается либо за счет влияния ООС на редокс-сигнальные пути клеток (накопление активных метаболитов кислорода (АМК)), либо нарушением проницаемости мембран митохондрий, активации каспаз или ввиду взаимодействия с ДНК, уменьшением выработки анти-

апоптотического белка Bcl-2 [38]. Кроме того, ингибирование ферментов, вызванное ООС, также связано с их антипролиферативной активностью. Известно, что один из механизмов действия ООС определяется их способностью связываться с сульфгидрильными группами белка тубулина, играющего ключевую роль в формировании микротрубочек и клеточной пролиферации. В результате, нарушается репликация и транскрипция ДНК, что приводит к задержке клеточного цикла и, в конечном итоге, — к апоптозу [2, 19, 32].

ООС, несмотря на свою высокую токсичность, демонстрируют широкий спектр биологической активности, обладая уникальными характеристиками, такими как каталитическая и окислительно-восстановительная способность, структурное разнообразие, тенденция к обмену лигандов и разнообразие доступных взаимодействий с биологическими мишенями [9, 15].

На основании выполненного анализа доступной нам литературы можно резюмировать, что в зависимости от донорного лиганда ООС проявляют различную цитотоксическую активность и специфичность. В связи с этим, обнаружение специфичности действия ООС открывает перспективы

для поиска среди них химиотерапевтических средств, действующих на конкретные виды опухолей. В значительном числе проведенных *in vitro* исследований производные ООС продемонстрировали значительный цитотоксический потенциал на различных опухолевых клетках, однако их специфический механизм действия все еще остается предметом дискуссий, что указывает на целесообразность их дальнейшего изучения *in vivo* и разработки в качестве кандидатов для создания ЛС для противоопухолевой и антиметастатической терапии.

Для широкого спектра ООС установлена также противоопухолевая и/или антиметастатическая активность на стандартных и альтернативных опухолевых моделях в исследованиях *in vivo* [36, 37].

Детальный анализ соотношения структур ООС и цитотоксической активности *in vitro* и *in vivo* описанных в литературе субстанций будет использован для выбора наиболее перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства для дальнейших собственных доклинических исследований выбранных соединений и/или направленного синтеза молекул ООС с целью получения оптимального соотношения «активность—токсичность».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Зуева Е.П., Разина Т.Г., Амосова Е.Н., Лопатина К.А., Рыбалкина О.Ю., Сафонова Е.А. Скрининговые исследования на животных в онкофармакологии: право на существование. *Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: мат-лы Межд. конф.* 2018:121–125. [Zueva E.P., Razina T.G., Amosova E.N., Lopatina K.A., Rybalkina O.Yu., Safonova E.A. Screening studies on animals in oncopharmacology: the right to exist]. *Information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: materials of the International conference.* 2018:121–125. (In Russian).
2. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., Орлова С.И., Милаева Е.Р. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Доклады Академии наук.* 2013;451(1):46–49. [Mukhatova E.M., Osipova V.P., Kolyada M.N., Movchan N.O., Shpakovsky D.B., Gracheva Yu.A., Orlova S.I., Milaeva E.R. Sintez i antioksidantnaya aktivnost' novykh olovoorganicheskikh soyedineniy, soderzhazhchikh fragment 2,6-di-tret-butylfenola [Synthesis and antioxidant activity of new organotin compounds excites the 2,6-di-tret-butylphenol fragment]. *Doklady Akademii nauk [Reports of the Academy of Sciences]*. 2013;451(1):46–49. (In Russian)]. DOI: 10.7868/S0869565213190134.
3. Alama A., Tasso B., Novelli F., Sparatore F. Organometallic compounds in oncology: Implications of novel organotin as antitumor agents. *Drug Discov. Today.* 2009;14:500–508. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.02.002.

4. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F., Tafenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids. *J. Organomet. Chem.* 2020;909:121089. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.121089.
5. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Vorobyov M.A., Gracheva Yu A., Kharitonashvili E.V., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Tafenko V.A., Aslanov L.A., Iksanova A.G., Shtyrlin Yu.G., Milaeva E.R. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties. *Appl. Organomet. Chem.* 2018;32(7):e4381. DOI: 10.1002/aoc.4381.
6. Arshad N., Bhatti M.H., Farooqi S.I., Saleem S., Mirza B. Synthesis, photochemical and electrochemical studies on triphenyltin (IV) derivative of (z)-4-(4-cyanophenylamino)-4-oxobut-2-enoic acid for its binding with DNA: Biological interpretation. *Arab. J. Chem.* 2016;9(3):451–462. DOI: 10.1016/j.arabj.2014.08.018.
7. Assunta Girasolo M., Attanzio A., Sabatino P., Tesoriero L., Rubino S., Stocco G. Organotin(IV) derivatives with 5,7-disubstituted-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine and their cytotoxic activities: The importance of being conformers, *Inorg. Chim. Acta.* 2014;423:168–176. DOI: 10.3390/2Fmolecules25040859.
8. Balas V.I., Verginadis I.I., Geromichalos G.D., Kourkoumelis N., Male L., Hursthouse M.B., Repana K.H., Yiannaki E., Charalabopoulos K., Bakas T. Synthesis, structural characterization and biological studies of the triphenyltin(IV) complex with 2-thiobarbituric acid. *Eur. J. Med. Chem.* 2011;46(7):2835–2844. DOI:10.1021/ic061601f.
9. Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjilias N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *J. Inorg. Biochem.* 2019;194:114–152. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
10. Basu Baul T.S., de Vos D. In vitro cytotoxic evaluation of novel dichlorodiorganotin(IV) derivatives in human tumor cell lines. *Investig. New Drugs.* 2010;28:609–614. DOI: 10.1007/s10637-009-9300-2.
11. Bouâlam M., Meunier-Piret J., Biesemans M., Willem R., Gielen M. Organotin (IV) compounds of 2-thiopyridine. crystal and molecular structure of dicyclohexyltin (iv) bis(2-pyridylthiolate). *Inorg. Chim. Acta.* 1992;198(200):249–255. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)92367-3.
12. Davies A.G., Smith P.J. *Tin in comprehensive organometallic chemistry.* Ed. by: G. Wilkinson, F.A.S. Gordon, E.W. Abel. Oxford: Pergamon Press, 1982. 519 p.
13. Fickova M., Macho L., Brtko J. A comparison of the effects of tributyltin chloride and triphenyltin chloride on cell proliferation, proapoptotic P53, bax, and antiapoptotic Bcl-2 protein levels in human breast cancer MCF-7 cell line. *Toxicol. In Vitro.* 2015; 29(4):727–731. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.02.007.
14. Galván-Hidalgo J.M., Chans G.M., Ramírez-Apan T., Nieto-Camacho A., Hernández-Ortega S., Gómez E. Tin (IV) schiff base complexes derived from pyridoxal: synthesis, spectroscopic properties and cytotoxicity. *Appl. Organomet. Chem.* 2017;31(9):e3704. DOI: 10.1002/aoc.3704.
15. Gasser G., Metzler-Nolte N. The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Curr. Op. Chem. Biol.* 2012;16:84–91. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.01.013.
16. Grzeczka A., Gómez E., Cortés-Lozada A., Hernández S., Ramírez-Apan T., Nieto-Camacho A., Heptacoordinate tin(IV) compounds derived from pyridine schiff bases: synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity, anti-inflammatory and antioxidant activity. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 2009;57:5–15. DOI: 10.1248/cpb.57.5.
17. Grzešekiewicz A.M., Owczarzak A., Kucińska M., Murias M., Kubicki M. Structural peculiarities and anticancer activities of two organotin compounds. *J. Coord. Chem.* 2017;70(10):1776–1789. DOI:10.1080/00958972.2017.1316841.
18. Hadjikakou S.K., Hadjilias N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds. *Coord. Chem. Rev.* 2009;253:235–249. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.12.026.
19. Jenkins R.O., Craig P.J., Francesconi K.A., Harrington C.F. Environmental and biological aspects of organometallic compounds. Ed. by O'Hare. *Comprehensive Organometallic Chemistry III.* Oxford: Elsevier. 2006;11:603–661.
20. McCombe Roark A. Endocrine disruptors and marine systems. *Ref. Mod. Earth Sys. Env. Sci., Encyclopedia of the World's Biomes, Elsevier Inc.* 2020;188–194.
21. Metsios A., Verginadis I., Simos Y., Batistatou A., Peschos D., Ragos V., Vezyraki P., Evangelou A., Karkabounas S. Cytotoxic and anticancer effects of the triorganotin compound [(C₆H₅)₃Sn(Cmbzt)]: An in vitro, ex vivo and in vivo study. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012;47(2):490–496. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.07.011.
22. Mushak P., Krigman M.R., Mailman R.B. Comparative organotin toxicity in the developing rat: somatic and morphological changes and relationship to accumulation of total tin. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1982;4(2):209–215.
23. Nakanishi T. Endocrine disruption induced by organotin compounds; organotins function as a powerful agonist for nuclear receptors rather than an aromatase inhibitor. *J. Toxicol. Sci.* 2008;33(3):269–276. DOI:10.2131/jts.33.269.
24. Navakoski de Oliveira K., Andermark V., Onambelle L.A., Dahl G., Prokop A., Ott I. Organotin complexes containing carboxylate ligands with maleimide and naphthalimide derived partial structures: TrxR inhibition, cytotoxicity and activity in resistant cancer cells.

- Eur. J. Med. Chem.* 2014;87:794–800. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.09.075.
25. Pellerito C., Nagy L., Pellerito L., Szorcik A. Biological activity studies on organotin(IV) n^+ -complexes and parent compounds. *J. Organomet. Chem.* 2006;691:1733–1747. DOI:10.1016/j.jorganchem.2005.12.025.
 26. Pellerito L., Nagy L. Organotin (IV) n^+ -complexes formed with biologically active ligands: Equilibrium and structural studies, and some biological aspects. *Coord. Chem. Rev.* 2002;224:111–150. DOI: 10.1016/S0010-8545(01)00399-X.
 27. Phillips R.S. Chemistry and diversity of pyridoxal-5'-phosphate dependent enzymes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1854(9):1167–1174. DOI:10.1016/j.bbapap.2014.12.028.
 28. Rehman W., Yasmeen R., Rahim F., Waseem M., Guo C.-Y., Hassan Z., Rashid U., Ayub K., Synthesis biological screening and molecular docking studies of some tin (IV) Schiff base adducts. *J. Photochem. Photobiol.* 2016;164:65–72. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.09.018.
 29. Shang X., Zhao B., Xiang G., Guedes da Silva M.F.C., Pombeiro A.J.L. Dimeric diorganotin (IV) complexes with arylhydrazones of β -diketones: synthesis, structures, cytotoxicity and apoptosis properties. *RSC Adv.* 2015;5:45053–45060. DOI:10.1039/C5RA06658A.
 30. Shi P.-F., Jiang Q., Duan H.-C., Wang D.-Q. Synthesis, characterization and cytotoxicity of fluorescent organotin complexes of terpyridine derivatives. *Chin. Chem. Lett.* 2014;25:586–588. DOI:10.1016/j.ccl.2014.01.049.
 31. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Beaulieu-Houle G., Kourkoumelis N., Manoli M., Manos M.J., Tasiopoulos A.J., Hadjikakou S.K., Milaeva E.R., Charalabopoulos K., Bakas T., Butler I.S., Hadjiliadis N. Synthesis, structural characterization and in vitro inhibitory studies against human breast cancer of the bis-(2,6-di-tert-butylphenol)tin(IV) dichloride and its complexes. *Dalton Trans.* 2012;41:14568–14582. DOI:10.1039/C2DT31527K.
 32. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Mukhatova E.M., Gracheva Yu A., Osipova V.P., Berberova N.T., Albov D.V., Antonenko T.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Hadjikakou S.K. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol. *Dalton Trans.* 2014;43(18):6880–6890. DOI: 10.1039/C3DT53469C.
 33. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative Mechanisms in the Toxicity of Metal Ions. *Free Rad. Biol. Med.* 1995;18(2):321–336. DOI:10.1016/0891-5849(94)00159-h.
 34. Tabassum S., Khan R.A., Arjmand F., Sen S., Kayal J., Juvekar A.S., Zingde S.M. Synthesis and characterization of glycoconjugate tin (IV) complexes: in vitro DNA binding studies, cytotoxicity, and cell death. *J. Organomet. Chem.* 2011;696(8):1600–1608. DOI:10.1016/j.jorganchem.2011.01.012.
 35. Tabassum S., Yadav S., Arjmand F., Exploration of glycosylated-organotin (IV) complexes as anticancer drug candidates. *Inorg. Chim. Acta.* 2014;423:38–45. DOI:10.1016/j.ica.2014.07.080.
 36. Verginadis I., Karkabounas S., Simos Y., Kontargiris E., Hadjikakou S.K., Batistatou A., Evangelou A., Charalabopoulos K. Anticancer and cytotoxic effects of a triorganotin compound with 2-mercapto-nicotinic acid in malignant cell lines and tumor bearing Wistar rats. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2011;42(3):253–261. DOI: 10.1016/j.ejps.2010.11.015.
 37. Verginadis I., Metsios A., Simos Y., Batistatou A., Peschos D., Ragos V., Vezyraki P., Evangelou A., Karkabounas S. Cytotoxic and anticancer effects of the triorganotin compound [(C6H5)3Sn(cmbzt)]: an in vitro, ex vivo and in vivo study. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012;47(2):490–496. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.07.011.
 38. Zhang Y.-Y., Zhang R.-F., Zhang S.-L., Cheng S., Li Q.-L., Ma C.-L. Syntheses, structures and anti-tumor activity of four new organotin(IV) carboxylates based on 2-thienylselenoacetic acid. *Dalton Trans.* 2016;45:8412–8421. DOI:10.1039/c6dt00532b.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: helenamilaeva@mail.ru

Додохова Маргарита Авдеевна*, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: dodohova@mail.ru

Elena R. Milaeva, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Lomonosov Moscow State University;
e-mail: helenamilaeva@mail.ru

Margarita A. Dodokhova*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health care of Russia;
e-mail: dodohova@mail.ru

Шпаковский Дмитрий Борисович, к.х.н.,
ФГБОУ ВО «Московский государственный уни-
верситет имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: dmsHPak@mail.ru

Антоненко Таисия Алексеевна, к.х.н., ФГБОУ
ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: taisIya.antonenko@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н.,
доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., доц., ФГБОУ
ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
e-mail: kukulik70@mail.ru

Комарова Екатерина Федоровна, д.б.н., проф.,
проф. РАН, ФГБОУ ВО «Ростовский государст-
венный медицинский университет» Минздрава
России;
e-mail: katitako@gmail.com

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н.,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Алхусейн-Кулягинова **Маргарита**
Стефановна, ФГБОУ ВО «Ростовский го-
сударственный медицинский университет»
Минздрава России;
e-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

Dmitry B. Shpakovsky, Cand. Sci. (Chem.),
Lomonosov Moscow State University;
e-mail: dmsHPak@mail.ru

Taisiya A. Antonenko, Cand. Sci. (Chem.),
Lomonosov Moscow State University;
e-mail: taisIya.antonenko@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Rostov State Medical University of the
Ministry of Health care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Rostov State Medical University of the Ministry of
Health care of Russia;
e-mail: kukulik70@mail.ru

Ekaterina F. Komarova, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
Prof. of RAS, Rostov State Medical University of
the Ministry of Health care of Russia;
e-mail: katitako@gmail.com

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Rostov
State Medical University of the Ministry of Health
care of Russia;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova, Rostov
State Medical University of the Ministry of Health
care of Russia;
e-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author