

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ОЛОВА (ОБЗОР)****М.С. Алхусейн-Кулягинова, А.М. Николаенко,  
В.М. Котиева, М.В. Гулян, М.А. Додохова\*, И.М. Котиева**Ростовский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

**РЕЗЮМЕ.** Поиск новых отечественных лекарственных препаратов является приоритетной задачей междисциплинарных биомедицинских исследований. В этой связи металлосодержащие соединения – наиболее перспективная группа химических соединений. Выбор металла и лигандной группировки определяет спектр фармакологической активности тестируемых соединений. Уникальным биотерапевтическим потенциалом в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства обладают соединения олова (IV).

Цель работы – анализ литературы, отражающий современное состояние проблемы разработки лекарственных препаратов на основе соединений олова. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. Соединения олова обладают различной биологической активностью, обусловленной его химическим характером. Координационные возможности атома олова, то есть его способность образовывать связи с дополнительными лигандами, оказывают существенное влияние на степень величину и селективность проявления противоопухолевой и антиметастатической эффективности и токсического влияния на организм животных-опухоленосителей при доклинических исследованиях *in vivo*.

Металл играет ключевую роль в реализации искомого терапевтического эффекта. Соединения олова обладают большим биофармацевтическим потенциалом для изучения в области экспериментальной онкологии и микробиологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** олово, металлосодержащие лекарственные препараты, биофармацевтический потенциал, злокачественные новообразования.

**ВВЕДЕНИЕ**

Металлы играют жизненно важную роль в клеточном метаболизме. Соединения, содержащие металл, можно классифицировать как неорганические и элементоорганические, но все они могут быть охарактеризованы термином «металлопрепараты». В настоящее время описаны различные металлопрепараты с очень интересной биологической активностью, такой как противомалярийная, антибактериальная, нейропротекторная, против артрита, для химиотерапии и др. (Hanif et al., 2018; Островская и др., 2020). Неорганические соединения олова применяются в стоматологии в качестве добавок к пломбирочным смесям (Lewinstein et al., 2003). Фторид олова (II) проявляет противовоспалительную и антибактериальную фармакологическую активность (Моргоева и др., 2014).

Расширение сферы применения оловосодержащих соединений в качестве лекарственных

препаратов связано с интенсивным изучением свойств и появлением стратегических возможностей, обусловленных направленным синтезом в медицинской химии. Несомненным успехом междисциплинарных исследований можно считать успешное завершение доклинических и клинических испытаний лекарственного средства «Пурлитин» для фотодинамической терапии злокачественных новообразований: от фазы II/III испытаний в 1997–1998 гг. (Mang et al., 1998; Kaplan et al., 1998) до регистрации FDA данного соединения в качестве лекарственного препарата в 2004 г.

Биоцидные свойства оловосодержащих соединений открывают широкие перспективы для использования этих соединений в качестве противоопухолевых лекарственных средств (Ferraro MG et al., 2022).

Ц е л ь р а б о т ы – анализ литературы, отражающий современное состояние проблемы

\* Адрес для переписки:

**Додохова Маргарита Авдеевна**  
E-mail: dodohova@mail.ru

разработки лекарственных препаратов на основе соединений олова.

### **МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Многочисленные переменные, доступные для модификации (металл, лиганд и взаимодействие металл-лиганд), открывают уникальные возможности для разработки лекарств и приводят к созданию обширного портфеля металлопрепаратов, которые могут демонстрировать большее разнообразие функций и механизмов действия по сравнению с чистыми органическими веществами. (Peña et al., 2022).

Свойства ионов металлов позволяют обогащать стратегии создания новых лекарств, регулируя физико-химические и стереохимические характеристики. Окислительно-восстановительные свойства некоторых ионов металлов можно модулировать присутствием связанных лигандов, чтобы регулировать их взаимодействие, тем самым открывая ряд механизмов действия. В связи с этим механизмы действия, запускающие биологическую активность металлолекарств, в целом идентифицируются посредством координации металла с биомолекулами (например, цисплатин связывается с N7 в ДНК гуанина, как Pt-N – посредством координации ингибирование ферментов), окислительно-восстановительного процесса и производства активных форм кислорода. Поэтому ряд металлопрепаратов может взаимодействовать с несколькими специфическими мишенями в антиинвазивных процессах рака и предотвращать метастазирование (González-Ballesteros et al., 2022). Структурная основа нескольких соединений металлов демонстрирует большой противораковый потенциал за счет ингибирования сигнальных путей, связанных с прогрессированием рака (Hanif et al., 2018).

Для лечения злокачественных новообразований широко применяются соединения платины. Высокая неспецифическая токсичность платиновых химиотерапевтических лекарственных препаратов обуславливает большое количество исследований по поиску новых видов металлов в качестве цитостатических агентов. Доклинические и клинические исследования показали, что возможна разработка новых металлопрепаратов с механизмами действия, отличными от цисплатина (Ott et al., 2007; Simpson et al., 2019).

Разработка соединений металлов, нацеленных на белки, а не на ДНК, может преодолеть

или, по крайней мере, уменьшить недостатки обычно используемых химиотерапевтических средств. Сообщалось о многих интересных новых комплексах металлов с новыми механизмами действия, а также связи их противоопухолевой активности с селективным взаимодействием белков, что может привести к улучшенному накоплению в опухоли, более высокой селективности и/или усиленной антипролиферативной эффективности. (Sullivan et al., 2018).

Развитие злокачественных новообразований часто связано с изменением основных окислительно-восстановительных процессов, поэтому уже более двух десятилетий производные переходных металлов лидируют в исследованиях лекарств как альтернатива лечению на основе платины. Успех таких соединений, в частности, обусловлен их привлекательными окислительно-восстановительными кинетическими свойствами, благоприятными степенями окисления, а также путями действия, отличными от взаимодействий с ДНК, в которых окислительно-восстановительные взаимодействия имеют решающее значение. (Murillo et al., 2022).

### **СОЕДИНЕНИЯ ОЛОВА**

Уникальным биотерапевтическим потенциалом в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства обладают соединения олова (IV). Олово проявляет широкий спектр биологической активности, обусловленной его химическим характером. Электронная формула Sn –  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^2$  олова имеет две устойчивые степени окисления: +2 ( $Sn^{2+} \dots 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2$  – ион с неподеленной электронной парой на ns-подуровне) и +4 ( $Sn^{4+} \dots 4s^2 4p^6 4d^{10}$  – ион псевдоблагородного типа), но наиболее устойчивой является степень окисления +4. Наличие у атома олова вакантных d-орбиталей определяет склонность к переходу в гиперкоординированное состояние и к образованию связей с другими лигандами. (Компанцев и др., 2007; Грачева, 2012; Хлыстов и др., 2020).

Соединения олова можно разделить на два основных класса: 1) неорганические соли олова, в которых олово с валентностью +2 или +4 химически связано с элементом, отличным от углерода, или с ионным радикалом; 2) оловоорганические соединения, которые имеют одну или несколько прямых связей олово–углерод.

По содержанию в организме человека (10–4%) олово относится к микроэлементам. Сведе-

ния о его биологической роли противоречивы (Дзгоева и др., 2012). Как правило, неорганические соединения олова (IV) нетоксичны или малотоксичны для млекопитающих, насекомых, бактерий и грибов ввиду слабого всасывания и быстрого транспорта в тканях.

В течение почти 40 лет идет активная разработка оловосодержащих соединений в качестве перспективных противоопухолевых и антиметастатических химиотерапевтических средств. (Kanisawa et al., 1967; Nagy et al., 2000; Додохова и др., 2021).

В 1980–1990 гг. произошло обобщение материала с закономерностями влияния природы металла и лиганда на фармакологическую активность металлосодержащих кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства (Atassi, 1985). Получение фундаментальных знаний о патогенетических механизмах действия оловосодержащих химических соединений привело к практическим успехам. В качестве радиофармацевтического реагента и препарата запатентовано соединение Tin-117m. Молекула включает в себя *гамма*-излучающие нуклиды, локализующиеся в костях после внутривенной инъекции млекопитающим (мышам, крысам, собакам и кроликам). Затем изображения, отражающие структуру или функцию кости, можно получить с помощью сцинтилляционной камеры, которая определяет распределение ионизирующего излучения, испускаемого радиоактивным агентом. Меченые оловом-117m хелаты локализуются почти исключительно в кортикальном слое кости. Этот класс реагентов терапевтически и диагностически полезен при сцинтиграфии скелета и для лучевой терапии опухолей костей и других заболеваний (Srivastava et al., 1983).

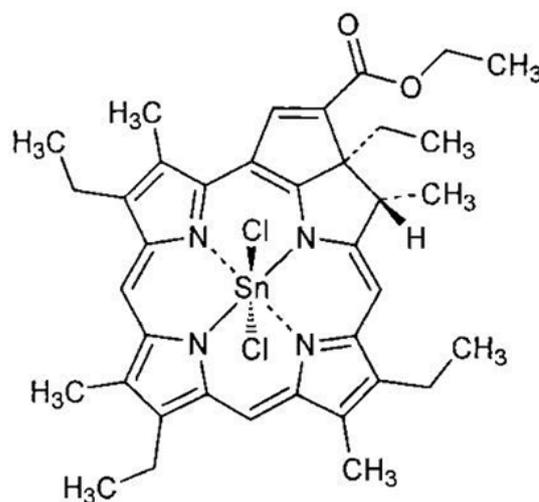
Олово входит в состав серебряной амальгамы (28%) для изготовления некоторых пломбировочных материалов. Фторид олова (II) используется как средство против кариеса зубов, так как при взаимодействии с гидроксиапатитом  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , содержащемся в зубах, образуются более устойчивые к кислым средам  $\text{Sn}_2(\text{PO}_4)_2\text{OH}$  или  $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)_2\text{F}_3$  (при высокой концентрации  $\text{SnF}_2$ ). (Дзгоева и др., 2012). Фторид олова имеет выраженные противовоспалительные и антибактериальные свойства, снижает гиперчувствительность зубов путем obturation дентинных трубочек, ингибирует образование зубной бляшки (Моргоева и др., 2014). Добавление  $\text{SnF}_2$  в пломбировочную

смесь достоверно увеличило ретенцию временных коронок (Lewinstein et al., 2003).

Наиболее перспективными для применения в качестве химиотерапевтических агентов являются оловоорганические соединения (ООС).

В 2004 г. лекарственный препарат «Пурлитин» (Rostaporfin, Sn(IV) этиопурпурин) одобрен для лечения возрастной макулярной дегенерации как фотосенсибилизатор. В настоящее время пурлитин прошел фазы II/III клинических испытаний для фотодинамической терапии метастазирующего рака молочной железы и саркомы Капоши (Baskaran et al., 2018; Karges, 2022).

По своей химической структуре (рисунок) соединение относится к классу синтетических пурпуринов и обладает фотосенсибилизирующей активностью.



Rostaporfin

Рисунок. Химическая формула Sn(IV) этиопурпурина

Оловоорганические соединения – класс металлоорганических соединений, содержащих в молекуле по крайней мере одну связь C-Sn. Практически все соединения этого класса образованы четырёхвалентным оловом. К ним относятся соединения общей формулы  $\text{R}_3\text{SnX}$ ,  $\text{R}_2\text{SnX}_2$ ,  $\text{R}_3\text{SnX}$  (где X – OH, Cl и др., R – алифатический радикал). Важно отметить, что координационные возможности атома Sn в ООС, то есть его способность образовывать связи с дополнительными лигандами, оказывают существенное влияние на степень, величину (Коляда, 2001) и селективность проявления терапевтической эффективности и токсического влияния на организм

животных-опухоленосителей (Додохова и др., 2021). Триметилоловохлорид обладает наибольшей токсичностью из ООС для млекопитающих. Триметил- и триэтилолово наиболее токсичны и несколько более токсичны, чем три-н-пропилолово. Три-н-бутилолово является несколько менее токсичным, а трициклогексил-, трифенил-, диэтил- и диметилолово – наименее токсичными. Имея в своем составе липофильные органические группы, эти соединения легко проникают через биологические мембраны в клетки органов и тканей и накапливаются преимущественно в тканях с высоким уровнем обменных процессов и повышенным содержанием липидов. В первую очередь это печень, почки и клетки крови. (Додохова и др., 2006; Милаева и др., 2021).

Выраженное токсическое влияние на организм объясняет широкое использование ООС в качестве биоцидов (например, в необрастающих красках или пестицидах) (Rüdel, 2003).

Arakawa Y. с соавт. выделил основные патогенетические механизмы и процессы, через которые возможна реализация противоопухолевого и антиметастатического действия ООС: 1) включение ООС в клетки в форме пузырьков путем слияния или способом, аналогичным их включению в катионной форме; 2) транспорт и накопление в об-

ластях аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулаума (ЭР), но не в в плазматической мембране или ядре из-за их гидрофобности; 3) ингибирование внутриклеточного транспорта фосфолипидов между органеллами за счет нарушения структур и функций аппарата Гольджи и ЭР; 4) ингибирование мембранно-опосредованной системы передачи сигнала, ведущей к синтезу ДНК посредством оборота фосфолипидов и мобилизации  $Ca^{2+}$ , как в системах клеточной пролиферации; 5) нарушение микроэлементного баланса и локализации отдельных элементов; 6) нарушения мембранно-опосредованного гомеостаза  $Ca^{2+}$  через различные функции каналов, включая модуляцию Zn на мембранах плазмы и органелл и фосфорилирование белков, как в системах передачи сигналов памяти и обоняния; 7) некроз или апоптоз *in vivo* или токсическая гибель клеток *in vitro* (Arakawa et al., 2016).

Основной характеристикой токсичности является величина показателя LD<sub>50</sub>. Для оловоорганических соединений, содержащих алкильные группы R, токсичность зависит от длины цепи (чем длиннее алкильная цепь, тем менее токсично соединение) и от природы лигандной группировки (Ширяев, 2010). В таблице приведены сведения о токсикологических характеристиках короткоцепочечных ООС.

Таблица. Токсичность соединений олова с короткими органическими фрагментами для крыс при различных методах введения

Химическая формула	Международное название соединения олова	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Метод введения
$((CH_3)_3Sn)_2CH_3COO$	Триметилоловоацетат	9,1	Внутрижелудочное
$(C_2H_5)_3SnOH$	Триэтилоловогидроксид	24	Внутрижелудочное
$(C_3H_7)_3SnCl$	Трибутилоловохлорид	122–349	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное
$((C_3H_7)_3Sn)_2CH_3COO$	Трибутилоловоацетат	125–380	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное
$((C_6H_5)_3Sn)_2CH_3COO$	Трифенилоловоацетат	125–491	Внутрибрюшинное – внутрижелудочное

Прием цитотоксических препаратов сопровождается различными побочными эффектами, как правило, связанными с низкой селективностью и активной биотрансформацией соединений (Трякин и др., 2021). При сравнительном анализе современных литературных данных и материалов собственных исследований (Banti et al., 2019; Syed Annuar et al., 2021; Додохова и др., 2021) показано, что необходимым условием развития экспериментальной и клинической фармакологии злокачественных новообразований химиотерапевтическими агентами на основе олова является снижение общей неспецифической токсичности тестируемых ООС (Ghani et al., 2021). Модификация молекулы ООС введе-

нием протекторных фрагментов позволит получить снижение общей и специфической токсичности на организм, что может открыть широкие перспективы для дальнейших разработок в области медицинского применения металлосодержащих соединений олова.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Органические и неорганические соединения олова обладают большим биотерапевтическим потенциалом для использования в различных областях медицины. Органы-мишени для фармакологического действия ООС определяются свойствами металла, а специфика токсического дей-

ствия в большей степени зависит от структуры лиганда. Для разработки новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов целесообразно использовать органические соединения олова с модифици-

рованными лигандными группировками, что может обеспечить снижение общей и специфической токсичности и увеличить селективность воздействия на злокачественную и условно здоровую клетку при развитии опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Грачева Ю.А. Новый подход к снижению прооксидантной активности токсичных оловоорганических соединений с использованием «антиокислительных ловушек». Дисс. ... канд. хим. наук. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. М., 2012.
- Дзгоева И.А., Неёлова О.В. Применение олова и свинца и их соединений в медицине и стоматологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012; 1-1: 188–189.
- Додохова М.А., Пионтик Е.А. Влияние детоксиканта порфирина Z на уровень восстановленного глутатиона при попадании в организм оловоорганического соединения. *Биомедицина*. 2006; 1(4): 83–84.
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал*. 2021; 20(3): 73–77.
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Комарова Е.Ф., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений *in vivo* *Биофармацевтический журнал*. 2021; 13(3): 30–34.
- Коляда М.Н. Действие оловоорганических соединений на коферменты и ферменты печени русского осетра (*Acipenser gueldenstaedti brandt*) диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Астрахань, 2001.
- Компанцев В.А., Гокжаева Л.П., Щербак С.Н. Химия элементов: учебно-методическое пособие для студентов. *Пятигорск: Пятигорская ГФА*. 2007. 170 с.
- 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.
- Моргоева З.З., Гаража С.Н., Гришилова Е.Н., Гаража Н.Н. Применение иммобилизованного фторида олова в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12016> (дата обращения: 18.09.2022).
- Островская Л.А., Корман Д.Б., Блюхтерова Н.В., Фомина М.М., Рыкова В.А., Чигасова А.К., Некрасова Е.И., Абзаева К.А., Рябая О.О., Бурмий Ж.П. Полиакрилат золота – экспериментальное изучение противоопухолевой активности. *Российский биотерапевтический журнал* 2020; 19(4): 74–85.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д., Страдаева И.Ю., Фадеева Н.В. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(3S2-1): 23–35.
- Хлыстов И.А., Штин Т.Н., Гурвич В.Б., Кузьмина Е.А., Бугаева А.В., Харьковская П.К. Комплексообразующая способность органических соединений и их влияние на организм человека (обзор). *Гигиена и санитария*. 2020; 99(12): 1365–1369.
- Ширяев В.И. Оловоорганические соединения как инсектоакарициды. *Агрехимия*. 2010; 3: 83–94.
- Arakawa Y., Tomiyama K. Biological functions of tin and disease. *Nihon Rinsho*. 2016; 74(7): 1199–1206.
- Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiliadis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *Journal of inorganic biochemistry*. 2019; 194: 114–152. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
- Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomaterials research*. 2018. 26: 22–25. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
- Ferraro M.G., Piccolo M., Misso G., Santamaria R., Irace C. Bioactivity and development of small non-platinum metal-based chemotherapeutics. *Pharmaceutics*. 2022. №28. С. 948-954. doi: 10.3390/pharmaceutics14050954.
- Ghani H., Yousif E. Chemistry of some organotin compounds. *Al-Nahrain journal of science*. 2021; 24(3): 9–15. Retrieved from <https://anjs.edu.iq/index.php/anjs/article/view/2428>.
- González-Ballesteros M.M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio*. 2022; 12(5): 880–899. doi: 10.1002/2211-5463.13381.
- Hanif M., Hartinger C.G. Anticancer metallodrugs: where is the next cisplatin? *Future medicinal chemistry*. 2018; 10(6): 615–617. doi: 10.4155/fmc-2017-0317.
- Kanisawa M., Schroeder H.A. Effect of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumours in mice. *Life term studies*. *Cancer research*. 1967; 27: 1192–1195.
- Kaplan M.J., Somers R.G., Greenberg R.H., Ackler J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Journal of surgical oncology*. 1998; 67(2): 121–125. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199802)67:2<121::aid-jso9>3.0.co;2-c.

Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angewandte chemie international edition*. 2022; 61(5). C.e202112236. doi: 10.1002/anie.202112236.

Lewinstein I., Fuhrer N., Gelfand K., Cardash H., Pilo R. Retention, marginal leakage, and cement solubility of provisional crowns cemented with temporary cement containing stannous fluoride. *The international journal of prosthodontics*. 2003; 16(2): 189–193.

Mang T.S., Allison R., Hewson G., Snider W., Moskowitz R. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *The cancer journal from scientific American*. 1998; 4(6): 378–384.

Murillo M.I., Gaiddon C., Le Lagadec R. Targeting of the intracellular redox balance by metal complexes towards anticancer therapy. *Frontiers in chemistry*. 2022; 10: 967337. doi: 10.3389/fchem.2022.967337.

Nagy L., Szorcik A., Kovács K. Az ón és ónorganikus vegyületek szerepe a gyógyászatban és a táplálkozásban [Tin compounds in pharmacy and nutrition]. *Acta pharmaceutica hungarica*. 2000; 70(2): 53–71.

Ott I., Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Archiv der pharmazie (Weinheim)*. 2007; 340(3): 117–126. doi: 10.1002/ardp.200600151.

Srivastava S.C., Meinken G.E., Richards P. Patent US4533541A. Tin-117m-labeled stannic (Sn<sup>4+</sup>) chelates. 1983.

Peña Q., Wang A., Zaremba O., Shi Y., Scheeren HW., Metselaar JM., Kiessling F., Pallares RM., Wuttke S., Lammers T. Metallo drugs in cancer nanomedicine. *Chemical society reviews*. 2022; 51(7): 2544–2582. doi: 10.1039/d1cs00468a.

Rüdel H. Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2003; 56(1): 180–189. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00061-7.

Simpson P.V., Desai N.M., Casari I., Massi M., Falasca M. Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin. *Future Medicinal Chemistry*. 2019; 11(2): 119–135. doi: 10.4155/fmc-2018-0248.

Sullivan M.P., Holtkamp H.U., Hartinger C.G. Antitumor metallo drugs that target proteins. *Metal ions in life sciences*. 2018; 18. doi: 10.1515/9783110470734-019.

Syed Annuar S.N., Kamaludin N.F., Awang N., Chan K.M. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metallo drugs: A Review. *Frontiers in Chemistry*. 2021; 9: 657599. doi: 10.3389/fchem.2021.657599.

## DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON TIN COMPOUNDS (REVIEW)

**M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, A.M. Nikolaenko,  
V.M. Kotieva, M.V. Gulyan, M.A. Dodokhova, I.M. Kotieva**

Rostov State Medical University,  
Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

**ABSTRACT.** The search for new national anticancer drugs is a priority purpose of interdisciplinary biomedical research. So metal-containing compounds are the most promising group of chemical compounds. The choice of metal and ligand grouping determines the spectrum of the tested compounds' pharmacological activity. The aim of the work is to analyze the literature, which will show the problem of the drugs based on tin compounds development. Literature search was carried out on the following databases: Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. Tin compounds have different biological activity due to their chemical nature. Tin compounds have different biological activity due to its chemical nature. The coordination capabilities of the tin atom, i.e. its ability to form bonds with additional ligands, have a significant impact on the degree, magnitude and selectivity of the manifestation of antitumor and antimetastatic efficacy and toxic effects on the body of tumor-bearing animals in preclinical studies *in vivo*.

Metal is necessary in the realization of the desired therapeutic effect. Tin compounds have great biopharmaceutical potential for study in the field of experimental oncology and microbiology.

**KEYWORDS:** tin, metal-containing drugs, biopharmaceutical potential, malignant neoplasms.

### REFERENCES

Gracheva Yu. A. New approach to reducing the pro-oxidant activity of toxic organo-tin compounds using "antioxidant traps". Diss. ... Candidate of Chemical Sciences. Lomonosov Moscow State University. M., 2012 (In Russ.).

Dzgoeva I.A., Neelova O.V. The use of tin and lead and their compounds in medicine and dentistry. *International journal of applied and fundamental research*. 2012; 1-1: 188–189 (In Russ.).

Dodokhova M.A., Piontik E.A. The effect of the detoxifier porphyrin Z on the level of reduced glutathione when an organotin compound enters the body. *Biomedicine*. 2006; 1(4): 83–84 (In Russ.).

Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Trepel V.G., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Investigation of acute oral toxicity of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Ural medical journal*. 2021; 20(3): 73–77. (In Russ.).

- Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Sukhorukova N.V., Gantsgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Komarova E.F., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Evaluation of the pharmacotherapeutic potential of organotin compounds *in vivo*. *Biopharmaceutical journal*. 2021; 13(3): 30–34 (In Russ.).
- Kolyada M.N. The effect of organotin compounds on coenzymes and enzymes of the liver of the Russian sturgeon (*Acipenser gueldenstaedti brandt*) dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences. Astrakhan, 2001 (In Russ.).
- Kompantsev V.A., Gokzhaeva L.P., Shcherbak S.N. Chemistry of elements: an educational and methodical manual for students. Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA. 2007. 170 s. (In Russ.).
- Milaeva E.R., Dodokhova M.A., Shpakovsky D.B., Antonenko T.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Komarova E.F., Ganzgorn E.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S. Mechanisms of cytotoxic action of organo-tin compounds. *Biomedicine*. 2021; 17(2): 88–99 (In Russ.).
- Morgoeva Z.Z., Garaza S.N., Grishilova E.N., Garaza N.N. The use of immobilized tin fluoride in the complex treatment of chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity. *Modern problems of science and education*. 2014; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12016> (data obrasheniya: 18.09.2022) (In Russ.).
- Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Blukhterova N.V., Fomina M.M., Rykova V.A., Chigasova A.K., Nekrasova E.I., Abzaeva K.A., Ryabaya O.O., Burmiy Zh.P. Gold polyacrylate is an experimental study of antitumor activity. *Russian biotherapeutic journal*. 2020; 19(4): 74–85 (In Russ.).
- Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gladkov O.A., Karaseva V.V., Sakaeva D.D., Stradaeva I.Yu., Fadeeva N.V. Practical recommendations on the general principles of antitumor drug therapy. *Malignant tumors*. 2021; 11(3S2-1): 23–35 (In Russ.).
- Khlystov I.A., Shtin T.N., Gurvich V.B., Kuzmina E.A., Bugaeva A.V., Kharkov P.K., The complexing ability of organic compounds and their effect on the human body (Review). *Hygiene and sanitation*. 2020; 99(12): 1365–1369 (In Russ.).
- Shiryayev V.I. Organotin compounds as insecticides. *Agrochemistry*. 2010; 3: 83–94 (In Russ.).
- Arakawa Y., Tomiyama K. Biological functions of tin and disease. *Nihon Rinsho*. 2016; 74(7): 1199–1206.
- Banti C.N., Hadjikakou S.K., Sismanoglu T., Hadjiliadis N. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin (IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *Journal of inorganic biochemistry*. 2019; 194: 114–152. doi:10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003.
- Baskaran R., Lee J., Yang S.G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomaterials research*. 2018. 26: 22–25. doi: 10.1186/s40824-018-0140-z.
- Ferraro M.G., Piccolo M., Misso G., Santamaria R., Irace C. Bioactivity and development of small non-platinum metal-based chemotherapeutics. *Pharmaceutics*. 2022. №28. C. 948-954. doi: 10.3390/pharmaceutics14050954.
- Ghani H., Yousif E. Chemistry of some organotin compounds. *Al-Nahrain journal of science*. 2021; 24(3): 9–15. Retrieved from <https://anjs.edu.iq/index.php/anjs/article/view/2428>.
- González-Ballesteros M.M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metallodrugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio*. 2022; 12(5): 880–899. doi: 10.1002/2211-5463.13381.
- Hanif M., Hartinger C.G. Anticancer metallodrugs: where is the next cisplatin? *Future medicinal chemistry*. 2018; 10(6): 615–617. doi: 10.4155/fmc-2017-0317.
- Kanisawa M., Schroeder H.A. Effect of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumours in mice. *Life term studies*. *Cancer research*. 1967; 27: 1192–1195.
- Kaplan M.J., Somers R.G., Greenberg R.H., Ackler J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Journal of surgical oncology*. 1998; 67(2): 121–125. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199802)67:2<121::aid-jso9>3.0.co;2-c.
- Karges J. Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angewandte chemie international edition*. 2022; 61(5). C.e202112236. doi: 10.1002/anie.202112236.
- Lewinstein I., Fuhrer N., Gelfand K., Cardash H., Pilo R. Retention, marginal leakage, and cement solubility of provisional crowns cemented with temporary cement containing stannous fluoride. *The international journal of prosthodontics*. 2003; 16(2): 189–193.
- Mang T.S., Allison R., Hewson G., Snider W., Moskowitz R. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *The cancer journal from scientific American*. 1998; 4(6): 378–384.
- Murillo M.I., Gaiddon C., Le Lagadec R. Targeting of the intracellular redox balance by metal complexes towards anticancer therapy. *Frontiers in chemistry*. 2022; 10: 967337. doi: 10.3389/fchem.2022.967337.
- Nagy L., Szorcik A., Kovács K. Az ón és ónorganikus vegyületek szerepe a gyógyászatban és a táplálkozásban [Tin compounds in pharmacy and nutrition]. *Acta pharmaceutica hungarica*. 2000; 70(2): 53–71.
- Ott I., Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Archiv der pharmazie (Weinheim)*. 2007; 340(3): 117–126. doi: 10.1002/ardp.200600151.
- Srivastava S.C., Meinken G.E., Richards P. Patent US4533541A. Tin-117m-labeled stannic (Sn<sup>4+</sup>) chelates. 1983.
- Peña Q., Wang A., Zaremba O., Shi Y., Scheeren H.W., Metselaar J.M., Kiessling F., Pallares R.M., Wuttke S., Lammers T. Metallodrugs in cancer nanomedicine. *Chemical society reviews*. 2022; 51(7): 2544–2582. doi: 10.1039/d1cs00468a.
- Rüdel H. Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2003; 56(1): 180–189. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00061-7.
- Simpson P.V., Desai N.M., Casari I., Massi M., Falasca M. Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin. *Future Medicinal Chemistry*. 2019; 11(2): 119–135. doi: 10.4155/fmc-2018-0248.
- Sullivan M.P., Holtkamp H.U., Hartinger C.G. Antitumor metallodrugs that target proteins. *Metal ions in life sciences*. 2018; 18. doi: 10.1515/9783110470734-019.
- Syed Annuar S.N., Kamaludin N.F., Awang N., Chan K.M. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metallodrugs: A Review. *Frontiers in Chemistry*. 2021; 9: 657599. doi: 10.3389/fchem.2021.657599.