

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Берсенева Дарья Артемовна

**Комплексы оловоорганических соединений с фрагментами стероидов
как антипролиферативные агенты**

1.4.16. Медицинская химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2026

Диссертация подготовлена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Научные руководители: **Милаева Елена Рудольфовна**
доктор химических наук, профессор

Шпаковский Дмитрий Борисович
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Зайцев Кирилл Владимирович**
доктор химических наук,
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник

Смолянинов Иван Владимирович
доктор химических наук,
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Научно-технологический центр по изучению благородных металлов и созданию материалов на их основе, ведущий научный сотрудник

Друзина Анна Александровна
кандидат химических наук,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Отдел металлоорганических соединений, лаборатория алюминий- и борорганических соединений, старший научный сотрудник

Защита состоится «27» марта 2026 г. в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: 7422990@mail.ru (e-mail совета)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3798>

Автореферат разослан «__» февраля 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,
кандидат химических наук

Н.А. Синикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Исследования металлоорганических и координационных соединений металлов в качестве потенциальных химиотерапевтических препаратов берут начало с середины XX века. Это направление исследований особенно актуально в поиске методов борьбы с раковыми заболеваниями, для которых требуется создание новых химиотерапевтических средств, способных повысить селективное уничтожение раковых клеток. В отличие от цисплатина и родственных платиносодержащих препаратов, оловоорганические соединения обладают способностью обеспечить более высокую селективность действия на клетки, что может снизить токсичность для нормальных тканей, улучшить фармакологический профиль и снизить побочные эффекты. В последние годы большое внимание уделяется соединениям олова с различными органическими лигандами, включая аминокислоты и пептиды, поскольку для них характерна выраженная антибактериальная, противовирусная и другие виды активности. Кроме того, большинство соединений Sn(IV) проявляют антипролиферативную активность по отношению к раковым клеткам, устойчивым к цисплатину, что актуально для терапии цисплатин-резистентных форм рака.

Использование лигандов, имеющих стероидный остов, для модификации оловоорганических лекарственных кандидатов представляет собой инновационный подход, направленный на усиление их антипролиферативной активности и селективности. Стероиды в сочетании с ионом Sn(IV) могут модулировать взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами, что не только улучшает целевую доставку препарата, но и способствует его эффективному воздействию на раковые клетки. Этот подход открывает новые перспективы в разработке инновационных антиканцерогенных терапевтических схем с использованием соединений олова.

Степень разработанности темы

В литературе имеются множество упоминаний о свойствах низкомолекулярных оловоорганических соединениях, однако, сведения о фармакологической активности оловоорганических производных с различными представителями класса стероидов как эффективных противоопухолевых агентах весьма ограничены, их биологическая активность изучена на единичных примерах, а также отсутствует систематизация данных о механизмах противоопухолевого действия. Настоящая работа посвящена решению задач, обобщению полученных результатов и прогнозированию путей развития данного направления.

Целью данной работы является синтез новых оловоорганических комплексов с лигандами стероидной структуры, изучение их антипролиферативного действия *in vitro* и основных механизмов противоопухолевой активности, а также определение взаимосвязи «структура-активность».

Задачи работы:

1) Разработка синтетических подходов для получения оловоорганических соединений,

содержащих фрагменты желчных кислот стероидной природы.

- 2) Синтез комплексов олова с лигандами на основе абиратерона - препарата стероидной структуры для лечения рака предстательной железы.
- 3) Исследование физико-химических характеристик полученных новых соединений Sn(IV).
- 4) Изучение пролиферативной и/или антипролиферативной активности полученных соединений Sn(IV) *in vitro* на клеточных линиях рака человека и неопухолевых клетках, а также установление взаимосвязи «структура-активность».
- 5) Выбор соединений-хитов и установления возможных механизмов их антипролиферативной активности.

Объекты и предмет исследования

В качестве объектов исследования были выбраны комплексы Sn(IV) с лигандами стероидной структуры (желчные кислоты и их производные), а также комплексы Sn(IV) с лекарственным препаратом абиратерон и с N, S-донорными лигандами. Предметом исследования являлись методы получения этих соединений и их биологическая активность.

Научная новизна

Предложен синтетический подход для получения соединений олова с лигандами на основе желчных кислот и их производных, исследованы их физико-химические свойства и стабильность в буферных растворах. Впервые получены комплексы Sn(IV) с абиратероном и абиратерона ацетатом. Обнаружена противоопухолевая активность полученных соединений *in vitro* на серии клеточных линий рака человека, проведено сравнение действия соединений на неопухолевых клетках, по результатам скрининга отобраны наиболее перспективные соединения-хиты для расширенных доклинических исследований. Изучен механизм противоопухолевого действия соединений *in vitro*.

Практическая значимость

Впервые получены оловоорганические соединения с фрагментами стероидных кислот, а также серия комплексов олова с противоопухолевым препаратом абиратерон, наработаны экспериментальные образцы. Исследована стабильность полученных соединений Sn(IV) в растворах. Полученные данные об антипролиферативной активности *in vitro* соединений олова позволили выбрать соединения-хиты, обладающие наиболее высокой активностью (комплексы трифенил- и трибутилолова с лигандами на основе препарата абиратерон) для последующих расширенных испытаний фармакологической активности.

Методология диссертационного исследования включала анализ литературы, планирование и проведение экспериментов, оптимизацию условий реакций, анализ полученных результатов и их обобщение, формулирование выводов. Строение синтезированных соединений определяли с использованием спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ИК спектроскопии, элементного анализа, РСА. Биологическую активность оценивали в исследованиях цитотоксичности по отношению к серии клеточных линий рака человека и нормальных клеток *in vitro*, активности по

отношению к белку тубулин, ферментам липоксигеназе и цитохрому P450 (CYP17A1) методами спектрофотометрии и проточной цитофлуориметрии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Перспективным методом создания новых антипролиферативных агентов является введение в структуру комплексов олова (IV) в качестве лигандов производных стероидной структуры, а также N- и S-донорных лигандов.
2. Включение в состав оловоорганических комплексов противоопухолевого препарата абиратерона обеспечивает их селективную антипролиферативную активность против клеток рака предстательной железы благодаря комбинированному действию оловоорганического фрагмента и фармакологически активного лиганда.
3. Цитотоксическая активность синтезированных комплексов определяется природой органических заместителей при атоме олова и структурой лиганда. Наибольшую активность проявляют производные трифенилолова, значения IC_{50} которых лежат в наномолярном диапазоне (120–430 нМ).
4. Антипролиферативный механизм действия новых оловоорганических комплексов реализуется через индукцию апоптоза, воздействие на клеточный цикл, а также ингибирование полимеризации тубулина.
5. Механизм противоопухолевого действия комплексов олова с абиратероном включает их распад с высвобождением лиганда и последующее аллостерическое связывание оловоорганического фрагмента с цитохромом P450 17A1 (CYP17A1).

Достоверность полученных результатов определяется высоким уровнем экспериментальных исследований, который подтверждается воспроизводимостью результатов, использованием современных методов анализа, сопоставлением полученных результатов с данными из литературы, публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых периодических изданиях и апробацией на конференциях различного уровня.

Апробация работы и публикации. Результаты работы были представлены на Всероссийских конференциях с международным участием: 6-я Российская конференция по медицинской химии МЕДХИМ 2024, 1-4 июля 2024, г. Нижний Новгород; IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022», 4-7 октября 2022, г. Нижний Новгород; Международная научно-практическая конференция «Белорусские лекарства», 23-25 ноября 2022, г. Минск, Беларусь; XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ», 29 ноября-02 декабря 2022, г. Киров; Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар-21», 29-30 марта 2021, Московская обл., г. Химки; XXVIII и Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», 12-23 апреля 2021, г. Москва; XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2020», 10-27 ноября 2020, г. Москва; 4-ая Российская

конференция по медицинской химии, 9-14 июня 2019, г. Екатеринбург; XI Международная Конференция по химии для молодых ученых Mendeleev 2019, 9-13 сентября 2019, г. Санкт-Петербург; VII Международная научная конференция «Новые функциональные материалы и высокие технологии», 23-27 сентября 2019, Тиват, Черногория.

Личный вклад автора заключался в планировании и постановке задач исследования, проведении синтетической работы по получению новых оловоорганических комплексов, интерпретации физико-химических исследований (ИК- и ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, РСА) и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях. Автором лично проведен синтез и характеристика новых соединений олова, предложены и оптимизированы методики их получения. Автор принимал личное участие в биологических исследованиях, планировании экспериментов, анализе и интерпретации данных антипролиферативной активности, результатов по изучению апоптоза и клеточного цикла, а также данных по сокультивированию клеточных линий. В работе [1], посвященной анализу токсичности и фармакологической активности оловоорганических комплексов, автором проведен анализ литературных данных, систематизация и обобщение информации, а также подготовлен текст рукописи. В исследовании [2] по синтезу и антипролиферативной активности новых комплексов олова с фрагментом абиратерона автором разработана методика, осуществлен синтез соединений, проанализированы биологические данные и подготовлен текст. Автором выполнен синтез и характеристика комплексов олова с гетероциклическими тиоамидами, проведен анализ их антипролиферативной активности и подготовлен текст рукописи [3]. При изучении цитотоксической активности карбоксилатов олова на основе желчных кислот и антиоксидантов автором проведен синтез, физико-химическая характеристика соединений, анализ данных по цитотоксичности и подготовка текста [4]. В обзоре [5], посвященном противоопухолевым агентам на основе комплексов олова и золота, автором проведен анализ и систематизация данных, подготовлен текст рукописи.

Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертационной работы вклад автора (Берсеновой Д.А.) является основополагающим.

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 5 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (20-03-00471) и Российского Научного Фонда (22-23-00295, 22-63-00016).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 136 страницах и включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений, список литературы из 149 источников. Работа содержит 87 рисунков и 26 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, ее научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и основные задачи работы. Целью работы является синтез и комплексное исследование биологической активности комплексов Sn с различными O, N, S-донорными лигандами, включая лиганды стероидной природы.

В главе 1 представлен обзор научной литературы, посвященный известным к настоящему времени данным по теме работы и дает представление о проблеме лечения онкологических заболеваний препаратами платины, а также описанию биологической активности оловоорганических соединений с O, S, N-донорными лигандами, желчными кислотами и с лигандами стероидной природы.

В главе 2 представлены результаты и их обсуждение.

2.1. Синтез и антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с желчными кислотами

Синтез монозамещенных карбоксилатов олова (1-6) проводили взаимодействием R_3SnCl ($R = Me, Ph$) с желчными кислотами (холевая HL^1 , дезоксихолевая HL^2 , литохолевая HL^3) по модифицированной методике (Рисунок 1). Комплекс 3 (Me_3SnL^3) получен впервые. Чистоту подтверждали методами ЯМР 1H , ^{13}C и элементным анализом.

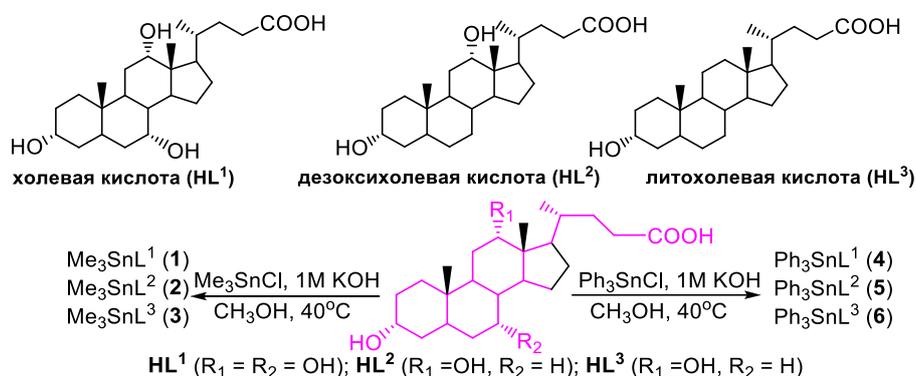


Рисунок 1. Синтез карбоксилатов 1-6 на основе желчных кислот.

Исследование антипролиферативной активности соединений 1-6

Цитотоксичность соединений 1-6, исходных кислот, Me_3SnCl , Ph_3SnCl и цисплатина оценивали МТТ-тестом на клеточных линиях рака человека (A-549, MCF-7, SW480, HCT-116) и нормальных фибробластах (WI-38) (Таблица 1). Желчные кислоты не обладают цитотоксичностью. Производные трифенилолова 4-6 проявляют активность в наномолярном диапазоне, существенно превосходя цисплатин и исходные хлориды. Наиболее активны комплексы с холевой кислотой.

Таблица 1. Значения IC₅₀ для соединений **1-6**, исходных кислот **HL¹**, **HL²**, **HL³**, Me₃SnCl, Ph₃SnCl и цисплатина на различных клеточных линиях.

Соединение	IC ₅₀ , μM				
	A-549	MCF-7	SW480	HCT-116	WI-38
1 (Me ₃ SnL ¹)	4.2±0.5	2.2±0.4	0.2±0.01	2.4±0.3	7.1±1.2
2 (Me ₃ SnL ²)	4.2±0.4	2.8±0.6	1.5±0.5	2.4±0.3	6.4±1.0
3 (Me ₃ SnL ³)	5.4±0.7	3.4±0.4	1.2±0.4	3.1±0.2	9.7±2.0
4 (Ph ₃ SnL ¹)	0.4±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1
5 (Ph ₃ SnL ²)	0.4±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
6 (Ph ₃ SnL ³)	0.3±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1
Me₃SnCl	2.3±0.4	4.8±0.7	3.2±0.5	2.9±0.4	1.9±0.4
Ph₃SnCl	0.2±0.1	0.07±0.01	0.4±0.1	0.01±0.001	0.2±0.1
цисплатин	9.2±0.9	15.2±1.1	10.7±1.0	11.2±1.5	16.3±1.9
холевая к-та (HL¹)	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
дезоксихолевая к-та (HL²)	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
литохолевая к-та (HL³)	н/а	>100	>100	н/а	>100

н/а – соединение не активно.

Сокультивирование раковых и условно нормальных клеток

Методом флуоресцентной микроскопии с использованием пар клеток, меченых GFP и Katushka (MCF-7/GFP и MCF-10A/Katushka; A549/GFP и VA13/Katushka), оценивали селективность действия. Для комплекса **4** (Ph₃SnL¹) через 72 ч выживаемость нормальных клеток MCF-10A в 13 раз превышала выживаемость раковых MCF-7. В паре A549/VA13 соединения **1-3** проявляли дозозависимую селективность: при 5 μM только **1** сохранял преимущественную гибель раковых клеток (Рисунок 2). Таким образом, трифенильные производные перспективны для дальнейшего изучения.

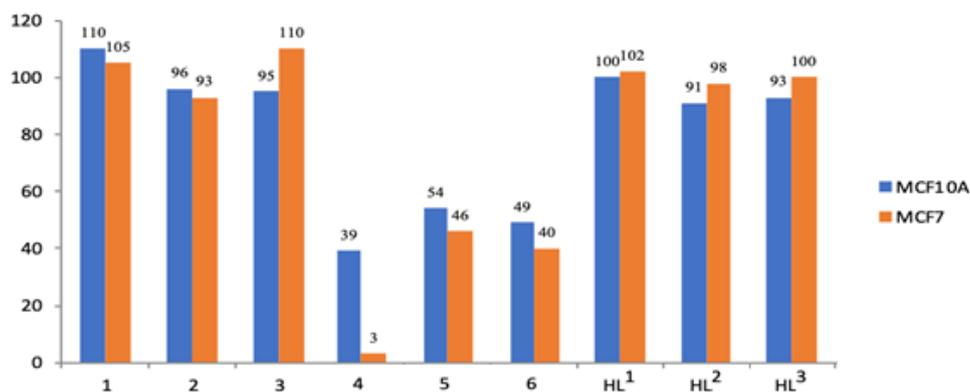


Рисунок 2. Процент выживаемости клеток сокультивируемых пар клеточных линий MCF-7(GFP)/MCF10A(Katushka) (концентрация 0,05 μM; контроль – необработанные веществами пары клеточных линий, инкубация 72 ч).

В эксперименте на клеточных линиях A549(GFP)/VA13 (период инкубации 72 ч) обнаружена выраженная селективность комплексов **1-4** при 100 μM (Рисунок 3).

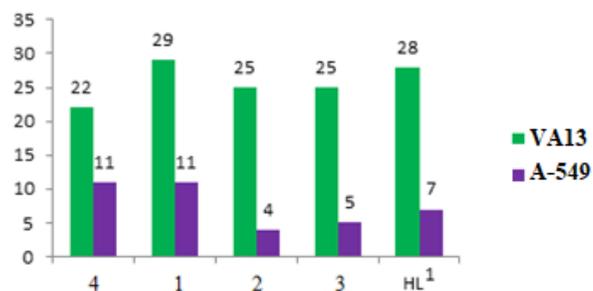


Рисунок 3. Процент выживаемости клеток сокультивируемых пар клеточных линий A-549(GFP)/VA13(Katushka) в присутствии соединений **1-4** (концентрация 100 μM ; контроль – необработанные исследуемыми веществами пары клеточных линий, инкубация 72 ч).

При уменьшении концентрации исследуемых соединений до 20 μM селективность наблюдается только для соединений **1-3**. При дальнейшем снижении концентрации до 5 μM обнаружено, что процент выживших условно нормальных клеток VA13 остается выше процента выживших раковых клеток A549 только для соединения **1** в 1.4 раза, тогда как для соединений **2, 3** предполагаемая селективность снижается (Рисунок 4). Таким образом, показано, что для соединений **1-3** наблюдается явный дозозависимый эффект действия.

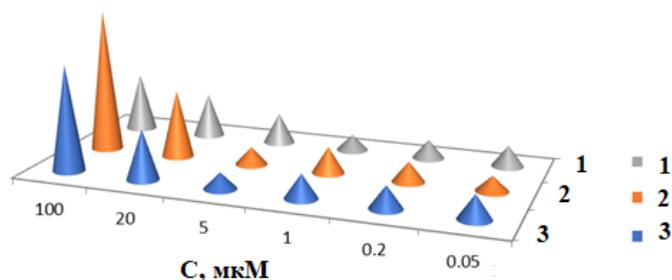


Рисунок 4. Дозозависимый эффект соотношения процента выживаемости клеток линий VA13(Katushka)/A549(GFP) в присутствии соединений **1-3**.

Дозозависимый эффект действия комплексов триметил- и трифенилолова на примере клеточных линий MCF-7 и A-549 представлен на Рисунках 5 А и 5 Б.

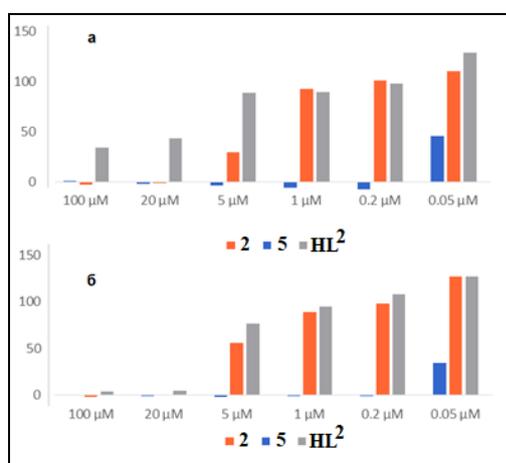


Рисунок 5 А. Дозозависимый эффект процента выживаемости клеток линий MCF-7 (а) и A549 (б) для соединений **2, 5** и **HL²** (контроль – необработанные клетки).

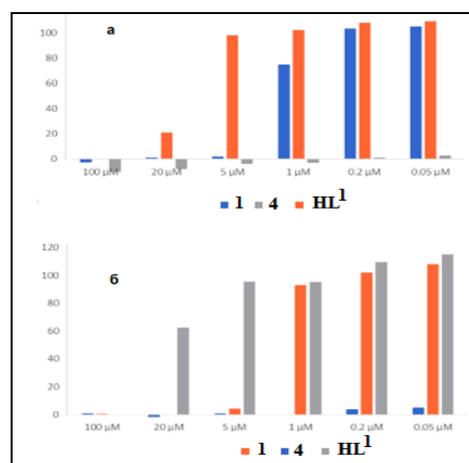


Рисунок 5 Б. Дозозависимый эффект процента выживаемости клеток MCF-7 (а) и A549 (б) для соединений **1, 4** и **HL¹** (контроль - необработанные клетки).

При этом отчетливо выделяется более высокая цитотоксичность дезоксихолата трифенилолова **5**. Для обеих раковых клеточных линий MCF-7 и A549 наиболее токсичным оказался комплекс с холевой кислотой **4** – Ph₃SnL¹. Дозозависимый эффект проявляется и для комплексов **1**, **2**, но в меньшей степени, а исходные желчные кислоты HL¹, HL², HL³ им не обладают. Наиболее перспективными в экспериментах по сокультивированию оказались комплексы на основе трифенилолова, что коррелирует с данными МТТ-теста.

Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии¹

Методом проточной цитофлуориметрии с Annexin V/7-AAD показано, что соединения **2**, **4**, **5** индуцируют апоптоз на клетках A-549 (Рисунок 6) и MCF-7 (Рисунок 7). Максимальное количество клеток находится в стадии раннего апоптоза (27–28% против 16–18% в контроле), доля позднего апоптоза не превышает 2%. Природа заместителя при Sn существенно не влияет на способность индуцировать апоптоз.

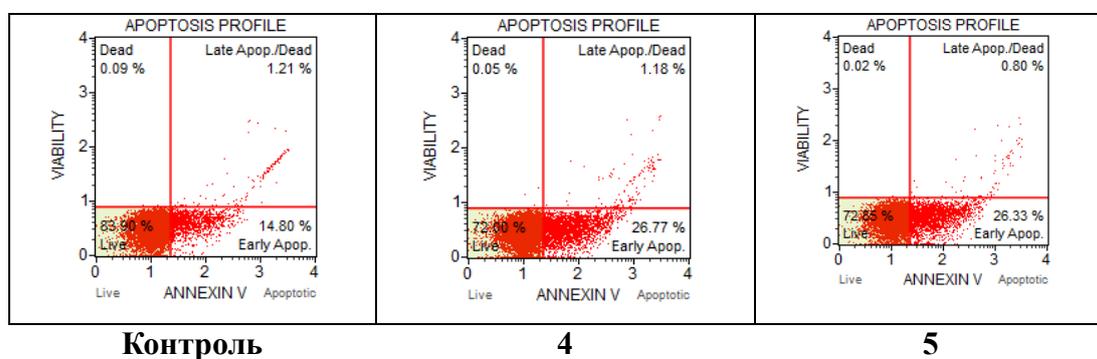


Рисунок 6. Анализ апоптотического профиля клеточной линии A-549, обработанной соединением **4** и **5** в концентрации 2·IC₅₀, время инкубации 24 ч.

В данном случае можно предположить отсутствие влияния заместителя при атоме Sn на индуцирование апоптоза комплексами **2** и **5**.

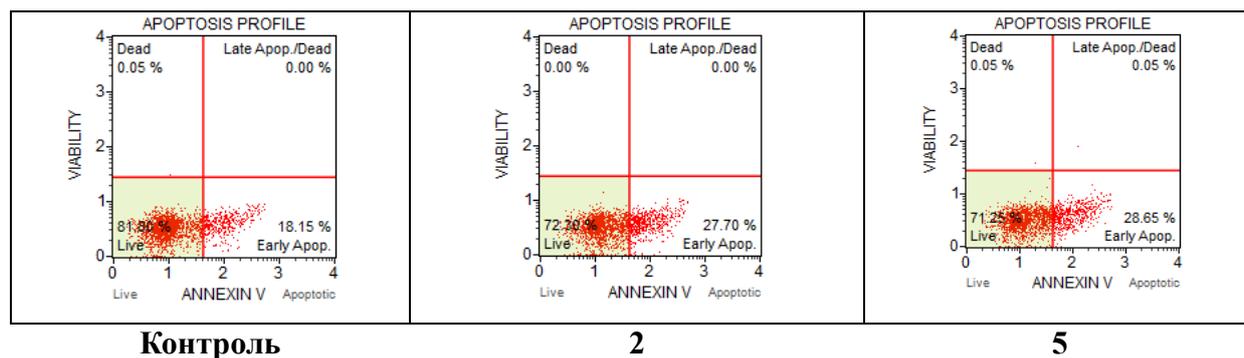


Рисунок 7. Анализ апоптотического профиля клеточной линии MCF-7, обработанных соединениями **2** и **5** в концентрации 2·IC₅₀, время инкубации 24 ч.

¹ Исследования выполнены на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова под руководством к.х.н., с.н.с. Ю.А. Грачевой.

Исследование клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии

Анализ распределения клеток по фазам цикла показал, что комплексы **2** и **5** вызывают остановку в S-фазе на линии А-549 (снижение S-фазы с 20.4% до 17.1% и 16.8%) (Таблица 2). На линии MCF-7 соединения **2**, **5**, **6** также снижают долю S-фазы (с 18.2% до ~10%) (Таблица 3).

Таблица 2. Влияние соединений **2** и **5** на клеточный цикл для клеток А-549 при 24 ч инкубации.

Соединение	Распределение (%)			
	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	Sub G ₁
контроль	57.5	20.4	18.8	3.3
2	56.6	17.1	24.4	1.9
5	51.7	16.8	29.8	1.7

Результаты исследований клеточного цикла демонстрируют, прежде всего, способность соединений влиять на клеточный цикл, что, в свою очередь, определяется (1) природой заместителей при атоме Sn (алкильные или арильные группы), (2) природой лиганда **HL**¹, **HL**², **HL**³.

Таблица 3. Влияние соединений **2**, **5**, **6** на клеточный цикл для клеток MCF-7 при 24 ч инкубации.

Соединение	Распределение (%)			
	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	Sub G ₁
контроль	60.1	18.2	18.9	2.8
2	63.2	11.1	20.3	5.4
5	62.0	10.2	23.4	4.4
6	67.0	10.1	17.9	5

Дизамещенные карбоксилаты олова на основе холевых кислот

С целью сравнения биологической активности дикарбоксилатов олова на основе холевой, дезоксихолевой и литохолевой кислот получены бис-лигандные карбоксилаты олова **7-18** (Рисунок 8) с выходами 50-90%.

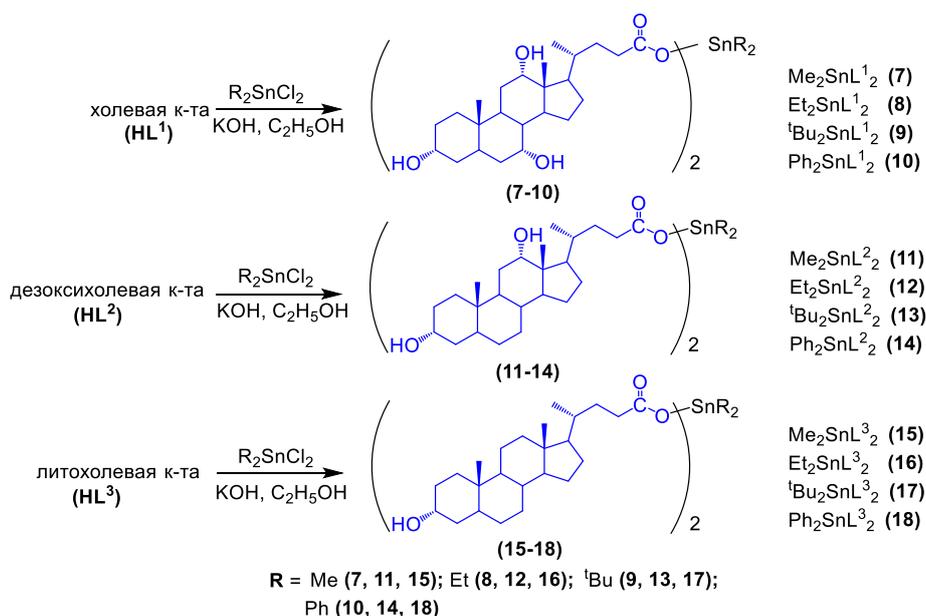


Рисунок 8. Схема синтеза дикарбоксилатов олова **7-18** на основе желчных кислот.

Цитотоксическое (антипролиферативное) действие соединений олова **7-18**, содержащих два лиганда стероидной природы, а также исходных полициклических желчных кислот исследовали в МТТ-тесте на различных клеточных линиях рака человека НСТ-116, МСF-7 и нормальных клетках фибробластов легкого WI-38. В результате исследования определены значения IC₅₀ (Таблица 4).

Таблица 4. Значения IC₅₀ для соединений **7-18** и цисплатина на различных клетках рака человека, а также клетках фибробластов WI-38.

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	МСF-7	НСТ-116	WI-38
7 Me ₂ Sn(холат) ₂	56±4	97±6	67±5
8 Et ₂ Sn(холат) ₂	8.4 ± 0.8	17.7 ± 1.8	19.7 ± 2.1
9 ^t Bu ₂ Sn(холат) ₂	0.13±0.04	1.6±0.2	0.40±0.03
10 Ph ₂ Sn(холат) ₂	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.6 ± 0.3
11 Me ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	19.8±2.0	27.9±1.9	25.5±1.9
12 Et ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	6.7 ± 0.7	18.2 ± 1.9	24.8 ± 2.5
13 ^t Bu ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	0.22±0.05	1.2±0.2	0.27±0.06
14 Ph ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	1.3 ± 0.2	2.9 ± 0.4	3.6 ± 0.4
15 Me ₂ Sn(литохолат) ₂	25.2±1.8	39.0±2.1	32.8±2.0
16 Et ₂ Sn(литохолат) ₂	8.0 ± 0.8	19.2 ± 2.0	24.0 ± 2.4
17 ^t Bu ₂ Sn(литохолат) ₂	0.16±0.04	1.25±0.02	0.52±0.03
18 Ph ₂ Sn(литохолат) ₂	1.2 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.8 ± 0.4
цисплатин	15.2±1.1	11.2±1.5	16.3±1.9

Активность бис-лигандных комплексов ниже, чем монолигандных, и возрастает в ряду Me < Et < Ph < ^tBu, что коррелирует с липофильностью. Наиболее перспективны производные ди-*трет*-бутилолова (**9**, **13**, **17**) и дифенилолова (**10**, **14**, **18**).

Механизм токсического действия оловоорганических соединений часто связывают с их способностью связываться с сульфгидрильными группами белков, тем самым нарушая репликацию и транскрипцию ДНК, вызывая арест клеточного цикла и индуцируя апоптоз. Известно, что хлориды Sn(IV) образуют устойчивые комплексы с HS- и HO- группами тиолов, фосфонатов и др.

Синтез комплексов олова **19-22** с производными глицирретовой кислоты **HL**⁴ и **HL**⁵ осуществлен взаимодействием хлоридов триметил- и трифенилолова в MeOH при нагревании (Рисунок 9). Реакции с **HL**⁵ проводили без добавления щелочи. Комплексы **19-22** устойчивы на воздухе и в растворах и охарактеризованы впервые.

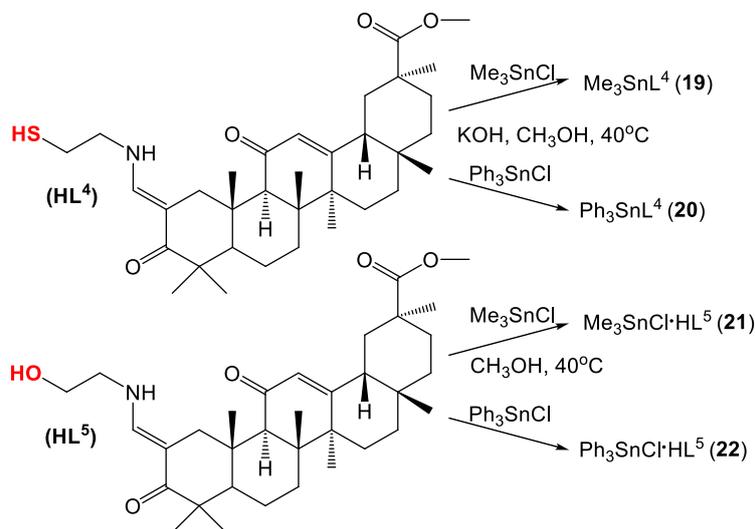


Рисунок 9. Схема синтеза комплексов **19-22** с производными глицирретовой кислоты².

Трифенильные производные **20** и **22** проявили активность в наномолярном диапазоне (IC_{50} до 1–5 нМ на НСТ-116), значительно превосходя цисплатин (Таблица 5). Триметильные производные глицирретовой кислоты **19** и **21** оказались менее токсичны, как и в случае с комплексами олова на основе желчных кислот. Для сравнения, значения IC_{50} (клетки А-549) для аналогичных комплексов триметилолова **19**, **21** составляют 8,4 и 3,6 μM , соответственно, причем различие лигандов не оказывает существенного влияния на токсичность соединений. Высокая цитотоксичность производных трифенилолова **20** и **22** в наномолярном диапазоне концентраций (5 нМ и 1 нМ на клетках НСТ-116 для **20** и **22** соответственно) открывает перспективы для их детального изучения и поиска на основе данных субстанций химиотерапевтических агентов для лечения колоректальной карциномы.

Таблица 5. Значения IC_{50} для соединений **19-22** и исходных производных глицирретовой кислоты.

Соединение (группа)	IC_{50} , μM			
	А-549	W1-38	MCF-7	НСТ-116
HL⁴ (SH)	н.а.	110	104	н.а.
19 (SnMe ₃)	8.4 ± 2,5	10.0 ± 2,3	7.0 ± 3.1	5.0 ± 2.0
20 (SnPh ₃)	0.08	0.05	0.002	0.005
HL⁵ (OH)	56 ± 15	62 ± 13	71 ± 26	51 ± 19
21 (SnMe ₃)	3.6 ± 0,4	7.7 ± 1,5	4.7 ± 0.6	4.0 ± 0.6
22 (SnPh ₃)	0.05	0.07	0.01	0.001

² Лиганды предоставлены сотрудниками Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) к.х.н. О.В. Саломатиной и к.х.н. И.И. Попадюк.

Серия соединений **19-21** на основе модифицированной глицирретовой кислоты протестирована на клетках MCF-7 при концентрации 0,8 μM . После инкубации 24 ч пул ранних апоптотических клеток оказался наибольшим для комплекса **21** (26,5%) (Таблица 6). Для сравнения способности комплексов индуцировать апоптоз, в работе также был использован стандартный противоопухолевый препарат цисплатин. Показано, что при обработке клеток цисплатином в ранний апоптоз переходит всего 14,9% клеток. Значительных различий процентов в пуле клеток раннего апоптоза для соединений **19** и **20** не наблюдается, что также подтверждает наше предположение о том, что не характер заместителя играет существенную роль в индукции апоптоза, а скорее природа лиганда и тот факт, что в этих соединениях олово связано с лигандом через атом серы. Соединение **21** содержит олово, связанное с атомом кислорода. Возможно, в данном случае проявляется влияние атома, образующего связь с атомом Sn. Полученные результаты распределения 7-AAD -позитивных и негативных и AnV-позитивных и негативных клеток в % представлены в Таблице 6 для клеток MCF-7. Важно отметить, что на процесс апоптоза влияет не природа заместителя, а также характер лиганда и атом, с которым связан атом Sn.

Таблица 6. Распределение (%) 7-AAD-позитивных и негативных и AnV-позитивных и негативных клеток линии MCF-7.

Соединения	Аннексин V (-)	Аннексин V (+)	Аннексин V (-)	Аннексин V(+)
	/ 7-AAD (-)	/ 7-AAD (-)	/ 7-AAD (+)	/ 7-AAD (+)
контроль	89.1	10.8	0.04	0.06
19	90.8	9.2	0.00	0.00
20	87.4	12.6	0.00	0.02
21	73.5	26.5	0.00	0.06
цисплатин	85.1	14.9	0.00	0.06

2.2. Комплексы оловоорганических соединений с противоопухолевым препаратом абиратерон

Впервые получены комплексы **23-34** на основе AbOH и AbOAc с R_2SnCl_2 (R = Me, Et, Bu, Ph) и Ph_3SnCl (Рисунок 10А). Состав подтвержден методами ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn), ИК, элементным анализом (Рисунок 10 Б). Координация атома N пиридина к Sn вызывает характерные сдвиги сигналов в спектрах ЯМР. В кислой среде (pH 5.5) комплексы стабильны, тогда как AbOAc гидролизуеться.

Цитотоксичность оценивали на линиях PC-3, A-549, MCF-7, HCT-116, WI-38 (Таблица 7). Наибольшую активность проявили трифенильные комплексы **28** ($\text{Ph}_3\text{SnCl}\cdot\text{AbOAc}$) и **34** ($\text{Ph}_3\text{SnCl}\cdot\text{AbOH}$) с IC_{50} в наномолярном диапазоне на клетках PC-3 (0.12 ± 0.02 и 0.12 ± 0.03 μM соответственно), что на два порядка ниже, чем для исходного AbOH (18.4 μM).

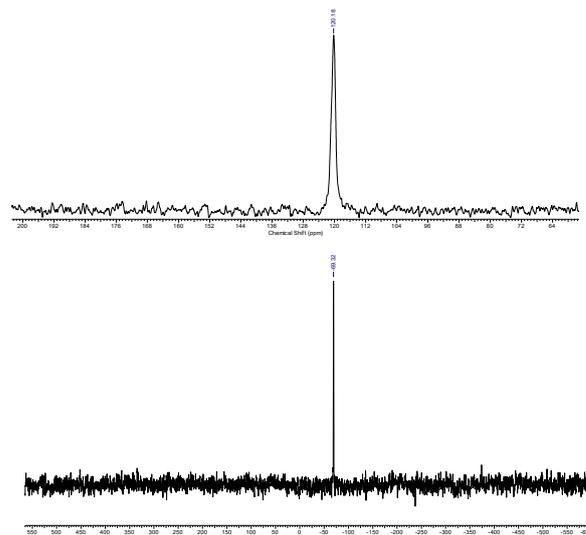
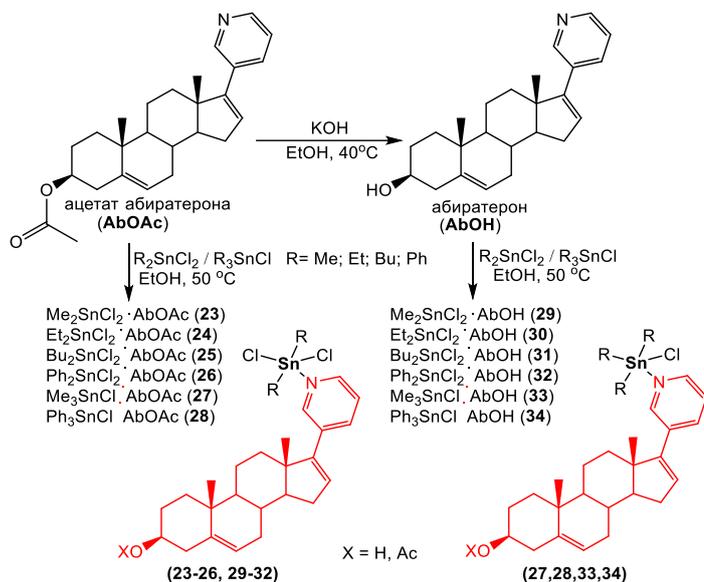


Рисунок 10 А. Схема синтеза оловоорганических комплексов **23-34** на основе абиратерона и абиратерона ацетата.

Рисунок 10 Б. Спектры ЯМР ¹¹⁹Sn (CDCl₃) **27** - Me₃SnCl·AbOAc **28** - Ph₃SnCl·AbOAc (B).

Таблица 7. Значения антипролиферативной активности (IC₅₀) для AbOAc, AbOH и комплексов **23-34** на различных клеточных линиях.

Соединение (фрагмент Sn)	IC ₅₀ , μM				
	PC-3	A-549	MCF-7	HCT-116	WI-38
AbOAc	5.3±1.2	9.4±1.2	22.7±2.0	1.6±0.2	12.4±1.3
23 (Me ₂ Sn-)	17.3±2.3	17.6±2.1	20.6±1.9	22.2±2.3	10.3±0.8
24 (Et ₂ Sn-)	25±3.0	23.7±2.3	14.6±1.3	5.3±0.4	6.7±0.7
25 (Bu ₂ Sn-)	0.9±0.2	1.3±0.2	1.1±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1
26 (Ph ₂ Sn-)	2.0±1.2	2.3±0.2-	2.6±0.3	1.45±0.03	2.1±0.1
27 (Me ₃ Sn-)	22.1±2.0	18.2±1.9	21.8±2.1	16.2±1.7	11.1±1.2
28 (Ph ₃ Sn-)	0.12±0.02	0.21±0.03	0.23±0.04	0.32±0.04	0.22±0.03
AbOH	18.4±2.5	22.9±1.8	38.8±4.1	25.7±2.3	14.0±1.3
29 (Me ₂ Sn-)	12.1±1.4	41.3±3.7	22.6±1.9	62.2±4.5	39.3±3.7
30 (Et ₂ Sn-)	33±4	15.3±1.4	17.2±1.5	38.6±3.1	8.1±0.9
31 (Bu ₂ Sn-)	2.6±0.4	1.5±0.3	1.1±0.2	2.0±0.1	1.1±0.1
32 (Ph ₂ Sn-)	2.3±0.3	2.8±0.4	1.9±0.1	1.5±0.2	2.2±0.2
33 (Me ₃ Sn-)	17.3±1.9	32.2±3.5	29.7±3.1	45.8±5.1	25.4±3.4
34 (Ph ₃ Sn-)	0.12±0.03	0.31±0.02	0.43±0.03	0.3±0.2	0.25±0.05

Возможность индукции апоптоза в механизме цитотоксичности исследована методом проточной цитофлуориметрии (HCT-116). Изучение механизма действия показало, что комплексы

28 и **34** индуцируют апоптоз (поздний апоптоз до 70% через 48 ч) и вызывают остановку клеточного цикла в фазе G₂/M.

Каспазы 3 и 7, называемые эффекторными, направляют распад клеток путем расщепления структурных белков. Активация каспазы 3/7 является отличительной чертой апоптоза. Обнаружено, что большинство клеток (48.9% (**28**) и 46.5% (**34**)) находятся в стадии позднего апоптоза или погибают в результате апоптотических механизмов (Рисунок 11).

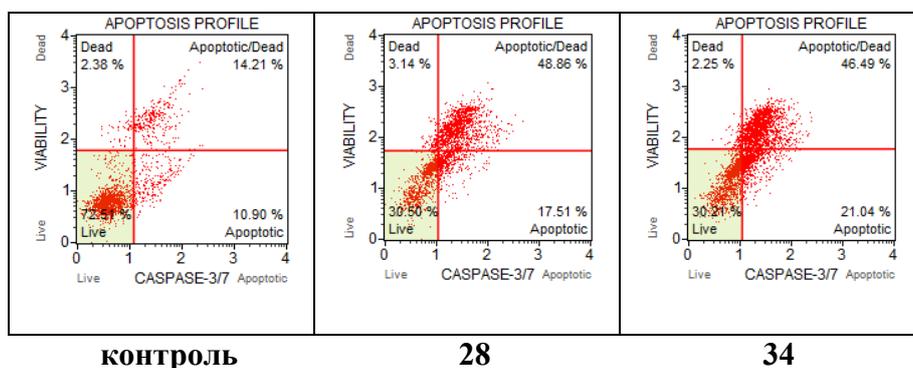


Рисунок 11. Изучение активации каспаз 3/7 в присутствии комплексов **28** и **34** на линии НСТ116 после 24 ч инкубации.

2.3. Синтез и антипролиферативная активность комплексов оловоорганических соединений с N, S-донорными лигандами

Синтезированы тиолаты олова **35-38** взаимодействием tBu₂SnCl₂ с гетероцическими тиамидами и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенилмеркаптофенолом (Рисунок 12). Состав и чистота оловоорганических комплексов подтверждены методами ИК- и ЯМР (¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn) спектроскопии и элементного анализа. Методом РСА установлены структуры **35, 36, 38** (Рисунок 13), в **35** и **36** наблюдается дополнительная координация атома N гетероцикла, в **38** – тетраэдрическое окружение.

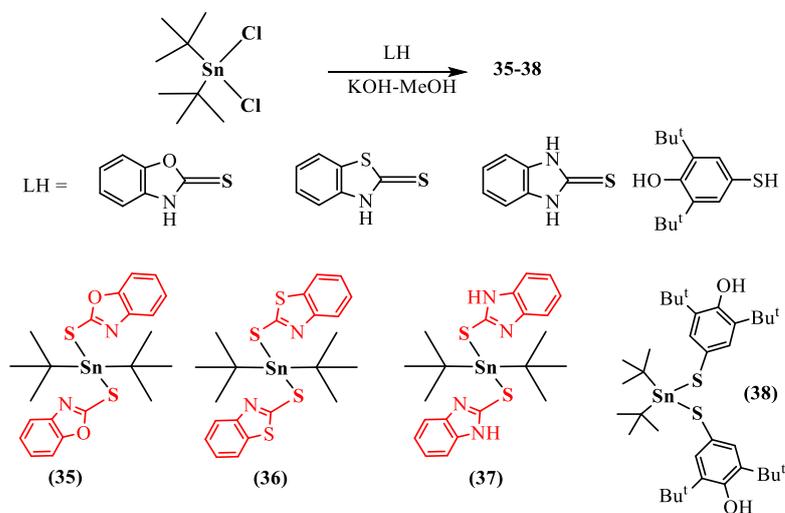
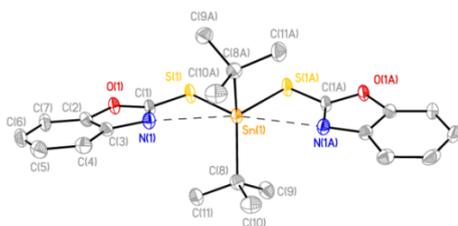
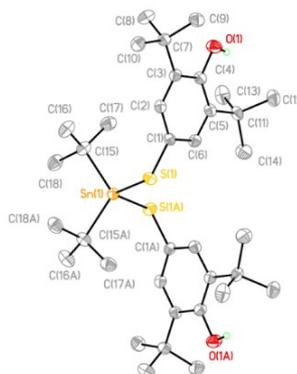


Рисунок 12. Схема синтеза тиолатов олова **35-38** на основе гетероцических тиамидов и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенилмеркаптофенола.

А



В



Б

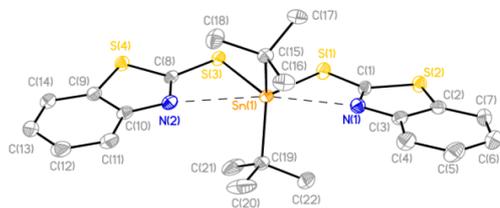


Рисунок 13. Молекулярные структуры комплексов **35** (А), **36** (Б) и **38** (В).

Способность комплексов **35-38** ингибировать фермент липоксигеназу исследована в реакции окисления линолевой кислоты при действии липоксигеназы LOX 1В. (Таблица 8). Комплексы **35-38** продемонстрировали умеренную ингибирующую активность по отношению к LOX 1-В. Соединением-хитом является производное бензоксазола **35**. Наибольшее ингибирование показал комплекс **35** (52.6%).

Таблица 8. Степень ингибирования фермента LOX 1-В соединениями **35-38**.

Соединение	35	36	37	38
I, %	52,6 ± 4,1	30,5 ± 2,8	7,0 ± 1,1	15,4 ± 1,9

Результаты скрининга противоопухолевой активности комплексов олова **35-38** методом МТТ на клеточных линиях PC-3, MCF-7, HCT-116, A-549 и WI-38 приведены в Таблице 9. Соединения **35-37** проявили высокую цитотоксичность на линии рака простаты PC-3 (IC_{50} 0.020–0.5 μ M), причем **37** активнее цисплатина на два порядка.

Таблица 9. Значения IC_{50} для комплексов **35-38** и цисплатина на клеточных линиях.

Соединение	IC_{50} , μ M				
	PC-3	MCF-7	HCT-116	A-549	WI-38
35	0.2 ± 0.05	0.4 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
36	0.5 ± 0.01	1.2 ± 0.5	2.1 ± 0.3	2.9 ± 0.8	0.8 ± 0.1
37	0.020 ± 0.005	0.7 ± 0.05	2.5 ± 0.2	3.6 ± 1.0	0.30 ± 0.05
38	>100	12.1 ± 2.6	51.3 ± 5	79 ± 11	32 ± 5
цисплатин	2.2 ± 0.8	15.5 ± 3	7.1 ± 1.5	10.4 ± 1.5	5.5 ± 0.3

2.4. Влияние оловоорганических соединений на полимеризацию тубулина

Одно из перспективных направлений исследования антипролиферативной активности оловоорганических соединений связано с изучением их влияния на белок тубулин. Для наиболее

активных соединений (**1**, **4**, **28**, **34**, **35**, **37**) изучено влияние на полимеризацию грубого препарата тубулина и микротубулоассоциированных белков, выделенных из мозга мышей C57Bl³ (Рисунок 14). Комплекс **35** с 2-меркаптобензоксазолом проявил наиболее выраженное ингибирование полимеризации, что коррелирует с его высокой цитотоксичностью. Трифенильные комплексы **4**, **28**, **34** также ингибируют полимеризацию, но в меньшей степени. Предполагается, что механизм действия связан с нарушением динамики микротрубочек.

Холат триметилолова **1** практически не демонстрирует влияния на полимеризацию тубулина, а холат трифенилолова **4** проявляет слабое ингибирующее действие, что может быть связано с увеличением липофильности, а также большим стерическим объёмом, который может эффективнее блокировать сайты полимеризации.

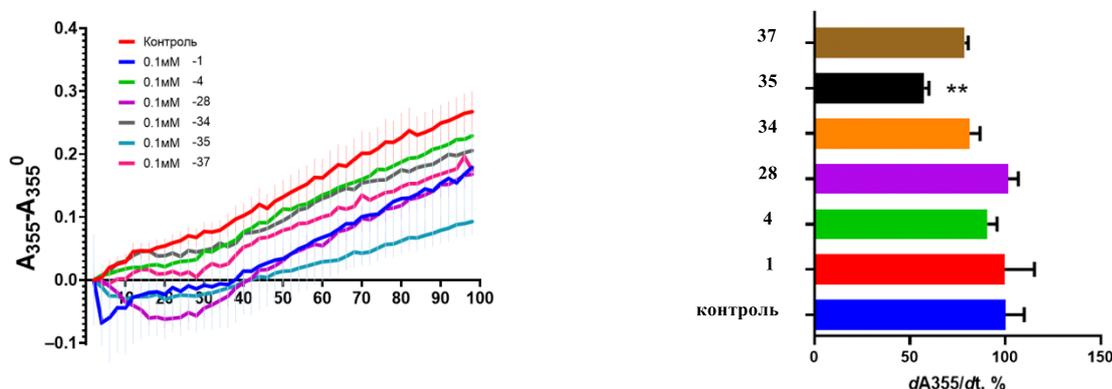


Рисунок 14. Влияние соединений **1**, **4**, **28**, **34**, **35**, **37** в концентрации 0.1 мМ на гуанозинтрифосфат(ГТФ)-зависимую полимеризацию тубулина и микротубулоассоциированных белков в микротрубочки. ** $p < 0.01$, t-критерий Стьюдента.

В ряду комплексов трифенилолова с ацетатом абиратерона **28** ($\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$) и абиратероном **34** ($\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$), содержащих фрагмент пиридина и обладающих потенциалом для взаимодействия с электрофильными фрагментами тубулина, соединение **34** проявило более высокую ингибирующую активность.

Наиболее выраженное ингибирование полимеризации тубулина обнаружено для комплекса **35** с двумя фрагментами 2-меркаптобензоксазола. Комплекс **37** (с 2-меркаптобензимидазолом) проявил слабую активность, что, вероятно, связано с различиями в электронной плотности и геометрии координационной сферы. Высокая липофильность и объемная структура **35** позволяют предположить его взаимодействие с обширными сайтами связывания тубулина, включая паклитакселевый или винбластинный, с участием π -стэкинг-взаимодействий бензоксазольного фрагмента с ароматическими аминокислотами. Ингибирование полимеризации микротрубочек объясняет цитотоксичность соединения за счет остановки клеточного цикла и индукции апоптоза.

³ Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН под руководством в.н.с., д.х.н. Шевцовой Е.Ф.

2.5. Исследование возможности связывания оловоорганических комплексов с мишенью цитохром P450

Абиратерон используется в терапии рака предстательной железы в виде пролекарства абиратерона ацетата (**AbOAc**), который гидролизуется в организме до абиратерона (**AbOH**) и является известным ингибитором синтеза андрогенов за счет блокирования активности мишени цитохром P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазы/17,20-лиазы. **AbOH** содержит N-гетероцикл (пиридин), необходимый для обеспечения ключевого взаимодействия атома N с атомом Fe гема в активном сайте цитохрома P450 (Рисунок 15).

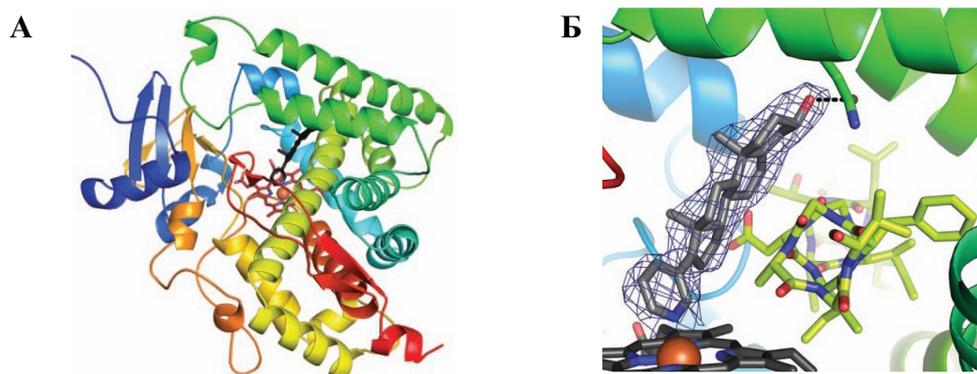
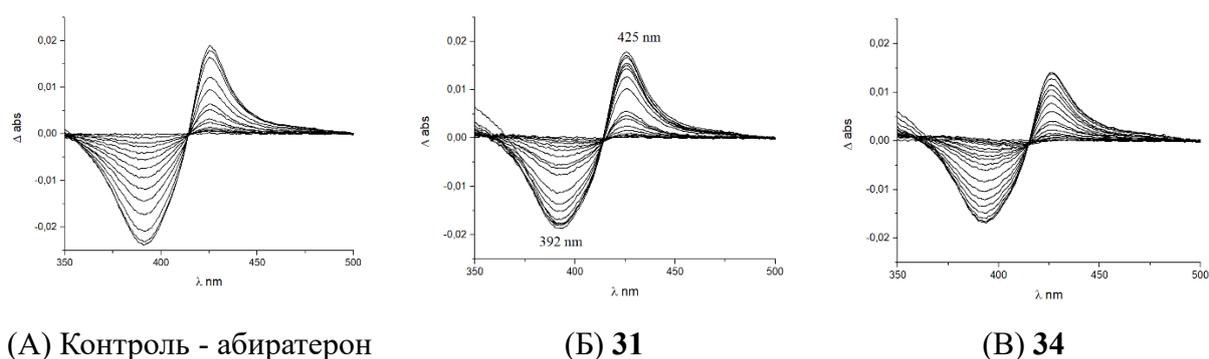


Рисунок 15. Цитохром P450 с активным сайтом – гемом (А); Положение абиратерона (показан серым цветом) в активном сайте цитохрома P450 (CYP17A1) (Б).

Связывание комплексов **31** ($\text{Bu}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$) и **34** ($\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$) с CYP17A1 изучали методом дифференциальной спектрофотометрии (Рисунок 16). Обнаружено, что в инкубационной среде комплексы диссоциируют с высвобождением абиратерона, который координируется с гемом (максимум при 425 нм). При этом оловоорганический фрагмент, вероятно, взаимодействует с белком аллостерически. Константа диссоциации для **31** и **34** выше, чем для свободного AbOH, что указывает на конкуренцию за сайт связывания.



(А) Контроль - абиратерон

(Б) **31**

(В) **34**

Рисунок 16. Разностные спектры поглощения, полученные в ходе титрования CYP17A1 (1 μM) абиратероном (А); соединениями **31** (Б) и **34** (В).

По данным разностного спектрофотометрического титрования комплексов **31** и **34** максимум при 425 нм и минимум при 392 нм соответствуют координации азота пиридинового цикла абиратерона с атомом Fe гема. Такой же спектр наблюдается для свободного абиратерона, что свидетельствует о распаде комплексов в инкубационной среде (фосфатный буфер, NaCl) с

высвобождением абиратерона. Таким образом, детектируется одновременное взаимодействие абиратерона и оловоорганического фрагмента с мишенью (Рисунок 17).

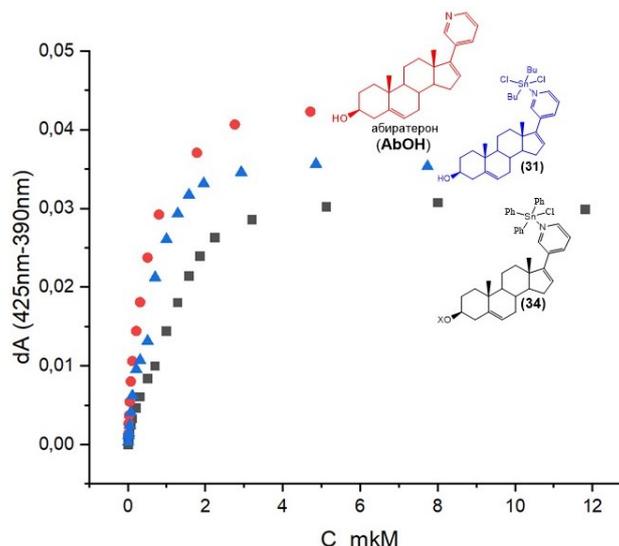


Рисунок 17. Зависимость разницы поглощения 425 нм - 392 нм от концентрации лиганда – абиратерона (AbOH) и комплексов **31** и **34** (сравнение равновесной константы диссоциации Kd).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют высокий антипролиферативный потенциал новых синтезированных оловоорганических комплексов со стероидными фрагментами в лигандном окружении, а также подтверждают перспективность стратегии создания гибридов биологически активных молекул с оловоорганическими фрагментами для придания соединениям заданных характеристик, в частности, противоопухолевых свойств и модуляции их фармакологического профиля. На основе установленных соотношений «структура–активность» (Рисунок 18) выбраны соединения-хиты. На примере комплексов Sn с холевой кислотой впервые продемонстрирована селективность действия по отношению к опухолевым клеткам рака молочной железы. Показано, что комплекс трифенилолова с антиандрогенным препаратом абиратероном индуцирует апоптоз и проявляет антипролиферативную активность против клеток рака предстательной железы в наномолярном диапазоне. Для комплекса ди-*трет*-бутилолова с 2-меркаптобензоксазолом установлена ингибирующая активность по отношению к белку тубулин.

7. Комплексы олова с абиратероном и ацетатом абиратерона взаимодействуют с активным гемовым сайтом цитохрома P450 17A1 (CYP17A1), вероятно, в результате распада с высвобождением лиганда – абиратерона, а оловоорганический фрагмент взаимодействует по типу аллостерического связывания с белком.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Научные статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования «eLibrary Science Index»:

1. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M., Kotieva E.M., **Berseneva D.A.**, Shpakovsky D.B., Silin N.S., Gulyan M.V., Milaeva E.R. Organotin Complexes–Candidates for Antitumor Agents: Toxicity vs. Pharmaceutical Activity // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2025. – Vol. 19, No. 1. – pp. 1-20. – EDN DQGFJR. Импакт-фактор 0.206 (SJR), 2.31 п.л., доля вклада 20%.
2. Shpakovsky D.B., **Berseneva D.A.**, Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug moiety // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, No. 1. – pp. 22-24. – EDN CMRAWW. Импакт-фактор 1.7 (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 60%.
3. **Berseneva D.A.**, Shpakovsky D.B., Nikitin E.A., Goncharenko V.E., Gracheva Yu.A., Lyssenko K.A., Oprunenko Yu.F., Milaeva E.R. Anticancer Activity of New Organotin Complexes with Heterocyclic Thioamides // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2023. – Vol. 49, No. 9. – pp. 622-630. – EDN YNHOBY. Импакт-фактор 1.1 (JIF), 1.04 п.л., доля вклада 50%.
4. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., **Berseneva D.**, Gracheva Y.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 909. – P. 121089. – EDN PYBHOE. Импакт-фактор 2.4 (JIF), 1.16 п.л., доля вклада 50%.
5. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., **Berseneva D.A.** Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review // *Pure and Applied Chemistry*. – 2020. – Vol. 92, No. 8. – pp. 1201-1216. – EDN ASZKKY. Импакт-фактор 2.0 (JIF), 1.85 п.л., доля вклада 20%.