

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 547.1:615

**МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ И ОЛОВА****Арканья И.И., Силин Н.С., Алашева М-М.Х.,  
Климова Л.Ю., Шумарин А.Е., Гулян М.В., Тагиров З.Т.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону,  
e-mail: nikit.silin2014@yandex.ru*

Элементы главной подгруппы IV группы периодической системы химических элементов могут иметь переменную степень окисления и обладают способностью образовывать донорно-акцепторные/ координационные связи с атомами азота, серы, кислорода в составе различных органических соединений. Особый интерес в медицинском аспекте их применения вызывают соединения германия и олова. Для германия наиболее подробно исследованы его полупроводниковые свойства, и основное применение соединений германия связано с конструированием новой приборной панели для различных областей медицины, например биодатчиков и улавливаемых оптических зондов. В качестве фармацевтических агентов соединения германия изучены как иммуномодулирующие, противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые субстанции. На основании приведенных исследований российскими авторами начат поиск соединений германия в некоторых лекарственных растениях с целью разработки на их основе новых отечественных лекарственных средств. Органические соединения олова изучены более подробно. Широкое применение органических соединений олова в качестве пестицидов, фунгицидов и добавок в противообрастающие краски дало толчок к изучению данной группы соединений в качестве фармакологических агентов в эксперименте. Для широкого спектра оловоорганических соединений установлена противоопухолевая и/или антиметастатическая активность на стандартных и альтернативных опухолевых моделях в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Наибольшую перспективность в доклинических исследованиях показали соединения, в состав которых входят природные органические лиганды. Аналогичным электронным строением атомов германия и олова обусловлены схожие механизмы воздействия их соединений на метаболизм клетки. Изменение окислительно-восстановительного потенциала клетки с активацией свободнорадикального окисления, митохондриальная дисфункция, прямое повреждение ДНК и запуск апоптотического пути под действием органических соединений германия и олова являются основными путями реализации их метаболического и цитотоксического действия. Производные германия и олова являются перспективным классом соединений для конструирования инновационных лекарственных средств с различной биологической активностью.

**Ключевые слова:** германий, олово, противоопухолевая активность, апоптоз, германий- и оловосодержащие лекарственные средства

**MEDICAL ASPECTS OF THE USING GERMANIUM  
AND TIN COMPOUNDS****Arkania I.I., Silin N.S., Alasheva M-M.Kh.,  
Klimova L.Yu., Shumarin A.E., Gulyan M.V., Tagirov Z.T.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation,  
Rostov-on-Don, e-mail: nikit.silin2014@yandex.ru*

Elements of the main subgroup of group IV of the chemical elements periodic table can have a variable degree of oxidation and have the ability to form donor-acceptor/coordination bonds with nitrogen, sulfur, oxygen atoms in various organic compounds. Germanium and tin compounds are of special interest in the medical aspect of their use. For germanium, its semiconductor properties have been studied in the most detail; the main application of germanium compounds is associated with the design of a new dashboard for various medicine spheres, for example, bio-sensors and captured optical probes. Germanium compounds have been studied as immunomodulatory, antiviral, anti-inflammatory and antitumor pharmaceutical agents. On the basis of the above studies, the Russian authors have begun the search for germanium compounds in some medicinal plants in order to develop new national medicines based on them. Organic compounds of tin have been studied in more detail. The widespread use of organic tin compounds as pesticides, fungicides and additives in antifouling paints marked the beginning of the using this group of compounds as pharmacological agents in the experiment. Antitumor and/or antimetastatic activity has been established for a wide range of organotin compounds on standard and alternative tumor models in *in vitro* and *in vivo* studies. Compounds containing natural organic ligands have shown the greatest prospect in preclinical studies. The similar mechanisms of the germanium and tin compounds effect on cell metabolism are due to their analog electronic structure. A change in the redox potential of the cell with the activation of free radical oxidation, mitochondrial dysfunction, direct DNA damage and the launch of the apoptotic pathway under the action of organic compounds of germanium and tin are the main ways of realization their metabolic and cytotoxic effects. Germanium and tin derivatives are a promising class of compounds for the design of innovative medicines with different biological activity.

**Keywords:** germanium, tin, antitumor activity, apoptosis, germanium- and tin-containing drugs

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 противомаларийная, антибактериальная, нейропротекторная и др. Свойства ионов металлов позволяют обогащать стратегии создания новых лекарств, регулируя физико-химические и стереохимические свойства [1]. Элементы главной подгруппы IV группы периодической системы химических элементов могут иметь переменную степень окисления и обладают способностью образовывать донорно-акцепторные/ координационные связи с атомами азота, серы, кислорода в составе различных органических соединений. Особый интерес в медицинском аспекте их применения вызывают соединения германия и олова [2]. Германий (Ge) и олово (Sn) имеют однотипное электронное строение с конфигурацией  $(n-1)d^{10}ns^2np^2$ , от Ge к Sn происходит усиление металлических свойств. Биологическая роль германия и олова в организме до конца не ясна [1, 3].

Для германия наиболее подробно исследованы его полупроводниковые свойства, и основное применение соединений германия связано с конструированием новой приборной панели для различных областей медицины, например биодатчиков [4, 5] и улавливаемых оптических зондов [6]. Германий особенно подходит для разработки биосенсоров белков на основе FTIR (Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье, также известная как FTIR-анализ или FTIR-спектроскопия), которая представляет собой аналитический метод, используемый для идентификации органических, полимерных и, в некоторых случаях, неорганических материалов. Метод анализа FTIR использует инфракрасный свет для сканирования тестовых образцов и наблюдения за химическими свойствами. Биоматериалы на основе гидроксипатита и Ge могут быть потенциальным биоматериалом для культивирования клеток млекопитающих с целью восстановления и регенерации минерализованных тканей. По сравнению со всеми композитными биоматериалами, максимальное высвобождение лекарственного средства было получено с биоматериалами Ge [7].

Одной из важнейших характеристик перспективного кандидата в лекарственные средства является токсичность. Под «ток-

сичностью» в широком понимании понимают способность вещества обуславливать нарушения физиологических функций организма. В токсикологии «токсичность» – более узкое понятие: величина, обратно пропорциональная  $LD_{50}$ .

Токсикологические исследования острой пероральной токсичности оксида германия на крысах линии Wistar показали высокий уровень безопасности применения и позволили рассматривать соединения на его основе в качестве перспективных кандидатов в лекарственные средства широкого спектра действия [8]. Было показано, что диоксид германия и цитрат лактата германия (неорганический германий) вызывают почечную токсичность, тогда как полуторный оксид германия (органический германий) имеет более благоприятный профиль безопасности, не было выявлено признаков мутагенности в тесте на обратную бактериальную мутацию или в тесте на хромосомные аберрации млекопитающих *in vitro*. Генотоксическая активность не наблюдалась в микроядерном тесте *in vivo* на млекопитающих при концентрациях вплоть до предельной дозы 2000 мг/кг массы тела/сутки. В 90-дневном исследовании оральной токсичности, при внутрижелудочном введении в дозах 0, 500, 1000 и 2000 мг/кг массы тела в день, не было смертей. Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) был определен как 2000 мг/кг/день [7, 8].

Первыми соединениями германия, проявившими иммуномодулирующее и противовирусное действие, были германаты сесквиоксанового типа. К настоящему времени синтезировано и активно изучается более десятка соединений, содержащих германий. К ним относятся карбоксилаты и цитраты германия, комплексы германия с резвератролом, дафнетином, мангиферином, хризинном, кверцетином, аскорбиновой и никотиновой кислотами, аминокислотами, гамма-лактонами, германий-содержащей спиролиной, дрожжами и др. Соединения на основе германия показали способность влиять на репликацию различных ДНК/РНК-вирусов, стимулировать естественную резистентность организма, предотвращать развитие метаболических интоксикаций различного генеза, повышать эффективность вакцин, препятствовать развитию избыточного накопления реактивных видов кислорода, который играет решающую роль в развитии воспалительной реакции, вызванной вирусной инфекцией [9]. В комплексе с янтарной кислотой, усиливающей метаболические свойства, при-

менение германийсодержащих соединений, приводит к реструктуризации дермы, что, в свою очередь, способствует укреплению каркаса кожи и предотвращению процессов старения [10]. Прямое влияние на митохондриальную дисфункцию у мышей СВА/J выявлено при введении диоксида германия ( $\text{GeO}_2$ ) в комплексе с таурином и коэнзимом Q10 [11, 12]. Добавление диоксида германия ( $\text{GeO}_2$ ) у мышей СВА/J приводило к дегенерации сосудистой оболочки и спирального ганглия, которые были связаны с подавлением генов, связанных с митохондриальной дыхательной цепью, и активацией генов, связанных с апоптозом, в улитке. Добавка с таурином, коэнзимом Q<sub>10</sub> или богатой водородом водой ослабляла дегенерацию улитки внутреннего уха, вызванную  $\text{GeO}_2$  [11].

Ge-132 был разработан японскими учеными и показал множество фармакологических эффектов, включая противораковый, антивирусный, индуцирующий выработку интерферона (включая индукцию образования гамма-интерферона), радиопротекцию, антимуtagenное действие, гепатопротекцию. В частности, при пероральном введении Ge-132 мышам наблюдалось заметное повышение активности Т-клеток (киллеров) и активация макрофагов, что указывает на выраженный противовирусный эффект препарата (тестировалось несколько различных штаммов, включая вирусы гриппа). В то же время прямого ингибирующего действия германия на активность вирусов не наблюдалось; все эффекты были опосредованы усилением иммунного ответа организма [13].

Изменения клеточного метаболизма в ответ на повышение уровня активных форм кислорода (АФК) очень сложны и зависят от множества факторов, включая типы, уровни, локализацию и стойкость АФК, а также происхождение, среды и стадии развития опухолевого процесса. Это растущее понимание сложности АФК при злокачественных новообразованиях открывает широкие перспективы для раскрытия потенциала металлов с переменной степенью окисления для лечения злокачественных новообразований.

В последнее время появились работы, посвященные цитотоксической активности германийсодержащих соединений: антибактериальной, противогрибковой и противоопухолевой. Новые фолатные комплексы галлия (III), германия (IV) и гафния (IV) ингибировали рост четырех бактериальных и двух грибковых патогенов (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus flavus* и *Candida albicans*). Экспериментальные данные IC<sub>50</sub> комплекса германия (IV) *in vitro* показали готовность комплекса Ge (IV) к использованию в качестве антигепатоцеллюлярного противоракового препарата [14]. Ge оказывает ингибирующее действие на воспаление при экспериментальном мастите мышей, защищает ткани молочной железы, снижая экспрессию TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Гистопатологические изменения показали, что Ge оказывает защитное действие на ткани молочной железы при мастите [15].

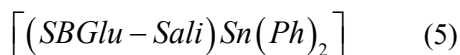
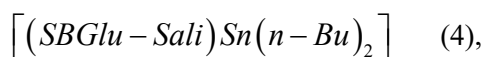
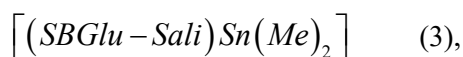
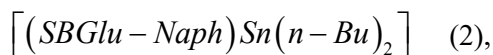
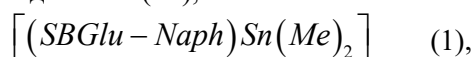
В исследованиях *in vitro* четыре комплекса германия (IV), содержащих ацетилацетонатоллиганд  $[\text{GeIV}(\text{acac})_3]$ , проявили высокий цитотоксический эффект и селективность. Противораковая активность комплексов в отношении панели линий раковых клеток выявлена при значениях IC<sub>50</sub> в субмикромольном диапазоне (9–15 мкМ). Помимо многообещающей противоопухолевой активности, соединения проявляют высокую комплексную стабильность в биологических средах. Реализация биологической активности происходит за счет остановки митотического цикла в фазе G1, накопления активных форм кислорода (АФК) и деполяризации мембран митохондрий в злокачественных клетках. Кроме того, соединения значительно индуцируют апоптоз [16].

Достоверно показано, что германий содержится в большем количестве лекарственных растений. Наибольшее содержание германия наблюдается в корнях одуванчика (г. Анапа) и корнях дягиля лекарственного (Калужская область). На основании приведенных исследований российскими авторами начат поиск соединений германия в некоторых лекарственных растениях с целью разработки на их основе новых отечественных лекарственных средств [17].

Соединения олова изучены более подробно. Как известно из литературных источников, неорганические производные олова (Sn) нетоксичны из-за их плохого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Биологическая активность оловоорганических производных резко отличается от действия свободного олова и его неорганических соединений. Они обладают разнообразным токсичным действием, которое определяется природой и числом органических групп. Систематические исследования инсектицидной активности оловоорганических соединений начались с работы Blum с соавт. в 1957 г. Было показано, что триэ-

тилоловогидроксид  $(C_2H_5)_3SnOH$  и некоторые его соли являются очень высокотоксичными соединениями при топикальном нанесении на комнатных мух *Musca domestica*.  $LD_{50}$  для этих соединений была несколько выше у устойчивых к ДДТ мух, чем у чувствительных, соответственно для триэтиловогидроксида – 0,4 по сравнению с 0,31 мкг/особь. Широкое применение органических соединений олова в качестве пестицидов, фунгицидов и добавок в противообрастающие краски [18] положило начало изучению данной группы соединений в качестве цитотоксических агентов [19, 20], причем модификация токсичности возможна путем выбора соответствующего лиганда [21]. Наименее токсичные для млекопитающих из низкомолекулярных оловоорганических соединений – трибутиловопроизводные (хлорид, ацетат и оксид) и трифенилоловоацетат [18].

Для широкого спектра оловоорганических соединений установлена противоопухолевая и/или антимагистатическая активность на стандартных и альтернативных опухолевых моделях в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Наибольшую перспективность в доклинических исследованиях показали соединения, в состав которых входят природные органические лиганды. Так конъюгированные с глутамином оловоорганические соединения (IV),



проявили высокую цитотоксическую активность в отношении двух линий опухолевых клеток человека: РС-3 (простата) и Мг-63 (остеосаркома) [22]. Высокий терапевтический потенциал порфирина, присоединенного к оловоорганическим (IV) соединениям, выявили при определении их цитотоксической активности в отношении клеток рака молочной железы человека (MCF-7) и фибробластов здорового человека (FS 20–68). Выявлена интересная закономерность: тестируемые соединения являются более мощными противоопухолевыми препаратами, чем смесь их отдельных компонентов (порфирин золота и эталонные комплексы олова). Следовательно, ковалентная связь оловоорганических комплексов

с порфирином вызывает синергический цитотоксический эффект [23].

Принимая во внимание высокую токсичность оловоорганических соединений, были предприняты попытки создания гибридных молекул тризамещенных органических производных олова, которые содержат протекторные фрагменты, для снижения общей токсикологической нагрузки на организм. Однако создание комбинации с остатком салициловой кислоты, 5-хлор-2-меркаптобензотиазолом, 2-меркаптотионовой кислоты и др. не оказало желаемого эффекта по уменьшению токсичности.

При попытке модификации структуры молекулы с целью снижения общей токсичности наиболее эффективными агентами оказались фрагменты пространственно-затрудненных фенолов. Введение в молекулу органического производного олова антиоксидантного фрагмента 2,6-ди-трет-бутилфенола достоверно снижает токсичность исходного соединения с сохранением противоопухолевой и антимагистатической активности [24, 25]. Важно отметить, что во всех случаях для тестируемых субстанций, содержащих антиоксидантную 2,6-ди-трет-бутилфенольную группу, значения  $LD_{50}$  на порядок выше, чем для соответствующих исходных оловоорганических соединений. А при наличии двух фенольных групп в молекуле токсичность снижается на два порядка [21].

С целью повышения эффективности химиотерапии и преодоления резистентности при повторном курсовом и метрорном режиме лечения злокачественных новообразований, успешно применяется подход комбинированного использования уже известных противоопухолевых лекарственных средств, а также новых перспективных кандидатов в лекарственные средства на этапе их изучения. В комбинированном введении с цисплатином оловоорганических соединений при классической пятикратной внутривенной методике изучения показано синергическое влияние на рост и развитие опухолевого процесса, а также увеличение эффективности по сравнению с результатами влияния тестируемых соединений в монорезимах [26].

Основным механизмом действия оловоорганических соединений является прямое повреждение ДНК и белка, а также изменение про/антиоксидантного статуса клетки, что влияет на выработку АТФ, нарушение проницаемости биологических мембран, увеличение ионного тока ( $Ca^{2+}$ ) через клеточную стенку в цитоплазму [27]. Для многих органических соединений олова по-

казано, что они вызывают запрограммированную гибель клетки. Апоптоз вызывается либо за счет влияния на редокс-сигнальные пути клеток (накопление активных метаболитов кислорода (АМК) и ингибируется антиоксидантная система организма), либо нарушением проницаемости мембран митохондрий, активации каспаз или ввиду взаимодействия с ДНК, уменьшением выработки антиапоптотического белка Bcl-2 [28]. Соединения тестировали на их цитотоксичность *in vitro* в отношении клеток аденокарциномы молочной железы человека (MCF-7) и шейки матки человека (HeLa), а также против нормальных клеток фибробластов легких плода человека (MRC-5). Механизм действия обусловлен взаимодействием с сульфгидрильными группами белка тубулина, играющего ключевую роль в формировании микротрубочек и клеточной пролиферации. В результате нарушается процесс копирования и считывания ДНК, что приводит к задержке клеточного роста и деления и в конечном итоге к апоптозу [29, 30].

### Заключение

Аналоговым электронным строением атомов германия и олова обусловлены схожие механизмы воздействия их соединений на метаболизм клетки. Изменение окислительно-восстановительного потенциала клетки с активацией свободнорадикального окисления, митохондриальная дисфункция, прямое повреждение ДНК и запуск апоптотического пути под действием органических соединений германия и олова являются основными путями реализации их метаболического и цитотоксического действия. Производные германия и олова являются перспективным классом соединений для конструирования инновационных лекарственных средств с различной биологической активностью.

### Список литературы

1. Алхусейн-Кулягинова М.С., Николаенко А.М., Котиева В.М., Гулян М.В., Додохова М.А., Котиева И.М. Разработка лекарственных препаратов на основе соединений олова (Обзор) // Микроэлементы в медицине. 2023. Т. 24, № 1. С. 3–9.
2. Agarwal A., Bose S.K. Bonding Relationship between Silicon and Germanium with Group 13 and Heavier Elements of Groups 14–16 // Chem. Asian J. 2020. Vol. 15, Is. 22. P. 3784–3806.
3. Пагиева А.Х., Тебоев Г.З. Незаменимость кремния и германия // Школа Науки. 2020. № 11 (36). С. 12–13.
4. Blond P., Bevernaegie R., Troian-Gautier L., Lagrost C., Hubert J., Reniers F., Raussens V., Jabin I. Ready-to-Use Germanium Surfaces for the Development of FTIR-Based Biosensors for Proteins // Langmuir. 2020. Vol. 36, Is. 40. P. 12068–12076.
5. Laumier S., Farrow T., van Zalinge H., Seravalli L., Bosi M., Sandall I. Selection and Functionalization of Germa-

nium Nanowires for Bio-Sensing // ACS Omega. 2022. Vol. 7, Is. 23. P. 35288–35296.

6. Sudhakar S., Rajendran P., Schäffer E. Synthesis of Germanium Nanospheres as High-Precision Optical Tweezers Probes // Methods Mol Biol. 2022. № 1. P. 25–35.

7. Elango J., Bushin R., Lijnev A., De Aza P., Martínez C., Marín J., Hernandez A., Olmo L., The Effect of Germanium-Loaded Hydroxyapatite Biomaterials on Bone Marrow // Mesenchymal Stem Cells Growth. Cells. 2022. No. 19. P. 2993.

8. Reddeman R.A., Glávits R., Endres J.R., Murbach T.S., Hirka G., Vértési A., Béres E., Szakonyiné I.P. A Toxicological Evaluation of Germanium Sesquioxide (Organic Germanium) // Toxicol. 2020. P. 6275625. DOI: 10.1155/2020/6275625.

9. Narokha V., Nizhenkovska I., Kuznetsova O. Potential of germanium-based compounds in coronavirus infection // Acta Pharm 2021. Vol. 72, Is. 2. P. 245–258.

10. Уколова Н.Ю., Коган Е.А., Матело С.К., Исаев А.Д., Амбросов И.В., Дирш А.В., Жарков Н.В., Косткина Е.А. Программа биореструктуризации кожи с применением препарата, содержащего германий-органический хелатный комплекс // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 5. С. 763–768.

11. Kashio A., Yamada C., Yasuhara K., Kamogashira T., Someya S., Yamasoba T. Taurine, Coenzyme Q<sub>10</sub>, and Hydrogen Water Prevents Germanium Dioxide-Induced Mitochondrial Dysfunction and Associated Sensorineural Hearing Loss in mouse // Hear Res 428:108678. DOI: 10.1016/j.heares.2022.108678.

12. Тройнич Я.Н., Лебединская О.В., Ахматова Н.К., Прокудин В.П. Изменения в тканях легких у мышей при комбинированном введении противогриппозной вакцины с препаратом «германий» в качестве адьюванта // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 274–275.

13. Амбросов И.В., Алешин С.В., Алимбарова Л.М., Матело С.К., Шохин И.Е./ Использование органических соединений германия в медицине // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 2. С. 144–152.

14. El-Habeeb AA. Novel Gallium (III), Germanium (IV), and Hafnium (IV) Folate Complexes and Their Spectroscopic, Thermal Decomposition, Morphological, and Biological Characteristics // Bioinorg Chem Appl. 2020. DOI: 10.1155/2020/6678688.

15. Wang Y., Teng G., Zhou H., Dong C. Germanium Reduces Inflammatory Damage in Mammary Glands During Lipopolysaccharide-Induced Mastitis in Mice // Biol Trace Elem Res. 2020. Vol. 198, Is. 2. P. 617–626.

16. Mertens R., Parkin S., Awuah S. Exploring six-coordinate germanium(IV)-diketonate complexes as anticancer agents // Inorganica Chim Acta. 2020. Vol. 503, Is. 1.

17. Комаров Б.А., Погорельская Л.В., Албулов А.И. Об элементе германий и его содержании в некоторых лекарственных растениях // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 2. С. 58–61.

18. Ширяев В.И. Оловоорганические соединения как инсектоакарициды //Агрохимия. 2010. № 3. С. 83–94.

19. 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. 2020. Т. 17, № 2. С. 88–99.

20. 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. Т. 13, № 3. С. 30–34.

21. 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, со-

держаших фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола // Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 3. С. 73–77.

22. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. // *Research Results in Pharmacology*. 2022. Т. 8, № 1. С. 85–94.

23. Nguyen C., Toubia I., Diring S., Hadj-Kaddour K., Gary-Bobo M., Kobeissi M., Odobel F. Synergetic anticancer activity of gold porphyrin appended to phenyl tin malonate organometallic complexes // *Dalton Trans.* 2021. Vol. 50, Is. 13. P. 4583–4592.

24. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma // *Research Results in Pharmacology*. 2022. Т. 7, № 4. С. 81–88.

25. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Терехов А.Ю., Сергеева Е.О. Влияние гибридных оловоорганических соединений в максимально эффективной дозе на рост и активность метастазирования меланомы в16 у мышей линии C57Bl/6 // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021. Т. 11, № 3. С. 12–17.

26. Додохова М.А., Алхусейн-Кулягинова М.С., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р.

Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021. Т. 84, № 8. С. 32–35.

27. Alama A., Tasso B., Novelli F., Sparatore F. Organometallic compounds in oncology: Implications of novel organotin as antitumor agents // *Drug Discov.* 2009. № 14. С. 500–508. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.02.002.

28. 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.* 2017. № 45. С. 8412–8421. DOI: 10.1039/c6dt00532b.

29. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Трпель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева В.М. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24, № 11. С. 28–33.

30. 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. Vol. 43, Is. 18. P. 6880–6890.