

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФИЦ ПХФ и МХ РАН

к.ф.-м.н. Е.В. Голосов



2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и
медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)
на диссертационную работу Тохтуевой Марии Дмитриевны
**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ
ЦИКЛОПЛАТИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ОЦЕНКА ИХ РОЛИ В
ЗАПУСКЕ ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В
ЗЛОКАЧЕСТВЕННО ПЕРЕРОЖДЕННЫХ КЛЕТКАХ,**
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность исследования

Актуальность представленной работы связана с устойчивым ростом онкологической заболеваемости и остротой проблемы злокачественных новообразований, занимающих второе место в структуре смертности населения России. Среди основных подходов к терапии важное место занимают препараты на основе платины – цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин, признанные стандартом при лечении многих типов опухолей. Однако их клиническая эффективность ограничена формированием лекарственной устойчивости и высоким риском тяжёлых нежелательных реакций, что снижает как результаты терапии, так и качество жизни пациентов. В связи с этим поиск путей преодоления резистентности и снижения токсичности платиновых соединений представляет собой важную научно-практическую задачу.

Возникновение резистентности и токсических эффектов во многом обусловлено доминирующим апоптотическим механизмом действия платиновых препаратов. Перспективной стратегией в этой связи является поиск соединений, индуцирующих альтернативные, неапоптотические пути гибели клеток. Одним из подходов к решению указанных проблем выступает создание новых соединений платины, структурно отличных от применяемых в клинике. Сохранение иона

платины позволяет рассчитывать на удержание противоопухолевой активности, характерной для данного класса, тогда как модификация лигандного окружения, геометрии комплекса или архитектуры молекулы способна изменить механизм цитотоксического действия и/или спектр поражаемых мишеней, открывая возможности для обхода существующих путей резистентности и снижения побочных эффектов.

В литературе описаны отдельные комплексы платины(II), структурно отличающиеся от цисплатина и способные индуцировать альтернативные механизмы гибели опухолевых клеток, однако все имеющиеся данные получены исключительно *in vitro* и не вышли за пределы доклинических исследований. Значительными перспективами обладают комплексы платины(IV) – пролекарства, восстанавливающиеся до активных форм платины(II) внутри клетки. Несмотря на то что на стадию клинических испытаний вышли исключительно комплексы платины(IV), реализуемый ими механизм действия аналогичен таковому у традиционных препаратов платины, что не позволяет в полной мере решить проблему приобретённой резистентности. В этой связи актуальным представляется изучение комплексов платины(II) как потенциальных индукторов неапоптотических путей клеточной гибели и, при подтверждении требуемого механизма действия, дальнейший дизайн соответствующих пролекарств на основе платины(IV), высвобождающих активные формы Pt(II) внутри опухолевой клетки. Такой подход позволяет сочетать структурное разнообразие Pt(II)-комплексов с фармакокинетическими преимуществами Pt(IV)-пролекарств.

Основные новые результаты и их значимость для развития химической науки

В рецензируемой работе впервые сформулирован и аргументирован подход, согласно которому комплексы платины(II) рассматриваются не только как цитостатики классического типа, но и как потенциальные индукторы ферроптоза – неапоптотического пути гибели опухолевых клеток. Такой ракурс принципиально отличает исследование от преобладающих стратегий, сосредоточенных на усовершенствовании уже известного ДНК-повреждающего механизма. Существенным элементом новизны является и выбор исходной платформы для последующей разработки Pt(IV)-пролекарств: вместо традиционных клинических препаратов (цисплатина, карбоплатина) в качестве матрицы используются предварительно отобранные Pt(II)-комплексы, для которых предварительно доказывалась способность запускать неапоптотические программы клеточной смерти.

Рецензируемую работу выделяют комплексность методов исследования и систематичность подхода к определению и подтверждению свойств полученных соединений. Данные и выводы, сформулированные в работе Тохтуевой М.Д., могут служить основой для дальнейших исследований в области противоопухолевых соединений платины и разработки новых подходов к преодолению лекарственной устойчивости злокачественных новообразований.

Теоретическая значимость работы состоит в углублении и систематизации существующих представлений о взаимосвязи между строением соединения платины и реализуемым им механизмом цитотоксического действия, что расширяет рамки современной химии платины и демонстрирует принципиальную возможность целенаправленного управления биологическим откликом опухолевой клетки посредством структурной модификации комплекса, а не только за счёт изменения его ДНК-связывающих свойств.

Практическая значимость работы заключается в формировании научной основы для создания противоопухолевых препаратов нового поколения, лишённых двух ключевых ограничений существующих платиновых лекарств – выраженной системной токсичности и приобретённой лекарственной устойчивости. Предложенный Тохтуевой М.Д. в диссертации подход может быть использован при дальнейшем дизайне и оптимизации соединений платины как в рамках академических исследований, так и в прикладных разработках, ориентированных на доклинические испытания, в таких научно-исследовательских учреждениях как Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Химический факультет и Факультет фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена применением современных методов исследования и воспроизводимостью экспериментальных данных. В работе использовались паспортизированные клеточные линии из коллекции АТСС; применяемые методики выполнялись согласно протоколам, описанным в научных статьях или инструкциях производителей; все эксперименты проводились в нескольких независимых повторях и обрабатывались с применением статистических методов анализа, что подтверждает релевантность полученных данных. Анализ структур синтезированных соединений осуществлялся на поверенном оборудовании.

Основное содержание диссертационного исследования изложено в 3 статьях в журналах, индексированных библиографическими базами Scopus и/или включённых в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ, а также в 12 тезисах докладов на конференциях всероссийского и международного уровней.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 141 странице, состоит из введения, аналитического обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения,

списка источников, включающего 143 источника. Работа содержит 45 рисунков, 3 схемы и 22 таблицы.

Раздел «Введение» содержит обоснования актуальности выполненного исследования, научная новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов описаны методология и методы исследования. В данном разделе обозначены цели и задачи работы и определены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о степени достоверности полученных результатов и об апробации результатов исследования.

В главе 1 «Аналитический обзор литературы» последовательно изложен материал о существующих одобренных и находящихся на стадиях клинических испытаний препаратах платины, проблемах возникновения резистентности и токсичности, способах преодоления вышеупомянутых ограничений за счет индукции альтернативных механизмов клеточной гибели.

В главе 2 «Обсуждение результатов» представлены данные по биологическому тестированию выбранных объектов исследования (комплексы платины(II)), включающие в себя проверку растворимости, изучение цитотоксичности *in vitro*, взаимосвязь «структура-активность»; определению общего противоопухолевого механизма действия соединения-лидера; идентификации мишени и характеристике неапоптотического механизма клеточной гибели; изучению эффектов, опосредованных ферроптозом и блокировкой глутатионовой системы защиты клетки. Показано, что соединение-лидер, отобранное по результатам МТТ-теста, индуцирует гибель опухолевых клеток по механизму, отличному от цисплатина: блокируя глутатион, данный комплекс Pt(II) вызывает неконтролируемую генерацию активных форм кислорода, перекисное окисление липидов и ферроптоз, что подтверждается морфологическими изменениями, снижением потенциала внутренней митохондриальной мембраны и повышением экспрессии белков теплового шока. Поскольку устойчивость опухолей к апоптозу и повышенная активность глутатиона лежат в основе химиорезистентности, индукция неапоптотической гибели через нацеливание на систему NRF2/GSH представляет перспективную стратегию, а соединение-лидер – первую описанную в литературе молекулу Pt(II), запускающую ферроптоз. В главе также описан синтез потенциального пролекарства – комплекса платины(IV), изучена его цитотоксичность, верифицирована внутриклеточная мишень и механизм противоопухолевого действия. Доказано, что синтезированный на основе соединения-лидера комплекс платины(IV) сохранил установленный механизм действия и индуцировал ферроптоз в клетках злокачественных новообразований, однако в этом случае отмечалось вовлечение и дополнительных путей клеточной смерти, в частности апоптоза. Показано, что восстановление Pt(IV) до Pt(II) происходит за счёт окисления глутатиона, что обеспечивает пролонгированный эффект при более низкой цитотоксичности. Образовавшаяся платина(II) блокирует глутатион и запускает ферроптоз, но, в отличие от непосредственного применения

двухвалентной платины, более плавное истощение пула глутатиона в ответ на накопительную стресс-реакцию дополнительно индуцирует апоптоз.

Глава 3 посвящена экспериментальной части исследования и включает описание методологических подходов, использованных для оценки свойств синтезированных соединений платины. В главе представлены методики культивирования, криоконсервации и размораживания клеточных культур, оценки растворимости соединений и их цитотоксичности *in vitro*. Отдельные разделы посвящены изучению механизмов клеточной гибели: детектированию раннего апоптоза, измерению активных форм кислорода, исследованию перекисного окисления липидов мембран митохондрий, оценке изменений трансмембранного потенциала и морфологических изменений в клетках. Кроме того, описаны методы молекулярно-биологического анализа (Вестерн-блоттинг, ПЦР), синтез соединений, реакция с глутатионом, рентгеноструктурный анализ, а также подходы к статистической обработке данных и обработке изображений.

Общие выводы по разделам, представляющим полученные автором научные данные, помещены в конце каждой главы, что удобно при чтении. В разделе «Заключение» кратко, но емко представлены суммарные результаты выполненного исследования.

Завершает работу «Список литературы» из 143 наименований и, важно, отметить, что он отличается актуальностью и полнотой, включает значительное число публикаций последних лет, отражающих современное состояние исследований в области химии платины и механизмов клеточной гибели.

Рецензируемая диссертация затрагивает проблематику, значимую как для фундаментальной науки, так и для прикладных разработок. Структура работы отличается продуманностью и внутренней логикой, а экспериментальная часть выполнена на высоком методическом уровне: постановка опытов тщательно продумана, их проведение – корректно. Полученные данные детально проанализированы, а их интерпретация не вызывает возражений. Обоснованность сделанных выводов подкреплена, как правило, результатами нескольких взаимодополняющих методов анализа; сами выводы полностью согласуются с полученными результатами, а новизна работы сомнений не вызывает. Текст диссертации изложен ясным языком и хорошо воспринимается. В целом результаты исследования вносят существенный вклад в соответствующую область науки.

В ходе изучения работы Тохтуевой М.Д. возникло несколько **вопросов и замечаний**:

1. Чем был обусловлен выбор алкильных групп для синтеза хлорплатиновых(II) комплексов арилбипиридинов?

2. Почему не была опробована вся комбинаторика алкильных радикалов? Изучение взаимосвязи структура-активность проводили при –H, –CH₃, и далее сразу радикал C₈. Не были синтезированы и протестированы комплексы с радикалами C₆, C₇, C₉.

3. Чем объясняется меньшая цитотоксичность комплексов платины(II) по отношению к псевдонормальным клеткам, чем к опухолевым?

4. По ходу работы было бы логично дополнительно вместо электроноакцепторного радикала фенила поставить электронодонорный алкильный радикал и оценить, как меняется цитотоксичность.

5. Автор делает вывод, что механизм действия связан только с влиянием на систему глутатиона, но тем не менее было показано значительное увеличение продукции свободных радикалов, что вряд ли можно объяснить только снижением восстановленных форм глутатиона. В связи с этим представляет интерес механизм увеличения продукции свободных радикалов.

6. На рисунках при атомах N и Pt приведены ковалентные связи вместо координационных.

Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают высокой научной ценности проведенного исследования и не влияют на положительную оценку работы Тохтуевой М.Д.

Заключение

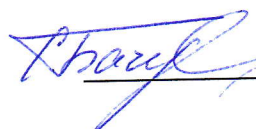
Актуальность и новизна полученных данных, высокий научный уровень работы и практическая значимость полученных результатов позволяют сделать заключение о том, что диссертация Тохтуевой Марии Дмитриевны **ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛОПЛАТИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ОЦЕНКА ИХ РОЛИ В ЗАПУСКЕ ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННО ПЕРЕРОЖДЕННЫХ КЛЕТКАХ** является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача дополнения существующих представлений о взаимосвязи между строением соединений платины и механизмом цитотоксического действия не только за счёт изменения ДНК-связывающих свойств, но и как потенциальных индукторов неапоптотического пути гибели опухолевых клеток, что имеет важное значение для химической науки. Диссертационная работа Тохтуевой Марии Дмитриевны соответствует всем критериям (в том числе п. 9), установленным Положением о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в текущей редакции), паспорту специальности 1.4.16. – Медицинская химия в пп. 1б и 6, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

Отзыв подготовил доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия) Григорьев Вениамин Юрьевич, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией количественной связи структура-активность ИФАВ РАН.

Диссертационная работа и отзыв были обсуждены на расширенном семинаре Отдела медицинской и биологической химии обособленного структурного

подразделения Института физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ ПХФ и МХ РАН, протокол №42 от 25.09.2026.

Председатель семинара Отдела
медицинской и биологической
химии ИФАВ РАН
научный руководитель ИФАВ РАН,
доктор химических наук
(специальность 03.01.04 – Биохимия),
профессор, академик РАН

 Бачурин Сергей Олегович

142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1,

Обособленное структурное подразделение Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН),

<https://icp-ras.ru/>

тел: 8(496)5242650, e-mail: bachurin@ipac.ac.ru

30 сентября 2026 г.