

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тохтуевой Марии Дмитриевны «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия

Поиск новых противоопухолевых агентов на основе комплексов платины, способных преодолеть ключевые недостатки известных противоопухолевых агентов, такие как резистентность, низкая селективность и высокая системная токсичность является актуальной проблемой современной медицинской химии. Одним из возможных подходов, направленных на расширение ряда химиотерапевтических агентов является химическая модификация уже существующих молекул, демонстрирующих противоопухолевую активность. В частности, модификация лигандного окружения в платиновых комплексах способна привести к появлению принципиально новых механизмов развития клеточной гибели и соответственно существенному снижению резистентности опухолевых клеток. Актуальность темы не вызывает сомнений, поскольку, несмотря на широкое применение цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, их эффективность ограничена доминирующим апоптотическим механизмом действия с развитием резистентности к ним у клеток. В этой связи поиск соединений, индуцирующих альтернативные, неапоптотические пути клеточной гибели, является перспективным и востребованным направлением.

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые предложен и обоснован подход к использованию комплексов платины(II) в качестве индукторов ферроптоза – одного из вариантов программируемой неапоптотической гибели клеток. В отличие от известных стратегий, ориентированных на модификацию классического ДНК-повреждающего действия, в данном исследовании акцент сделан на блокировке глутатионовой антиоксидантной системы. Это позволило не только выявить соединение-лидер (2.2e) с выраженной противоопухолевой активностью и селективностью, но и на его основе разработать потенциальное пролекарство – комплекс платины(IV) (2.3b), цитотоксическая активность которого значительно превышает предшественника.

В соответствии с целями работы автором был исследован противоопухолевый потенциал серии из девяти хлорплатиновых(II) комплексов арилбипиридинов и выбрано соединение-лидер – хлорплатинат(II)6-(4-(2-этилгексил)оксифенил)-2,2'-бипиридина (2.2e) с наиболее выраженным противоопухолевым действием и селективностью превышающей цисплатин. Впервые установлена неапоптотическая природа индуцированной клеточной гибели злокачественных клеток под действием 2.2e, вызванная окислительным стрессом, в отличие от преимущественно апоптотического механизма, реализуемого под действием цисплатина. Впервые обнаружена способность соединения 2.2e индуцировать ферроптоз через блокировку глутатиона и ингибирование антиоксидантной системы защиты клетки как преимущественной внутриклеточной мишени. Впервые представлено описание подхода к получению пролекарства - комплекса платины(IV) на основе соединения 2.2e с увеличенной цитотоксической активностью и обнаруженным сочетанным механизмом его противоопухолевого действия включающего как повреждение ДНК, так и ферроптоз. Кроме того, экспериментально показано, что комплекс Pt(IV) восстанавливается до активной формы Pt(II) внутри клетки с использованием глутатиона, что обеспечивает пролонгированный эффект и дополнительное вовлечение апоптотических механизмов.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием паспортизированных клеточных линий, современных методов исследования (МТТ-тест, проточная цитометрия, флуоресцентная микроскопия, вестерн-блоттинг, ПЦР в реальном времени, ЯМР-спектроскопия, включая двумерные эксперименты), а также статистической обработкой данных и воспроизводимостью экспериментов.

Практическая значимость работы состоит в создании научного фундамента для разработки противоопухолевых препаратов нового поколения, лишённых ключевых недостатков существующих лекарств на основе платины. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований *in vivo*, а также для изучения преодоления резистентности при комбинированной терапии.

Научные положения и выводы, представленные в работе, базируются на обширном спектре экспериментальных исследований и представлены в тематических журналах и профильных Всероссийских и Международных конференциях и не вызывают сомнений.

Замечания:

1. Ссылки на таблицы в автореферате идут не в порядке их упоминания в тексте.
2. В разделе 2.1.1.2. автор приводит скрининговые данные по цитотоксичности ряда комплексов платины в виде таблицы 1. Однако далее по тексту автор постоянно делает отсылку на кривые зависимости «доза-эффект» иллюстрации которых отсутствуют. Логичнее было бы также привести данные кривые в автореферате.
3. Ряд аббревиатур в автореферате остались неиспользуемыми после их первичного введения.
4. В разделе 2.1.2.1. отсутствует статистически подтверждаемое обоснование сильной или слабой выраженности биологических эффектов тестируемых образцов.
5. Выводы об изменении уровня АФК в клетках, обработанных тестируемыми соединениями не содержат каких-либо численных значений, позволивших бы наглядно продемонстрировать это.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают общую положительную оценку работы.

Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости диссертация Тохтуевой Марии Дмитриевны на тему «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках» полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.16 – медицинская химия, а ее автор, Тохтуева Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

« 6 » 10 2026 г.

Отзыв составил:

Зверева Марина Владимировна

кандидат химических наук, специальность 1.4.3. Органическая химия;

ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных наноматериалов Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»

Контактные данные:

Тел.: 89027614818

e-mail: mlesnichaya@irioch.irk.ru

Адрес организации:

664033, Иркутск, Фаворского, 1

Я, Зверева Марина Владимировна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Тохтуевой Марии Дмитриевны, и их дальнейшую обработку.

Подпись Зверевой М.В. заверяю

