

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Берсеновой Дарьи Артемовны «Комплексы оловоорганических соединений с фрагментами стероидов как антипролиферативные агенты», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационная работа Берсеновой Д.А. посвящена синтезу и исследованию биологической активности новых оловоорганических комплексов, модифицированных лигандами стероидной природы. Актуальность темы не вызывает сомнений, поскольку разработка эффективных и селективных противоопухолевых агентов, способных преодолевать резистентность к существующим препаратам, является одной из ключевых задач медицинской химии. Выбор оловоорганического остова в комбинации с биоактивными стероидными фрагментами (желчные кислоты, абиратерон) представляется обоснованным и открывает новые возможности для создания гибридных структур с синергичным действием.

Автором проделана масштабная синтетическая работа. Получено более 30 новых соединений, структура и чистота которых подтверждены комплексом современных физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ИК-спектроскопия, элементный анализ). Особого внимания заслуживает использование РСА для доказательства строения трех соединений (**35**, **36**, **38**), что позволило надежно установить особенности координации N,S-донорных лигандов.

Научная новизна работы заключается в систематическом изучении влияния как природы заместителей при атоме олова, так и строения стероидного лиганда на цитотоксическую активность. Важным достижением является идентификация соединений с наномолярной активностью (комплексы трифенилолова с абиратероном, ди-*трет*-бутилолова с холатами). Автором не только проведен скрининг, но и предпринята попытка расшифровки молекулярных механизмов действия, включая индукцию апоптоза, влияние на клеточный цикл, ингибирование полимеризации тубулина и взаимодействие с цитохромом P450. Использование метода сокультивирования раковых и нормальных клеток повышает достоверность оценки селективности.

Практическая значимость работы вполне очевидна: выявлены соединения-хиты для дальнейших углубленных исследований, разработаны препаративные методики их получения. Результаты работы опубликованы в высокорейтинговых журналах.

Тем не менее, при ознакомлении с работой возникло несколько замечаний и вопросов, не носящих принципиального характера.

1. В автореферате не всегда соблюдено единообразие в представлении данных. Например, в Таблице 1 значения IC_{50} для некоторых соединений приведены с одним знаком после запятой, для других – с двумя, в Таблице 5 несколько значений указаны без доверительного интервала. Желательно было бы привести все данные в унифицированном виде с указанием погрешности, как это сделано для большинства соединений.

2. В автореферате отсутствует информация о том, проводилась ли оценка растворимости синтезированных соединений в водных средах, используемых для

биологических испытаний. Для липофильных трифенильных и *ди-трет-бутильных* производных это может быть критичным, так как низкая растворимость способна влиять на воспроизводимость результатов и корректность расчета IC_{50} . Использовались ли какие-либо солюбилизаторы (например, ДМСО в фиксированной концентрации) и контролировалось ли их возможное влияние на клетки?

3. В разделе 2.4, посвященном влиянию на полимеризацию тубулина, автор делает вывод о корреляции между антипролиферативной активностью и способностью ингибировать полимеризацию. Однако для соединения **37** (IC_{50} 20 нМ на линии РС-3) ингибирующий эффект на тубулин (Рисунок 14) выражен достаточно слабо, примерно на уровне менее активного соединения **1**. Не свидетельствует ли это о том, что для соединения **37** основным механизмом действия является не взаимодействие с тубулином, а, например, воздействие на иные мишени (ДНК, ферменты)?

Высказанные замечания носят частный, рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку хорошо выполненной диссертационной работы.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Берсенева Дарья Артемовна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Ведущий научный сотрудник
научной группы токсикологии
ФГБУН «Федеральный
исследовательский центр Южный
научный центр Российской академии
наук» (ЮНЦ РАН), д.х.н. (02.00.03 -
органическая химия), доцент

2 марта 2026 г.

_____/Осипова Виктория Павловна

Подпись Осиповой В.П. заверяю:

Учёный секретарь ЮНЦ _____

к.б.н. Булышева Н.И.

Контактные данные: Тел. +7(909)-_____ e-mail: _____@mail.ru,

344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН)