

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Антонец Анастасия Александровна

**Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами
дибуфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов**

Специальность 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 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Научный **Назаров Алексей Анатольевич**

руководитель: кандидат химических наук

Официальные **Грин Михаил Александрович**

оппоненты: доктор химических наук, профессор,

МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, заведующий кафедрой

Луценко Ирина Александровна

доктор химических наук, доцент,

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, лаборатория химии координационных полиядерных соединений, ведущий научный сотрудник

Аверин Алексей Дмитриевич

доктор химических наук,

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник

Защита состоится «18» сентября 2026 г. в 11 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 (ученый секретарь)

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/3969>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,

кандидат химических наук

Н.А. Синикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тяжелые побочные эффекты и развитие резистентности при терапии традиционными препаратами Pt(II) делают поиск альтернативных противоопухолевых агентов актуальной задачей. Большой интерес вызывает разработка соединений Pt(IV), восстанавливающихся до соединений Pt(II) непосредственно в опухолевой клетке, и соединений Ru. В 2021 году комплекс Ru(III) BOLD100 получил одобрение управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в качестве орфанного лекарственного препарата для химиотерапии рака желудка, что свидетельствует о высокой терапевтической значимости соединений рутения.

Одной из современных тенденций в медицинской химии является дизайн гибридных соединений, сочетающих металлосодержащий центр и органический лиганд, обладающий собственной фармакологической активностью. Объединение в одной структуре двух фрагментов позволяет оптимизировать фармакокинетические свойства и широко варьировать терапевтический потенциал новых соединений. На сегодняшний день стратегия создания гибридных молекул рассматривается как одно из важных направлений в разработке новых противоопухолевых препаратов.

Степень разработанности темы. В литературе описано большое число исследований, посвящённых противоопухолевым соединениям платины и рутения. Значительный объем данных подтверждает их эффективность и перспективность. Тем не менее, представлено незначительное число примеров молекул, в которых в качестве лигандов использованы соединения, проявляющие антиоксидантные свойства, а дизайн соединений направлен на снижение общей токсичности. Описаны примеры введения стероидных фрагментов в структуру комплексов платины и рутения, однако нечасто встречаются примеры выбора в качестве лигандов клинических лекарственных препаратов стероидной структуры.

Целью данной работы является получение новых комплексов платины и рутения с органическими лигандами фенольного и стероидного типа – структурными фрагментами лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон, исследование их антиоксидантной и цитотоксической активности *in vitro* и определение зависимости «структура – активность».

Задачи работы:

1. Разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с антиоксидантными лигандами фенольного типа на основе лекарственного препарата дибуфелон и его аналогов.
2. Разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с лигандами стероидного типа на основе абиратерона – препарата для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

3. Исследование физико-химических характеристик полученных новых металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV).
4. Исследование антиоксидантной активности *in vitro* полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV), содержащих в своей структуре препарат дибуфелон и лиганды на его основе.
5. Исследование цитотоксической активности полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) *in vitro* на панели клеточных линий рака человека и на клетках нераковой этиологии, установление зависимости «структура-активность» и выбор соединений-хитов для дальнейших исследований.

Методология и методы исследования. В работе структура, состав и чистота соединений установлены с использованием следующих физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрия ИЭР и элементный анализ. Редокс-свойства комплексов изучены методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Исследование липофильности соединений проведено методом ВЭЖХ. Антиоксидантная активность изучена с применением DPPH и CUPRAC тестов, а также в *in vitro* экспериментах перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс. Оценку цитотоксической активности полученных соединений *in vitro* осуществляли на клеточных линиях рака человека и на клетках нераковой этиологии с использованием спектрофотометрического МТТ-теста. Оценку антипролиферативной активности осуществляли с использованием методологии RTCA (Real-Time Cell Analysis). Механизм цитотоксического действия соединений исследовали с применением проточной цитофлуориметрии.

Научная новизна. Разработан подход к получению металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV), содержащих в своей структуре дибуфелон и лиганды на его основе, и лиганды на основе стероидного лекарственного препарата абиратерон. Исследована антиоксидантная активность соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) с дибуфелоном и его аналогами в качестве лигандов в модельных экспериментах и в биологических системах *in vitro*. Исследованы цитотоксическая активность полученных соединений *in vitro* на панели клеточных линий рака человека и на нормальных клетках, влияние на пролиферацию клеток, способность индуцировать апоптоз и выбраны перспективные соединения-хиты.

Практическая значимость. Впервые получены металлоорганические соединения Ru(II), комплексы Ru(III) и Pt(IV) с лигандами на основе лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон, наработаны экспериментальные образцы. На основании данных о цитотоксической активности *in vitro* полученных соединений рутения и платины выбраны соединения-хиты для расширенных биологических испытаний: комплекс Pt(IV) с

дибуфелон, комплекс Pt(IV) с абиратероном, а также соединение Ru(II) с ацетатом абиратерона в качестве лиганда.

Положения, выносимые на защиту:

1. Функционализация препаратов дибуфелон и абиратерон аминоклимидазолами и янтарной кислотой в качестве линкерных фрагментов обеспечивает их координацию к атомам Ru и Pt и позволяет получать соединения Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) с фрагментами лекарственных препаратов с выходами до 95%.
2. Комплексы Pt(IV) с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислотой и 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислотой проявляют высокое цитотоксическое действие по отношению к раковым клеточным линиям A549, HCT116, MCF7, A2780, A2780cis (110–600 нМ) и демонстрируют низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам – фибробластам кожи крыс RDF ($IC_{50} > 100$ мкМ).
3. При ингибировании перекисного окисления липидов гомогенатов мозга крыс наибольшая антиоксидантная активность (значения IC_{50} в диапазоне 0.7–3 мкМ) достигается для комплексов Ru(II), Ru(III) с лигандами на основе дибуфелона – 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты и комплексов Pt(IV) с двумя лигандами, представленными 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислотой.
4. Включение в состав комплексов Pt(IV) лекарственного препарата стероидной структуры абиратерона с использованием в качестве линкера янтарной кислоты обеспечивает высокую цитотоксичность соединений по отношению к раковым клеточным линиям A2780, A2780cis, LNCap, PC3 (значения IC_{50} лежат в диапазоне 40–500 нМ) и выраженное антипролиферативное действие по отношению к клеточной линии рака предстательной железы PC3.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в анализе литературных данных по теме исследования, планировании и постановке задач исследования, проведении синтетической работы по получению новых комплексов платины и рутения, анализе данных физико-химических исследований (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), осуществлении биологических испытаний и обобщении полученных результатов, формулировании положений и выводов, представлении полученных результатов на научных конференциях, подготовке материалов к публикации. В работе [1], посвященной синтезу и исследованию биологической активности соединений рутения с пространственно-затрудненными фенолами, автором выполнен синтез и характеристика комплексов рутения, исследовано электрохимическое поведение соединений, оценена антиоксидантная и цитотоксическая активность комплексов и подготовлен текст рукописи. В работе [2],

посвященной соединениям рутения с препаратом абиратерон в качестве лиганда, автором выполнен синтез и характеристика комплексов рутения, исследовано электрохимическое поведение соединений, оценена цитотоксическая активность комплексов и подготовлен текст рукописи. В работе [3], посвященной комплексам платины с антиоксидантными лигандами на основе препарата дибуфелон, автором разработан синтетический подход к получению комплексов, проанализированы данные биологических исследований и подготовлен текст рукописи. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертационной работы вклад автора (Антонец А.А.) является основополагающим.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: Международный симпозиум «Медицинская химия и биомедицинское материаловедение» (Самарканд, Узбекистан, 24-28 ноября 2025); XXIX Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, 23-27 июня 2025); XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Сочи, 7-11 октября 2024); 6-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2024» (Нижний Новгород, 1-4 июля 2024); Третий Международный Симпозиум «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» ISCHEM 2024 (Санкт-Петербург, 5-7 июня 2024); XIV Конференция молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, 9-12 апреля 2024); «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023) (Ереван, Армения, 24-28 сентября 2023); Международная научно-практическая конференция «Белорусские лекарства» (Минск, Беларусь, 23-25 ноября 2022); IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022» (Нижний Новгород, 4-7 октября 2022); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», (Волгоград, 16-19 мая 2022); I Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии (MedChemSchool-2021) (Новосибирск, 4-9 июля 2021).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 3 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защит в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 22-63-00016.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, а также заключения, списка литературы и списка обозначений и сокращений. Общее количество страниц: 181. Основная часть работы содержит 154 рисунка и 14 таблиц; список литературы включает 202 наименования.

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 платины и рутения с органическими лигандами фенольного и стероидного типа на основе препаратов дибуфелон и абиратерон.

В главе 1 представлен обзор научной литературы, посвященный известным к настоящему времени данным по теме работы, который дает представление об использовании препаратов платины при лечении онкологических заболеваний и разработке аналогов существующих препаратов, а также описанию биологической активности гибридных соединений Pt и Ru с фармакологически активными лигандами.

В главе 2 представлены результаты и их обсуждение.

1. Синтез и биологическая активность комплексов платины и рутения с лигандами фенольного типа

1.1. Синтез соединений Ru(II) с фенольными лигандами

На основе лекарственного препарата дибуфелон (**3**) и его аналогов (**1**, **2**, **4**) была получена серия органических лигандов **9a-g**, содержащих в своей структуре имидазольный фрагмент, способный координироваться к атому Ru (Рисунок 1).

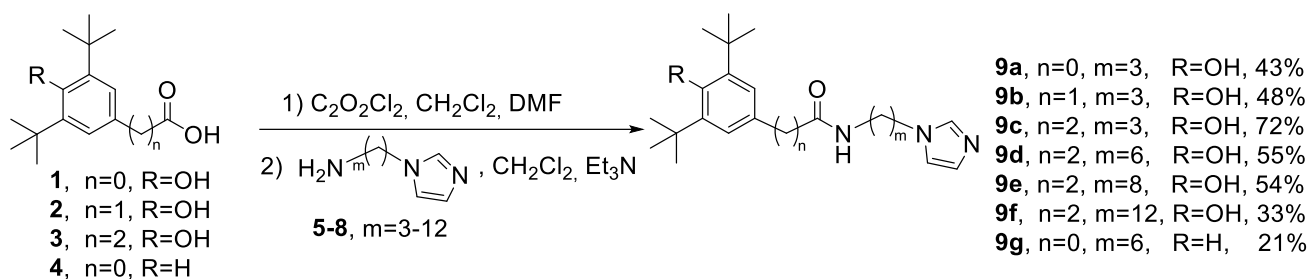


Рисунок 1. Схема синтеза лигандов, содержащих фенольный фрагмент **9a-g**.

С использованием полученных лигандов **9a-g** синтезированы две серии металлоорганических соединений Ru(II) (Рисунок 2). В результате реакции органических лигандов с исходным димерным комплексом $((\eta^6\text{-4-изопропилтолуол})RuCl_2)_2$ получены соединения Ru(II) **10a-g** с лабильными хлоридными лигандами. Для получения устойчивых к лигандному обмену соединений Ru(II) **11a-g** с остатками щавелевой кислоты предварительно в результате взаимодействия исходного димерного комплекса рутения с оксалатом серебра *in situ* получали описанный ранее оксалатный аква-комплекс, который затем вводили в реакцию с лигандами **9a-g** в метаноле (Рисунок 2).

Чистоту, состав и строение всех полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

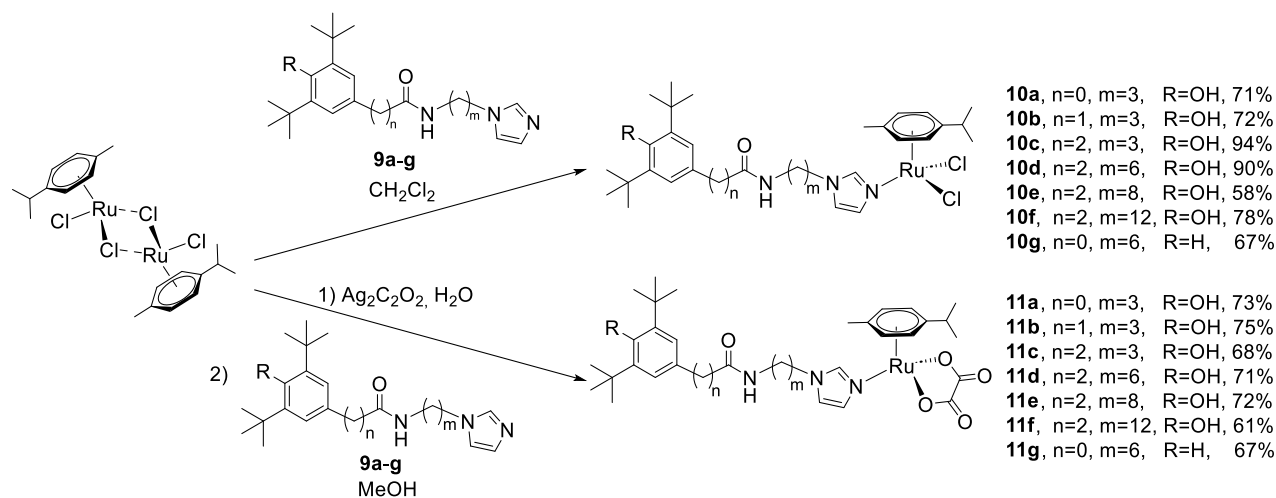


Рисунок 2. Схема синтеза соединений Ru(II) **10a-g**, **11a-g**.

Стабильность полученных комплексов **10a-g**, **11a-g** исследовали в растворах, содержащих ДМСО, методом ЯМР спектроскопии. В ЯМР ^1H спектрах для комплексов **11a-g**, содержащих остатки щавелевой кислоты, наблюдаются сигналы только исходного соединения как до, так и после добавления ДМСО. В то время как в случае соединений Ru(II) **10a-g**, содержащих атомы хлора в координационной сфере, при добавлении ДМСО в спектре наблюдается появление дополнительных сигналов, что свидетельствует об образовании новых комплексов в результате реакции лигандного обмена.

1.2. Синтез соединений Ru(III) с фенольными лигандами

Комплексы Ru(III) **12a-f** получали в результате взаимодействия органических лигандов **9a-f** с комплексной солью рутения $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]^- \text{Na}^+$ (Рисунок 3).

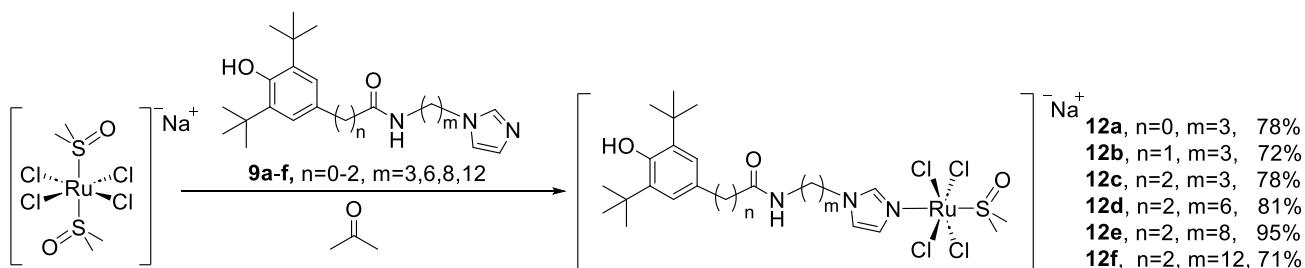


Рисунок 3. Схема синтеза комплексов Ru(III) **12a-f**.

1.3. Синтез соединений Pt(IV) с фенольными лигандами

Для получения комплексов Pt(IV) предварительно осуществляли окисление соединений Pt(II) – цисплатина и оксалиплатина до гидроксокомплексов Pt(IV) **13-15**, которые затем вводили в реакцию с полученными *in situ* хлорангидридами соответствующих кислот **1-4** (Рисунок 4).

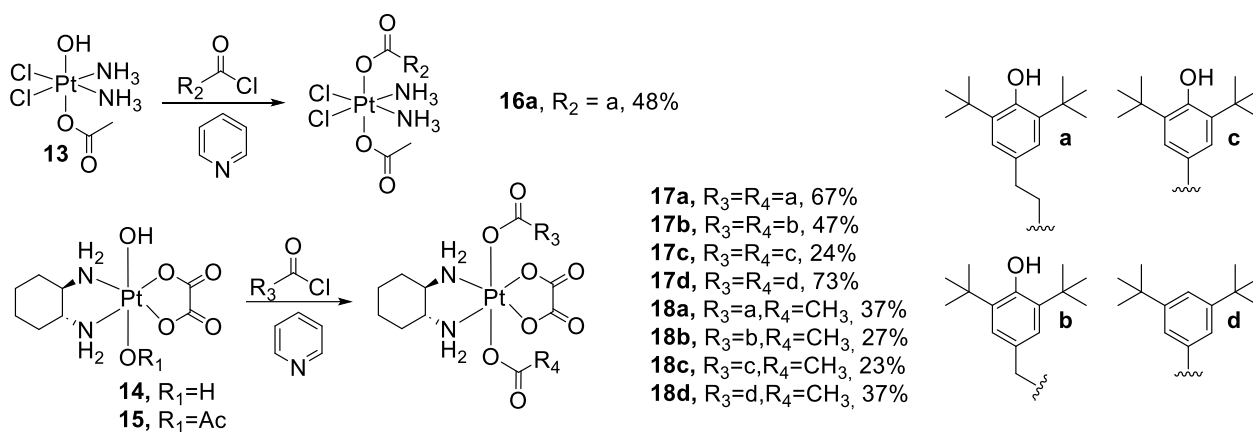


Рисунок 4. Схема синтеза комплексов Pt(IV) **16a**, **17a-d**, **18a-d**.

1.4. Исследование антиоксидантной активности

Для оценки антиоксидантной активности всех полученных соединений использовали методы DPPH и CUPRAC (Таблица 1).

Таблица 1. Значения EC_{50} и TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) соединений Ru и Pt в методах DPPH и CUPRAC соответственно.

Соединение	DPPH	CUPRAC	Соединение	DPPH	CUPRAC
	EC ₅₀ , мкМ	TEAC		EC ₅₀ , мкМ	TEAC
Лиганды и соединения Ru					
9a	>100	0.35 ± 0.03	11a	>100	10.8 ± 0.4
9b	94 ± 1	1.17 ± 0.04	11b	72 ± 21	11.7 ±0.5
9c	85 ± 7	0.85 ± 0.02	11c	77 ± 19	10.2 ± 0.3
9d	70 ± 20	0.90 ± 0.03	11d	85 ± 26	10.5 ± 0.6
9e	>100	1.03 ± 0.01	11e	>100	10.2 ± 0.5
9f	>100	0.96 ± 0.02	11f	>100	8.4 ± 0.8
9g	>100	0.07 ±0.01	11g	>100	0.5 ± 0.1
10a	13 ± 5	13.1 ± 0.9	12a	6 ± 1	16.1 ± 0.8
10b	9 ± 1	14.2 ± 0.3	12b	1.9 ± 0.6	15.5 ± 0.6
10c	4 ± 1	13.1 ± 0.6	12c	0.8 ± 0.6	14.0 ± 0.5
10d	23 ± 10	12.9 ± 0.4	12d	13 ± 7	14.3 ± 0.7
10e	7 ± 1	13.4 ± 0.4	12e	28 ± 11	13.7 ± 0.5
10f	25 ± 12	11.6 ± 0.2	12f	12 ± 5	13.8 ± 0.3
10g	17 ±1	0.98 ± 0.02	Тролокс	33 ± 3	1
Лиганды и соединения Pt					
Соединение	EC ₅₀ , нМ	TEAC	Соединение	EC ₅₀ , нМ	TEAC
16a	39 ± 5	0.67 ± 0.05	18a	61 ± 6	1.11 ± 0.07
17a	20 ± 2	0.69 ± 0.03	18b	65 ± 7	1.48 ± 0.08
17b	35 ± 4	2.0 ± 0.4	18c	>200	0.22 ± 0.05
17c	>200	0.35 ± 0.03	18d	>200	0.12 ± 0.02
17d	>200	0.16 ± 0.04			

Активность комплексов рутения в реакции восстановления свободного радикала DPPH зависела от координационного окружения рутения и его степени окисления, а не от присущих органическому лиганду антиоксидантных свойств. Органические лиганды **9a-g** и соединения Ru(II) **11a-g** с оксалатными лигандами обладают незначительной активностью. В то время как комплексы Ru(III) **12a-f** и соединения Ru(II) **10a-g** с хлоридными лигандами продемонстрировали высокий потенциал антирадикального действия. В эксперименте CUPRAC все комплексы рутения, содержащие фенольные фрагменты, продемонстрировали антиоксидантную активность, на ~1 порядок превосходящую активность стандартного антиоксиданта тролокс. Соединения Ru(II) **11a-f** с оксалатными лигандами проявили меньшую, чем комплексы Ru(III) **12a-f** и соединения Ru(II) **10a-f** с хлоридными лигандами, способность выступать в качестве доноров электронов в CUPRAC тесте. Соединения Ru(II) **10g**, **11g** с органическими лигандами, не содержащими гидроксильной группы, показали лишь незначительную активность и не превосходили активности тролокса.

Соединения платины продемонстрировали значительный потенциал антирадикального действия в методе DPPH. Комплексы **16a**, **17a-b** и **18a-b** проявили активность в диапазоне наномолярных концентраций. Соединения **17d** и **18d** с 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислотой (не содержащей OH группы) в качестве лиганда, не обладали активностью по отношению к радикалу DPPH. Не наблюдалось активности и для комплексов **17c** и **18c**, не содержащих алифатического фрагмента между ароматическим кольцом и карбоксильной группой, участвующей в образовании связи с Pt центром. В эксперименте CUPRAC соединения **17c**, **18c** и **17d**, **18d** также не проявили способности к участию в реакции переноса электрона, что свидетельствует о необходимости наличия фенольной группы и линкерного фрагмента для обеспечения редокс-активности. Комплексы **16a**, **17a-b** и **18a-b** продемонстрировали активность, сопоставимую со стандартом тролокс.

1.5. Исследование перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс

Дальнейшее изучение антиоксидантной активности проводили с использованием реальных биологических систем¹. Исследовали способность соединений рутения и платины ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) гомогената мозга крыс, индуцированное как H₂O₂, так и Fe²⁺ (Таблица 2).

Большинство соединений эффективно подавляли как H₂O₂ -, так и Fe²⁺-индуцированное ПОЛ, продемонстрировав активность, превышающую активность тролокса и дибуфелона.

¹ Исследования ПОЛ 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.

Таблица 2. Значения IC₅₀ для соединений Ru, Pt и соответствующих лигандов в исследовании ингибирования перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс.

ПОЛ, IC ₅₀ , мкМ					
Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.	Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.
Лиганды и соединения Ru					
9a	>10	na*	11a	na*	>10
9b	>10	na*	11b	>10	na*
9c	>10	>10	11c	31 ± 18	3.1 ± 0.8
9d	6 ± 2	4 ± 2	11d	22 ± 10	2.7 ± 0.6
9e	3.6 ± 0.6	4 ± 2	11e	8.6 ± 0.8	3.3 ± 0.7
9f	7 ± 6	1.2 ± 0.3	11f	8.4 ± 0.6	0.7 ± 0.1
9g	>30	-	11g	>30	-
10a	13 ± 10	>10	12a	-	1.4 ± 0.3
10b	1.9 ± 0.7	8 ± 7	12b	0.6 ± 0.2	3 ± 2
10c	8.7 ± 0.8	1.8 ± 0.2	12c	0.8 ± 0.3	5 ± 4
10d	14 ± 2	1.1 ± 0.2	12d	2.2 ± 0.2	2 ± 1
10e	6 ± 1	2.6 ± 0.2	12e	1.3 ± 0.1	0.54 ± 0.08
10f	1.3 ± 0.5	10 ± 3	12f	1.7 ± 0.9	1.4 ± 0.2
10g	>30	-			
Лиганды и соединения Pt					
Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.	Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.
16a	3.0 ± 0.4	10 ± 1	18a	6 ± 1	14 ± 1
17a	1.9 ± 0.3	2.6 ± 0.4	18b	59 ± 8	25 ± 3
17b	2 ± 1	5.7 ± 0.5	18c	>100	55 ± 8
17d	na*	na*	18d	na*	na*
Дибуфелон	-	7.8 ± 0.8	Тролокс	23 ± 1	33 ± 9

*na – нет активности

В ряду соединений рутения наибольшую способность ингибировать перекисное окисления липидов продемонстрировали комплексы Ru(III) **12a-f**, что согласуется с их высокой активностью в модельных экспериментах DPPH и CUPRAC. Соединения Ru(II) **10a-f**, **11a-f** также обладали способностью протекторного действия. Только комплексы Ru(II) **10g** и **11g**, в которых отсутствуют фенольные гидроксильные группы, не смогли достичь 50% ингибирования ПОЛ даже при концентрации 30 мкМ. Соединения Pt(IV) **16a**, **17a-b**, **18a-c** продемонстрировали высокую способность к ингибированию ПОЛ. Значительно большую активность показали соединения **17a-b**, в структуре которых присутствовали два антиоксидантных лиганда, а отсутствие фенольной группы в соединениях **17d** и **18d** привело к полной потери ингибирующей активности.

1.6. Исследование цитотоксической активности

Цитотоксическую активность всех полученных соединений исследовали на панели клеточных линий с использованием МТТ-теста (Таблица 3, Таблица 4).

Таблица 3. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений рутения (72 ч инкубации).

Соединение	IC ₅₀ , мкМ				
	A549	WI38	HCT116	MCF7	RDF ²
Цисплатин	9 ± 1	5 ± 1	9.3 ± 0.5	14 ± 3	-
9a	>100	>100	>100	>100	-
9b	>100	>100	80 ± 10	>100	-
9c	>100	>100	>100	>100	-
9d	28 ± 3	31.9 ± 0.8	22 ± 4	23 ± 2	>100
9e	15 ± 3	12 ± 2	11.9 ± 0.9	13 ± 2	88 ± 1
9f	8.7 ± 0.4	8 ± 2	8 ± 3	5.4 ± 0.4	-
9g	10 ± 1	-	13 ± 1	23 ± 2	>100
10a	69 ± 9	85 ± 18	51 ± 7	50 ± 2	-
10b	88 ± 6	96 ± 1	80 ± 2	54 ± 2	-
10c	>100	>100	92 ± 3	72 ± 4	-
10d	26 ± 1	26.5 ± 0.6	22 ± 6	15.6 ± 0.3	84 ± 1
10e	16 ± 3	14 ± 2	12 ± 3	10 ± 2	41 ± 3
10f	27 ± 4	15 ± 2	16 ± 2	19 ± 2	-
10g	12 ± 1	-	11 ± 2	17 ± 3	38 ± 2
11a	77 ± 4	87 ± 16	44.2 ± 0.5	63 ± 17	-
11b	>100	>100	42 ± 3	84 ± 14	-
11c	>100	>100	90 ± 7	88 ± 4	-
11d	27 ± 2	18 ± 3	39 ± 5	21 ± 3	92 ± 1
11e	18.1 ± 0.8	11.2 ± 0.7	11.6 ± 0.4	8.4 ± 0.2	45 ± 3
11f	16.7 ± 0.4	12 ± 2	10 ± 2	11 ± 1	-
11g	10 ± 4	-	13 ± 1	17 ± 2	61 ± 4
12a	>100	>100	>100	>100	-
12b	>100	>100	>100	>100	-
12c	>100	>100	>100	>100	-
12d	>100	47 ± 10	55 ± 7	71 ± 6	-
12e	>100	68 ± 2	>100	>100	-
12f	>100	61 ± 4	47 ± 9	>100	-

Для органических лигандов и соединений Ru(II) наблюдается общая закономерность в зависимости цитотоксичности от структуры соединений (Таблица 3). Лиганды **9a-c** и комплексы Ru(II) **10a-c**, **11a-c** с наименьшей длиной имидазольного линкера не проявляют

² Исследования на клеточной линии RDF выполнены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

активности. Появление и усиление цитотоксичности наблюдается при увеличении длины имидазольного линкера (от $m=6$ до $m=12$) как в случае лигандов **9d-f**, так и комплексов Ru(II) **10d-g**, **11c-g**. Все комплексы Ru(III) малотоксичны по отношению к исследуемым клеточным линиям, и не удается однозначно выявить зависимость активности соединений от длины линкера.

Для органических лигандов **9d**, **9e** и соответствующих соединений Ru(II) **10d**, **10e** и **11d**, **11e**, имеющих высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям, а также для соединений **9g**, **10g** и **11g**, не содержащих в своей структуре гидроксильной группы, исследовали активность по отношению к первичным фибробластам кожи крыс (RDF). Все соединения продемонстрировали в 2-4 раза более низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам по сравнению с раковыми.

Все комплексы Pt(IV) продемонстрировали высокую цитотоксическую активность по отношению ко всем раковым клеточным линиям (Таблица 4). В большинстве случаев активность комплексов на порядок превосходила активность цисплатина и оксалиплатина.

Таблица 4. Значения IC_{50} в МТТ-тесте соединений платины, исходных соединений – дибуфелона, цисплатина и оксалиплатина и их смесей (72 ч инкубации).

Соединение	IC_{50} , мкМ					
	A549	HCT116	MCF7	A2780	A2780cis	RDF ²
13	-	4 ± 1	-	1.1 ± 0.6	4.9 ± 0.5	-
14	-	>25	-	>25	>25	-
15	-	-	-	8 ± 2	31 ± 5	-
16a	5.9 ± 0.2	2.9 ± 0.3	1.4 ± 0.1	0.54 ± 0.06	3.2 ± 0.4	93 ± 1
17a	0.39 ± 0.04	0.46 ± 0.07	0.6 ± 0.1	0.11 ± 0.03	0.26 ± 0.07	>>1000
17b	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.3	0.27 ± 0.09	2.1 ± 0.4	>100
17c	2.6 ± 0.7	1.3 ± 0.2	-	0.56 ± 0.08	2.3 ± 0.8	>>1000
17d	0.40 ± 0.05	0.25 ± 0.06	0.5 ± 0.2	0.18 ± 0.01	0.4 ± 0.1	>>1000
18a	2.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	2.67 ± 0.08	0.75 ± 0.09	2.7 ± 0.6	>100
18b	8 ± 1	6.9 ± 0.9	-	1.4 ± 0.2	8.8 ± 0.8	>100
18c	14 ± 3	10 ± 3	-	4 ± 1	22 ± 5	>100
18d	4.0 ± 0.6	1.2 ± 0.1	3.2 ± 0.7	0.54 ± 0.08	2.2 ± 0.1	46 ± 2
Дибуфелон	-	>100	>100	>100	>100	-
Цисплатин	9 ± 1	9.3 ± 0.5	14 ± 3	2.8 ± 0.1	14 ± 1	-
Оксалиплатин	32 ± 1	3.0 ± 0.3	-	1.0 ± 0.5	3.5 ± 0.5	-
Дибуфелон + Оксалиплатин	-	3.0 ± 0.5	-	-	-	-

В ряду соединений **17a-c** и **18a-c** на основе оксалиплатина большее число CH_2 групп между ароматическим фрагментом и атомом Pt обеспечивает увеличение активности. Значительное влияние на цитотоксичность оказывает число фенольных лигандов в структуре

комплексов, серия соединений с двумя лигандами **17a-c** демонстрирует более выраженное цитотоксическое действие, чем серия комплексов с одним лигандом **18a-c**. При этом комплекс платины с дибуфеленом **17a** обладает активностью в наномолярном диапазоне и на 2 порядка превосходит активность исходного оксалиплатина.

Важно отметить, что ряд новых комплексов Pt(IV) обладают потенциалом для преодоления резистентности. Соединения **17a** и **17d** демонстрируют высокую активность против резистентной к цисплатину линии клеток рака яичников A2780cis. Для комплексов **17a** и **17d** установлено, что их фактор резистентности в ~2 раза ниже, чем для цисплатина.

Для более глубокого анализа влияния различных структурных фрагментов на активность полученных комплексов исследована активность отдельных компонентов. Исходные кислоты продемонстрировали незначительную токсичность по отношению к клеточным линиям рака человека. Механическая смесь оксалиплатина с дибуфеленом не показала какого-либо синергического эффекта и увеличения активности, в то время как объединение этих фрагментов в одной молекуле приводит к значительному возрастанию цитотоксичности по сравнению с компонентами конъюгата.

Исследования цитотоксичности на нормальной клеточной линии RDF позволили продемонстрировать, что новые комплексы платины не оказывают существенного цитотоксического действия на нераковые клетки. Умеренный цитотоксический эффект наблюдался только для соединения **18d**, которое не имеет в своей структуре ОН группы.

С использованием метода проточной цитофлуориметрии для комплексов Pt и Ru показана способность вызывать гибель раковых клеток по апоптотическому пути (Рисунок 5).

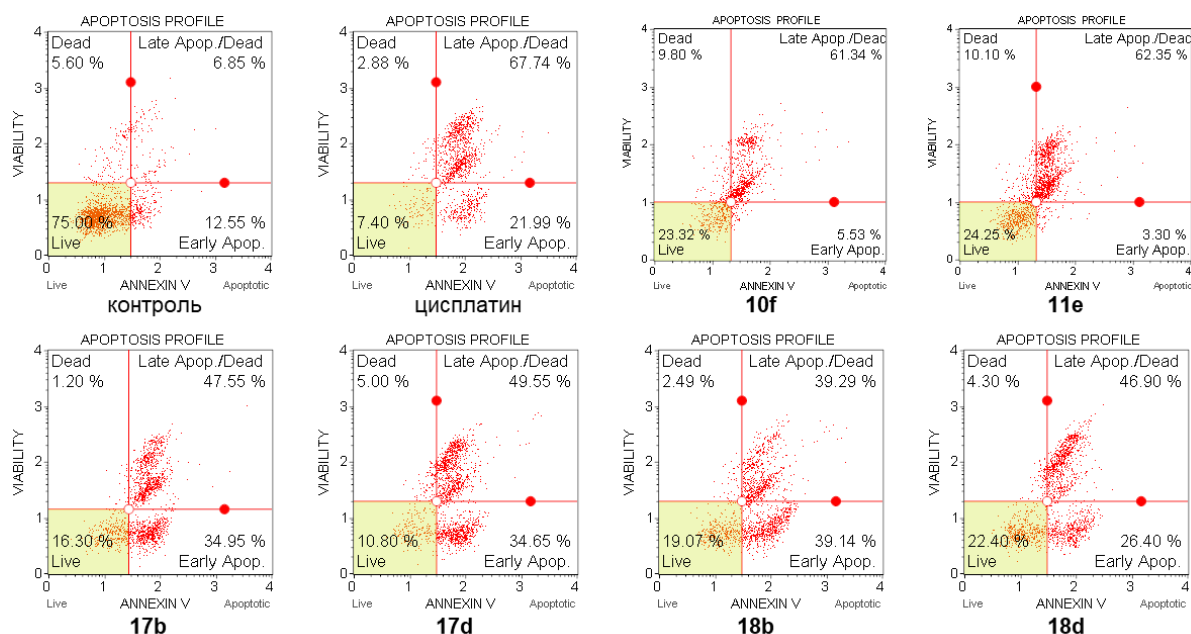


Рисунок 5. Исследование индукции апоптоза соединениями **10f**, **11e**, **17b**, **17d**, **18b**, **18d** на клеточной линии НСТ116, 72 ч инкубации.

Комплексы Ru(II) **10e**, **10f** и **11e**, **11f**, в концентрации 25 мкМ продемонстрировали способность индуцировать апоптоз раковых клеток, сопоставимую с действием цисплатина. Комплексы Pt(IV) **16a**, **17a-d** и **18a-d** в концентрациях $2 \cdot IC_{50}$ продемонстрировали схожий с цисплатином профиль цитотоксичности, проявляя при этом действие при значительно более низких концентрациях.

1.7. Исследование липофильности комплексов Pt(IV)

Для соединений платины с фенольными лигандами с использованием метода ВЭЖХ проведена оценка липофильности³ – получены значения LogP для соединений **16a**, **17a-d**, **18a-d** (Таблица 5). Полученные результаты демонстрируют увеличение липофильности в ряду соединений **18a-d** при увеличении длины линкерного фрагмента, а переход от одного лиганда к двум в структуре соединений **17a-d** обеспечивает двухкратное увеличение липофильности.

Таблица 5. Значения LogP для комплексов **16a**, **17a-d**, **18a-d**.

Соединение	16a	17a	17b	17c	17d	18a	18b	18c	18d
LogP	4.19	8.31	7.41	7.02	8.17	4.50	4.34	4.28	4.94

2. Синтез и биологическая активность комплексов платины и рутения с лигандами стероидного типа

2.1. Синтез комплексов Pt(IV) с лигандом на основе абиратерона

Абиратерон, предварительно полученный путем гидролиза из доступной субстанции абиратерона ацетат, модифицирован путем введения янтарной кислоты в качестве линкерного фрагмента, обеспечивающего дальнейшую возможность координации к атому Pt (Рисунок 6).

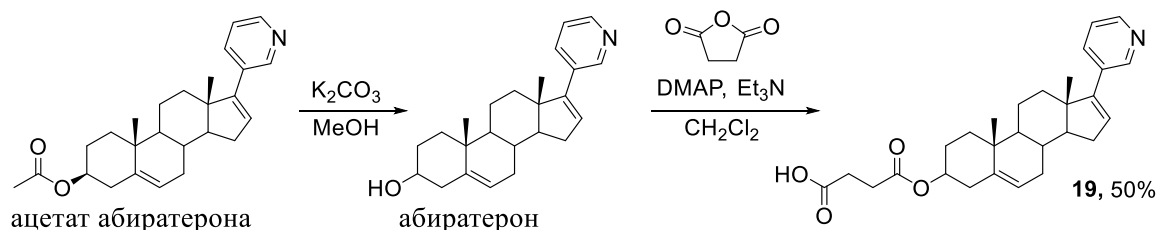


Рисунок 6. Схема синтеза лиганда **19** на основе абиратерона.

Комплексы Pt(IV) **21-23** получали взаимодействием лиганда **19** с соединениями Pt(IV) **14**, **15**, а также полученным аналогом сатраплатина **20** в присутствии НАТУ (гексафторфосфат 7-азабензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония) для активации карбоксильной группы лиганда **19** и триэтиламина в качестве основания (Рисунок 7).

³ Исследование липофильности проведено при участии ассистента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ к.х.н. Шуткова И.А.

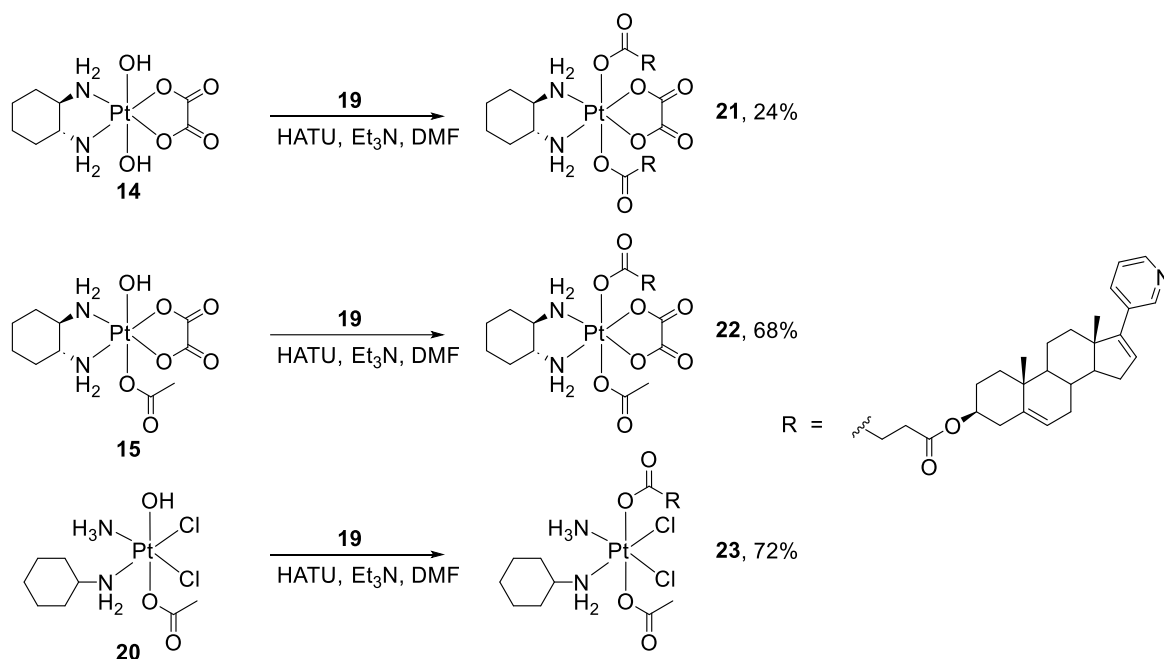


Рисунок 7. Схема синтеза комплексов Pt(IV) **21-23**, содержащих абиратерон.

2.2. Синтез комплексов Ru(II) и Ru(III) с ацетатом абиратерона

Получена серия соединений рутения, в структуру которых ацетат абиратерона входит без дополнительных модификаций. Соединение Ru(II) **24a** с хлоридными лигандами получали взаимодействием ацетата абиратерона с исходным димерным комплексом рутения. При введении ацетата абиратерона в реакцию с полученным *in situ* оксалатным аква-комплексом рутения получено соединение Ru(II) **24b** с оксалатным лигандом (Рисунок 8).

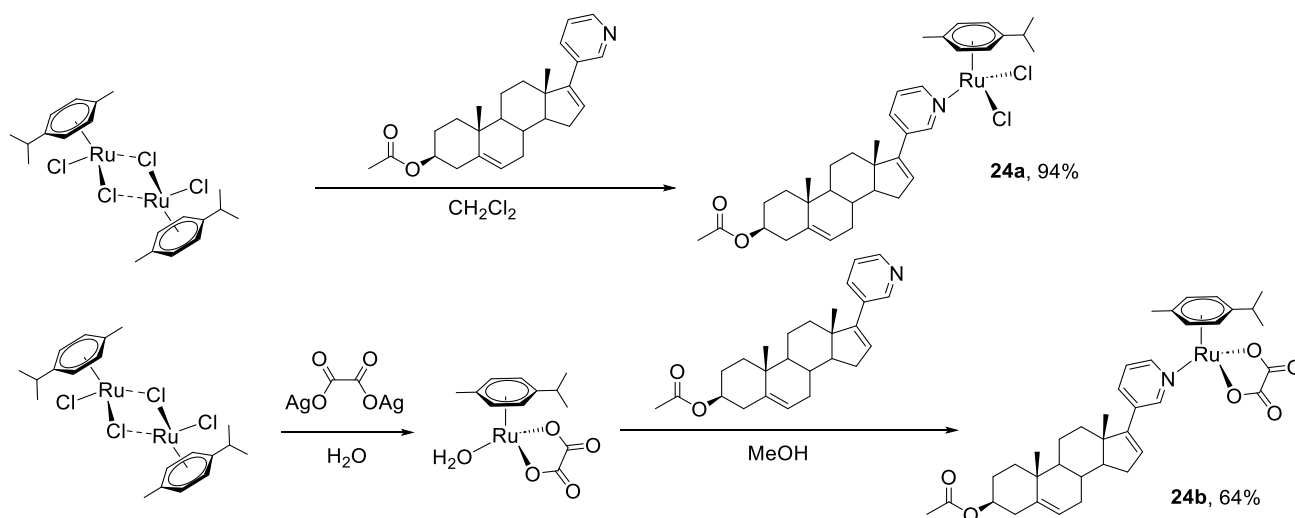


Рисунок 8. Схема синтеза соединений Ru(II) **24a**, **24b** с ацетатом абиратерона.

При взаимодействии ацетата абиратерона с исходной комплексной рутениевой солью $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]^- \text{Na}^+$ получен комплекс Ru(III) **24c** (Рисунок 9).

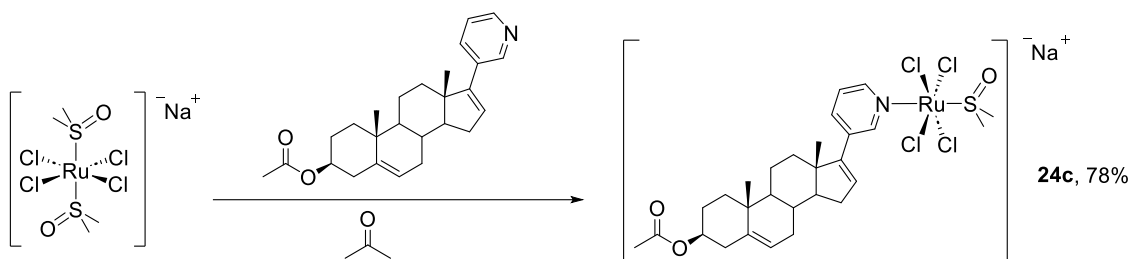


Рисунок 9. Схема синтеза соединения Ru(III) **24c** с ацетатом абиратерона.

Для дальнейшего анализа вклада структурных фрагментов в активность соединений по известным методикам получены соединения рутения **25a-c** с пиридином в качестве органического лиганда (Рисунок 10).

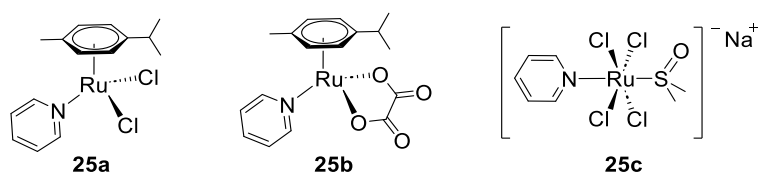


Рисунок 10. Структуры комплексов рутения **25a-c**.

2.3. Исследование липофильности

Для соединений Pt(IV) **21-23** с лигандом на основе абиратерона и соединения Ru(II) **24b** исследована липофильность методом ВЭЖХ и определены значения LogP³ (Таблица 6). Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении липофильности исходных комплексов платины при введении в их структуру лигандов стероидного типа.

Таблица 6. Значения LogP для исходных соединений, лиганда **19** и комплексов **21-23**, **24b**.

Соединение	Оксалиплатин		Сатраплатин		Абиратерон
LogP	-1.76		0.1		4.88
Соединение	19	21	22	23	24b
LogP	5.15	9.18	5.64	7.19	5.99

2.4. Исследование цитотоксической активности

С использованием МТТ-теста показана высокая токсичность комплексов Pt(IV) **21-23** по отношению к широкой панели раковых клеточных линий (Таблица 7).

В ряду соединений Pt(IV) комплекс **23** на основе сатраплатина продемонстрировал на порядок большую активность, чем комплексы **21** и **22**. Активность соединения **23** на всех клеточных линиях значительно превышала как активность исходного абиратерона и органического лиганда **19** на его основе, так и активность контрольных соединений – цисплатина и сатраплатина. Кроме того, комплекс **21** продемонстрировал отсутствие токсичности по отношению к нормальным фибробластам RDF, для соединений **22** и **23**

наблюдалось цитотоксическое действие, однако на порядок слабее, чем по отношению к раковым клеточным линиям.

Таблица 7. Значения IC_{50} в МТТ-тесте соединений платины (72 ч инкубации).

Соединение	IC_{50} , мкМ						
	LNCaP	PC3	A2780	A2780cis	HEK293	HCT116	RDF ²
Цисплатин	5 ± 1	3 ± 1	2.0 ± 0.3	16 ± 1	12 ± 2	7 ± 2	
Сатраплатин	4 ± 1	3 ± 1	0.5 ± 0.1	3.0 ± 0.2	-	-	
Абиратерон	-	13 ± 3	3.6 ± 0.2	12 ± 2	2.5 ± 0.6	8 ± 4	
19 (лиганд)	39 ± 2	24 ± 8	33 ± 6	43 ± 4	19 ± 2	73 ± 2	
21	27 ± 1	13 ± 3	0.8 ± 0.3	5 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	>100
22	4 ± 2	3.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	3 ± 1	0.4 ± 0.02	2.5 ± 0.3	23 ± 3
23	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.04 ± 0.01	0.2 ± 0.03	0.1 ± 0.02	0.2 ± 0.1	1.9 ± 0.4

Дополнительное исследование механизма цитотоксического действия комплекса **22** проведено с использованием метода проточной цитофлуориметрии на клеточной линии рака предстательной железы LNCaP. Полученные данные показали, что комплекс **22** способен эффективно индуцировать запуск апоптоза уже после 48 часов инкубации и при значительно более низкой концентрации, чем цисплатин (Рисунок 11).

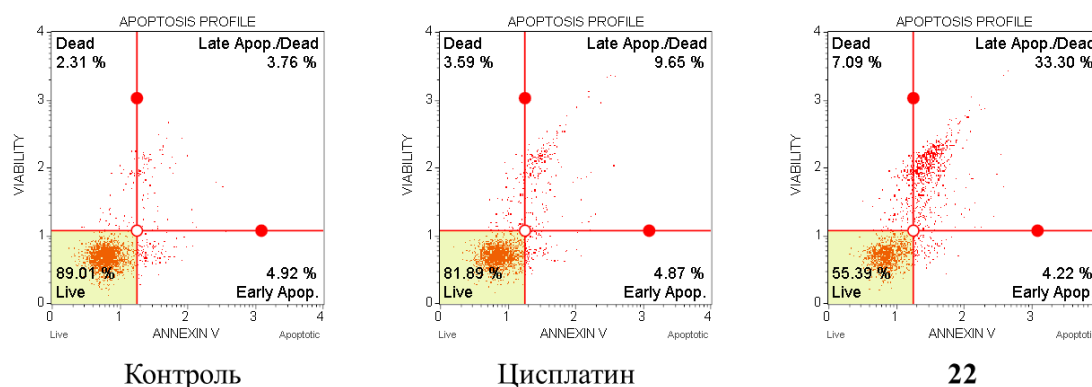


Рисунок 11. Исследование индукции апоптоза соединением **22** на клеточной линии LNCaP, 48 ч инкубации.

Для комплекса Pt(IV) **23**, продемонстрировавшего наибольшее цитотоксическое действие, исследовали влияние на пролиферацию клеток линии рака предстательной железы PC3 с использованием методологии RTCA⁴ (Рисунок 12). В реальном времени оценивали изменение клеточной массы при действии ацетата абиратерона и исследуемого комплекса Pt(IV). Показано, что, соединение **23** дозозависимо подавляет скорость пролиферации клеток линии PC3 и дозозависимо влияет на начало периода гибели клеток

⁴ Исследование выполнено на клеточном анализаторе xCelligence S1 в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

после начала инкубации, в то время как для ацетата абиратерона при тех же концентрациях не наблюдается значимого антипролиферативного действия.

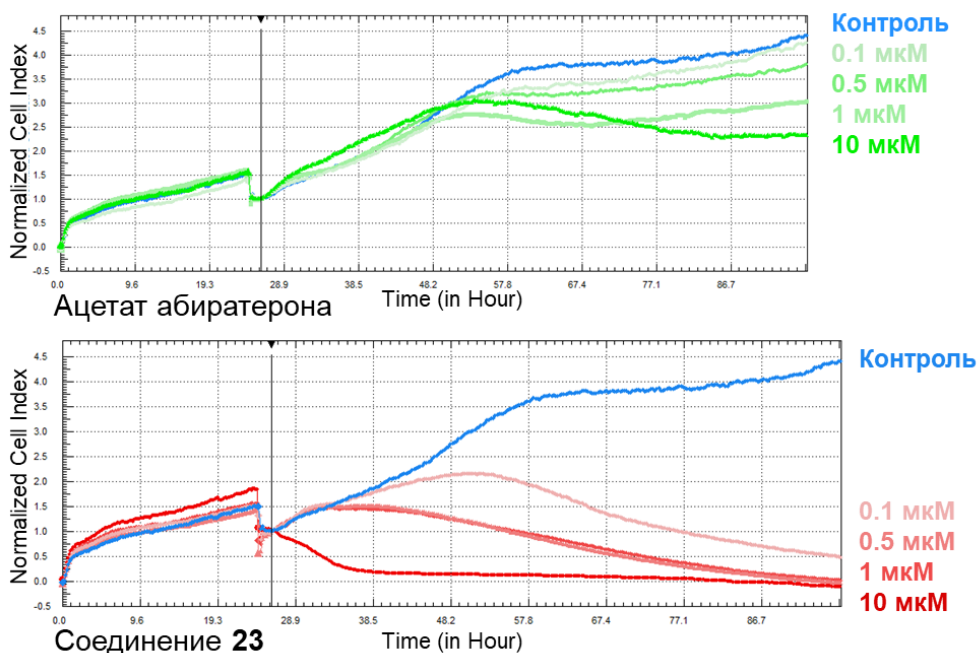


Рисунок 12. Влияние комплекса **23** на пролиферацию клеток линии PC3 на протяжении 90 часов инкубации.

Комплексы рутения **24a-c** с ацетатом абиратерона продемонстрировали выраженную цитотоксическую активность по отношению к исследуемым раковым клеточным линиям (Таблица 8). Активность соединений лежит в диапазоне низких микромолярных концентраций и сопоставима с активностью цисплатина. При этом по отношению к нормальным фибробластам RDF цитотоксический эффект комплексов **24a** и **24c** был существенно слабее, а в случае комплекса **24b** токсичность по отношению к нормальным клеткам практически отсутствовала.

Для исследования вклада фрагментов в биологическую активность комплексов рутения проведён сравнительный анализ цитотоксичности комплексов рутения **25a-c**, не содержащих абиратерона (Рисунок 10), свободного ацетата абиратерона, а также их механических смесей. Комплексы рутения **25a-c** с пиридином не проявили цитотоксичности, а механические смеси **25a-c** с ацетатом абиратерона демонстрировали активность, близкую к активности свободного лиганда (Таблица 8).

Несмотря на то, что в рамках исследования активности с использованием МТТ-теста не наблюдается существенных различий между значениями IC_{50} для исходного лиганда (ацетата абиратерона) и комплексов рутения, более подробное исследование механизма действия гибридного соединения Ru(II) **24a** показывает, что профиль активности комплекса и лиганда существенно отличаются.

Таблица 8. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений рутения и исходных соединений (72 ч инкубации).

Соединение	IC ₅₀ , мкМ					
	LNCaP	PC3	HCT116	MCF7	WI38	RDF ²
Цисплатин	5 ± 1	3 ± 1	7 ± 2	7 ± 3	5 ± 1	-
Ацетат абиратерона	20 ± 5	10 ± 4	18 ± 5	12 ± 2	13 ± 4	92 ± 5
24a	15 ± 1	15 ± 3	25 ± 4	16 ± 3	11 ± 3	64 ± 1
24b	31 ± 1	17 ± 5	13 ± 2	11 ± 1	9 ± 2	>100
24c	22 ± 1	24 ± 4	40 ± 1	39 ± 5	30 ± 4	86 ± 4
25a-с	-	>200	>200	>200	-	-
25a + Ацетат абиратерона	-	16 ± 2	20 ± 4	20 ± 5	-	-
25b + Ацетат абиратерона	-	16 ± 2	21 ± 1	18 ± 2	-	-
25c + Ацетат абиратерона	-	21 ± 1	20 ± 2	14 ± 3	-	-

Для комплекса Ru(II) с хлоридными лигандами **24a** исследовали способность индуцировать запуск апоптоза на клеточной линии рака предстательной железы PC3 с инкубацией в течение 24 часов (Рисунок 13). Показано, что действие **24a** за короткий срок инкубации вызывает значительную индукцию апоптоза, при этом комплекс Ru индуцирует клеточную гибель гораздо эффективнее ацетата абиратерона.

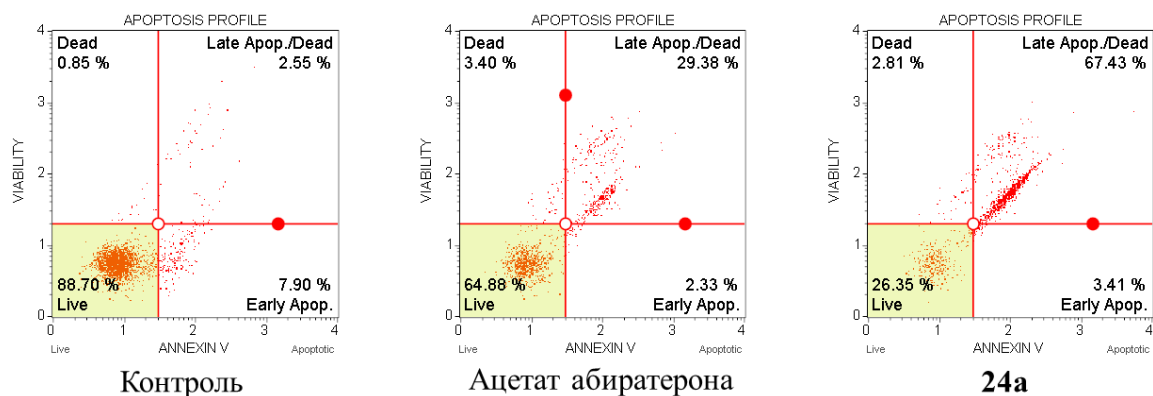


Рисунок 13. Исследование индукции апоптоза для соединения **24a** на клеточной линии PC3, 24 ч инкубации.

Для соединения Ru(II) **24a** подробно исследовали влияние комплекса на пролиферацию клеток линии PC3 с использованием методологии RTCA⁴. Полученные результаты показали, что комплекс **24a** обладает более выраженным дозозависимым антипролиферативным эффектом, чем ацетат абиратерона. Исследуемый комплекс в концентрации 30 мкМ демонстрирует выраженное антипролиферативное действие, а при повышении концентрации до 100 мкМ наблюдается резко выраженное цитолитическое действие (Рисунок 14).

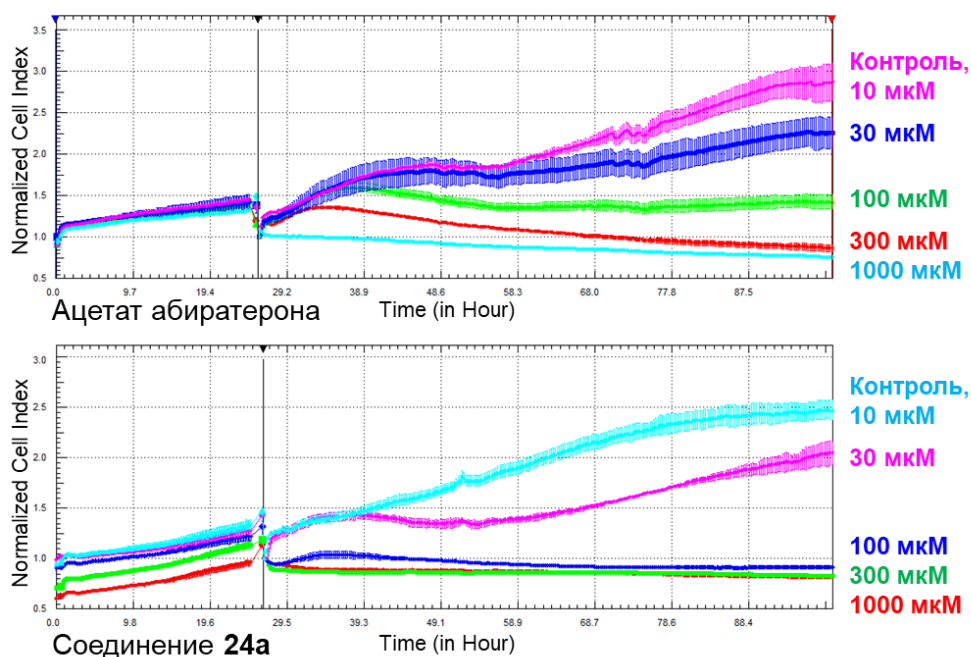


Рисунок 14. Влияние **24a** на пролиферацию клеток линии PC3 на протяжении 90 часов инкубации.

2.5. Взаимодействие комплексов платины с мишенью цитохром P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазой

С целью изучения возможности взаимодействия соединений-хитов – комплексов Pt(IV) **22** и **23** с ферментом CYP17A1 проведено дифференциальное спектрофотометрическое титрование *in vitro* с использованием абиратерона в качестве контроля⁵.

Полученные разностные спектры и соответствующие изотермы связывания (Рисунок 15) свидетельствуют о том, что оба комплекса способны взаимодействовать с активным центром фермента, однако их сродство ниже, чем у немодифицированного абиратерона. Значения констант диссоциации составили 353 ± 64 нМ для комплекса **22** и 181 ± 48 нМ для комплекса **23**, тогда как для абиратерона характерны более низкие значения ($K_D < 100$ нМ). Вероятно, ухудшение сродства к ферменту связано с увеличением объёма и структурной жёсткости молекул.

Тем не менее, полученные результаты демонстрируют, что комплексы платины сохраняют способность проникать в активный центр CYP17A1 и формировать комплекс с ферментом. При этом комплекс **23** характеризуется как лучшим связыванием, так и более высокой цитотоксической активностью.

⁵ Исследование выполнено н.с. Бритиковым В.В. (ИБХ АН РБ).

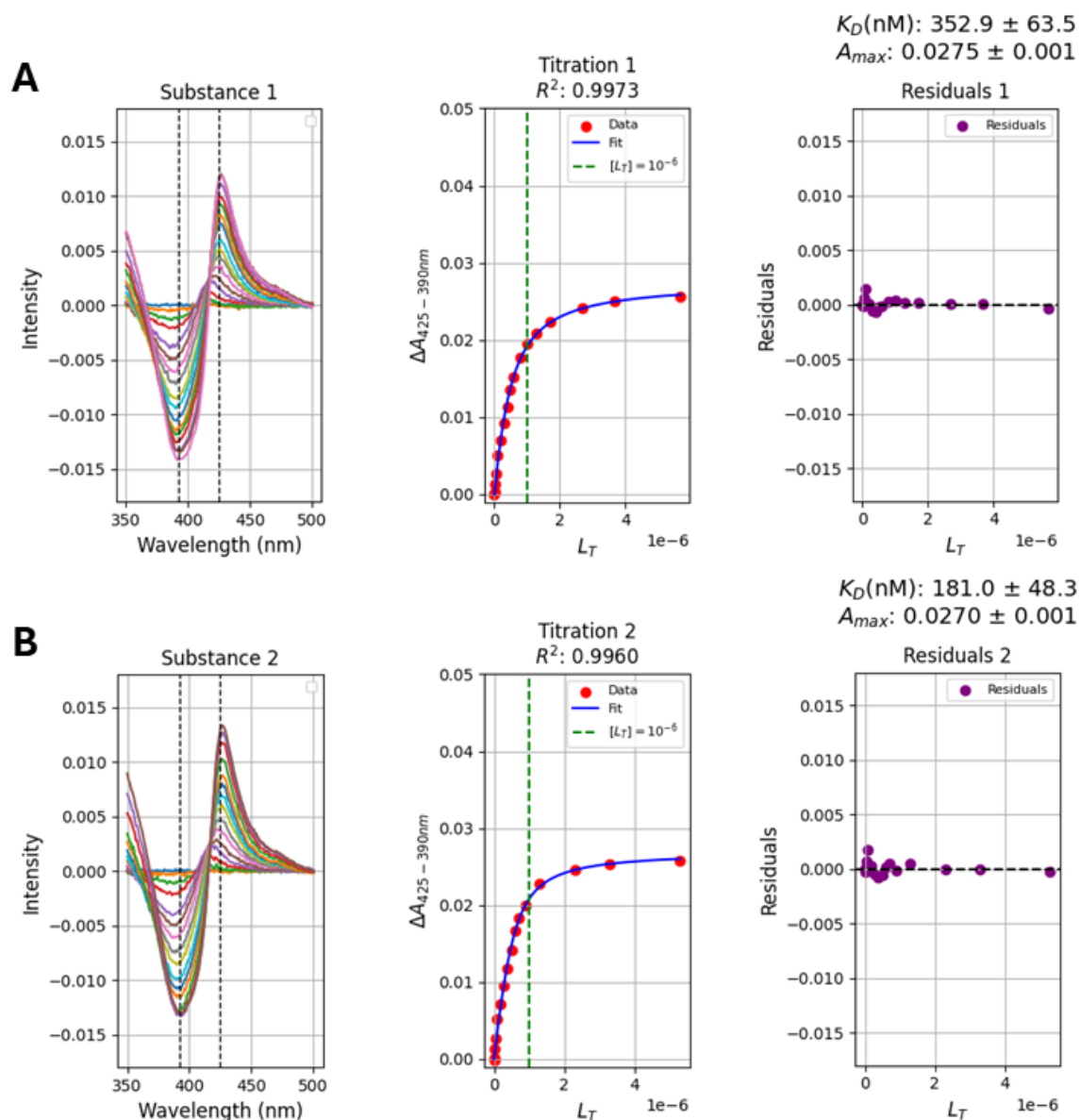
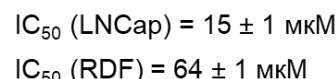
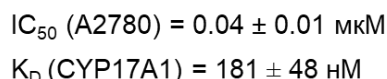
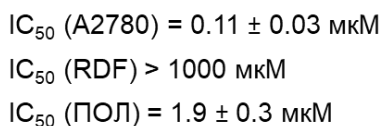


Рисунок 15. Разностные спектры поглощения, полученные в ходе титрования СУР17А1 соединениями **22** (А) и **23** (В), и соответствующие изотермы связывания для соединения **22** (А) и **23** (В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе реализован подход «молекулярной гибридизации», направленный на дизайн гибридных комплексов платины и рутения, содержащих антиоксидантные фенольные и стероидные лиганды, который обеспечивает модификацию редокс-свойств и биологической активности металлосодержащих соединений. Полученные данные демонстрируют, что функционализация координационной сферы металлов введением препаратов дибуфелон и абиратерон является эффективным инструментом модификации свойств металлосодержащих противоопухолевых агентов и перспективной идеей дизайна. На основании проведённого анализа зависимости «структура–активность» выбраны соединения-хиты (Рисунок 16).



На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

- 23

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных для защиты
в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук

1. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Tyurin V.Yu., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R. Ru^{II} and Ru^{III} complexes with 2,6-di-*tert*-butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – pp. 74-77. EDN: ZMRYZZ. Импакт-фактор 1,7 (JIF); 0.4 п.л., личный вклад автора 70%.
2. **Antonets A.A.**, Spitsyna E.V., Tyurin V.Yu., Mazur D.M., Yakovlev D.S., Babkov D.A., Pshenichnikova M.S., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2025. – Vol. 262. – P. 112754. EDN: ZFRKQN Импакт-фактор 3,2 (JIF); 0.92 п.л., личный вклад автора 60%.
3. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Serkova T.P., Shevtsova E.F., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Ibragimova U.M., Litvinov R.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Novel Cytotoxic Pt(IV) Compounds with Improved Safety Profiles // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 4. – P. 1750. EDN: VNQEFG. Импакт-фактор 4,9 (JIF); 2.08 п.л., личный вклад автора 50%.