

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук  
**Берсеновой Дарьи Артемовны** на тему: «**Комплексы оловоорганических соединений с фрагментами стероидов как антипролиферативные агенты**»  
по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационная работа Берсеновой Дарьи Артемовны представляет собой мультидисциплинарное исследование, выполненное на стыке современной медицинской химии и химии элементоорганических соединений. Работа посвящена разработке научных и практических основ получения эффективных и селективных антипролиферативных агентов – комплексов олова с различными *O*- и *N*-лигандами, включая стероидные соединения. Онкологические заболевания являются социально значимой проблемой современного общества, одной из основных причин смертности в России и в мире. Многие опухоли отличаются заметной резистентностью к уже используемым препаратам; кроме того, многие применяемые лекарственные средства являются недостаточно селективными, обладают множеством побочных эффектов. В связи с этим направленная борьба с раком путем разработки новых препаратов является важной проблемой. Соединения олова можно рассматривать как альтернативу производным платины, применение же стероидных лигандов изменяет селективность действия. Поэтому высокая **актуальность** диссертации Берсеновой Д.А. является очевидной.

**Научная новизна** диссертационной работы Берсеновой Д.А. заключается в разработке синтетических подходов к комплексам олова на основе стероидных соединений и родственных соединений; исследованы их основные физико-химические свойства, стабильность, противоопухолевая активность *in vitro* на нескольких сериях клеточных линий рака человека; выявлены соединения-хиты для расширенных доклинических исследований. Установлены корреляции между структурными особенностями соединений и их биологической активностью. Особое значение имеет тот факт, что изучен механизм противоопухолевого действия соединений олова.

**Положения, выносимые на защиту,** полностью обоснованы, базируются на строгих экспериментальных данных, анализе литературы, в полной мере согласуются с известными результатами; являются в значительной степени новыми.

Диссертационная работа Берсеневой Д.А. имеет очевидную прикладную направленность на разработку новых лекарственных препаратов, что представляет очевидную **практическую значимость** для возрождения отечественной импортонезависимой фарминдустрии.

Структура диссертации Берсеневой Д.А. является классической; работа включает следующие разделы: Введение, Литературный обзор, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Заключение, Список обозначений и сокращений, Список литературы.

Во Введении Автор обосновала актуальность представленного исследования, указала стéпень разработанности темы и научную новизну, сформулировала цели и задачи своей Диссертации, описала практическую и теоретическую значимость работы, а также методологию и методы исследования, обобщила основные положения, выносимые на защиту, подтвердила достоверность полученных данных, указала личный вклад в работу.

В Литературном обзоре представлено несколько разделов, важных для рассматриваемой тематики. Описаны общие важные данные для онкологических заболеваний, детали химиотерапии с особенностями применения цисплатина; подробно рассматривается антипролиферативная активность известных комплексов олова с *O*-, *S*- и *N*-донорными лигандами. Рассмотрены производные желчных кислот и их биологическая активность. Анализируются также данные по известным соединениям олова со стероидами. В общем, литературный обзор детализирован, написан весьма подробно, в полной мере отражает известные данные по производным олова с антипролиферативными свойствами. Можно рекомендовать Автору опубликовать Литературный обзор в виде отдельной статьи.

В Обсуждении результатов (пять основных разделов) подробно описаны, во-первых, синтез и антипролиферативная активность комплексов олова с желчными кислотами; во-вторых, рассматриваются комплексы олова на основе

противоопухолевого препарата абиратерон. В третьей части Обсуждения результатов описаны синтез и исследование антипролиферативной активности органических комплексов олова на основе *N,S*-лигандов. В четвертой части проанализированы результаты по влиянию органических комплексов олова на полимеризацию тубулина. В заключительной, пятой, части Обсуждения результатов описано исследование связывания органических комплексов олова с такой мишенью как цитохром P450.

В Экспериментальной части детально описаны синтетические методики, представлены детали проведения экспериментов с указанием основных характеристик используемого оборудования и полученных соединений.

Идентичность полученных молекулярных соединений установлена на основании современных физико-химических методов (спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ , ИК-спектроскопия). Особо отметим наличие данных элементного анализа для новых соединений, что указывает на надежность методик, чистоту полученных препаратов. Все это в целом однозначно свидетельствует о достоверности полученных результатов, корректности сделанных выводов.

Выводы работы Берсеновой Д.А. в полной мере отражают достижения Автора, соответствуют содержанию работы, не противоречат литературным данным.

Список цитируемой литературы (149 наименований) достаточно полный; в значительной степени включает свежие работы (большинство процитированных работ за последние 15 лет), что дополнительно указывает на высокую актуальность и значимость диссертационного исследования.

Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание Диссертации. Результаты работы можно считать принципиально новыми. Основные результаты Диссертации опубликованы в журналах, рекомендованных для представления данных диссертационных исследований (5 статей), а также неоднократно представлялись на научных конференциях (10 тезисов докладов на международных и российских конференциях).

Работа написана лаконично, в корректном научном стиле, легко читается и воспринимается. В тексте полного текста Диссертации и Автореферата замечены лишь незначительное число опечаток (например, Рисунок 7,

Диссертация, стр. 19), что указывает на тщательную подготовку материалов и ответственное отношение Соискателя к работе.

Результаты данного диссертационного исследования представляют интерес для широкого круга исследователей, работающих как в медицинской химии, так и в смежных областях (химия элементоорганических соединений, органическая химия). В результате проведенной работы цель Диссертации, состоящая в синтезе новых комплексов олова со стероидными лигандами, исследовании их противоопухолевого действия (тестирование, механизм), — полностью решена.

Основным научным результатом диссертационной работы Берсеневой Д.А является создание новых эффективных и селективных антипролиферативных агентов на основе комплексных соединений олова. Главные достоинства работы заключаются в следующем:

- 1) Простота синтетических подходов к целевым соединениям (органический хлорид олова, лиганд, в ряде случаев основание);
- 2) Впервые созданы эффективные антипролиферативные агенты на основе комплексов олова со стероидами и родственными *N*- и *S*-лигандами;
- 3) Показано, что препарат олова на основе абиратерона является селективным агентом против клеток рака предстательной железы;
- 4) Установлены ключевые корреляции структура – свойство на примере влияния заместителя при атоме олова на противораковую активность; в случае фенильных производных  $IC_{50}$  находится в наномолярном диапазоне;
- 5) Детально изучен механизм действия комплексов олова на раковые клетки; установлено, что основное действие заключается в индукции апоптоза на стадиях G2/M, воздействие на клеточный цикл, ингибирование полимеризации тубулина. В случае комплексов с абиратероном механизм действия состоит в его высвобождении и связывании оловоорганического фрагмента с цитохромом P450;
- 6) Для исследования привлекался широкий набор физико-химических (структуры 3 соединений установлены РСА; мультитядерная спектроскопия ЯМР; для изучения гиперкоординированных производных олова (35) привлекались методы топологического анализа) и биологических методов (культивирование клеток, исследование *in vitro*, МТТ-тест, CUPRAC-тест,

проточная цитофлуорометрия, ингибирование полимеризации тубулина, липоксигеназы и фермента цитохрома P450, исследование клеточного цикла и апоптоза, флуоресцентная микроскопия); противораковая активность изучена на представительной серии клеток (HCT-116, MCF-7, SW480, A549, PC3).

7) Показана селективность действия комплексов олова на основе стероидных лигандов при совместном культивировании раковых (рак легкого A549, рак молочной железы MCF7) и условно нормальных клеток.

8) С точки зрения химии элементоорганических соединений впервые исследована реакционная способность соединений с Sn-Cl фрагментом по отношению к HN-C=S группе, позволяющая получать производные с Sn-S связью (синтез 35-37).

В диссертации отсутствуют принципиальные недостатки. В качестве замечаний и вопросов следует указать следующие:

1) Почему наблюдается дозозависимый эффект при действии соединений 1-3 на клетки VA13(Katushka)/A549(GFP)?

2) В работе обсуждается влияние заместителей при атоме олова на биологическую активность, что Автор объясняет липофильностью. Однако в работе не приведены даже простые коэффициенты липофильности (хотя бы по Липински), что позволило бы подтвердить предположения.

3) Не ясно, каким образом связан лиганд HL<sup>5</sup> в комплексах 21, 22 с атомом олова; данные РСА, к сожалению, отсутствуют. Наиболее донорным является атом кислорода NHCH=C-C=O фрагмента (или карбонильный атом кислорода сложноэфирной группы), но не OH- группа.

4) Не ясна причина различной активности структурно близких комплексов 35 и 37 в ингибировании полимеризации тубулина.

5) В ряде случаев для описания комплексов используется некорректная терминология. Так, соединения 13-16 (Диссертация, стр. 19) названы как «карбоксилаты ди- и трибутилолова»; в этом случае наблюдается смешение нескольких принципов номенклатуры; должно быть либо «карбокси ... олово» или «станнил... карбоксилаты». Похожая неточность фигурирует для соединений 7-18 («дизамещенные карбоксилаты олова», стр. 70, Диссертация).

6) Описание экспериментальных данных в ряде случаев требует большей детализации. Так, следует указывать объемы растворителей (стр. 101,

синтезы 7-18); выходы приводить в г (стр. 105, соединение 19). В представлении спектров ЯМР  $^1\text{H}$  требуется указывать интегральную интенсивность (соединение 1, стр. 100), отнесения сигналов (соединение 2, стр. 100; соединение 18, стр. 105). В некоторых случаях пропущены ключевые сигналы (стр. 100, комплекс 2, отсутствует сигнал C=O). Запись мультиплетных сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  следует приводить в виде интервала значений (соединение 5, стр. 101). Для ряда соединений в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  не хватает сигналов (стр. 105, соединение 19, 8 сигналов вместо 35).

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости представленного диссертационного исследования. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия (направления исследований: 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений; 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств); 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма).

Диссертация Берсеновой Дарьи Артемовны является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой разработки эффективных и селективных антипролиферативных медицинских препаратов, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии и органической химии.

Диссертация «Комплексы оловоорганических соединений с фрагментами стероидов как антипролиферативные агенты» Берсеновой Дарьи Артемовны отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.16. Медицинская химия (по

химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Берсенева Дарья Артемовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Зайцев Кирилл Владимирович

19.03.2026

Контактные данные:


Тел.: +7 (495)939-12-34; zaitsev@org.chem.msu.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.08 - Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет. Тел. +7 (495)939-12-34; zaitsev@org.chem.msu.ru

Личную подпись   
ЗАВЕРЯЮ:  
З.ц.ц. Нач. отдела  
химическ

Паланска