

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Антонец Анастасии Александровны

на тему: **«Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами**

дibuфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов»

по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Препараты платины на протяжении нескольких десятилетий остаются основой большинства схем противоопухолевой химиотерапии, однако их клиническое применение существенно ограничено выраженной системной токсичностью и быстрым развитием приобретенной резистентности. Значительный вклад в формирование побочных эффектов вносит окислительный стресс, индуцируемый металлосодержащими агентами в нормальных тканях. Поэтому поиск соединений, у которых высокая цитотоксичность в отношении опухолевых клеток сочетается с пониженным повреждающим действием на здоровые клетки, представляет собой одну из центральных задач современной медицинской химии.

Два направления, положенные в основу рецензируемой работы, активно развиваются в мировой литературе. Первое – переход к пролекарственным комплексам Pt(IV), кинетически инертным во внеклеточной среде и восстанавливающимся до активных форм Pt(II) непосредственно в опухолевой клетке, что позволяет управлять моментом активации и вводить в аксиальные положения дополнительные фармакофорные фрагменты. Второе – разработка соединений рутения, значимость которых была подтверждена получением комплексом Ru(III) BOLD-100 статуса орфанного лекарственного препарата FDA. Оригинальность подхода соискателя состоит в том, что оба эти направления объединены с концепцией молекулярной гибридизации: в координационное окружение металла вводятся лиганды, которые сами являются клинически применяемыми лекарственными препаратами – антиоксидант дibuфелон (фенозановая кислота) и ингибитор цитохрома P450 17A1

абиратерон. Примеров использования пространственно-затрудненных фенолов и клинических препаратов стероидной структуры в качестве лигандов комплексов платины и рутения в литературе описано немного, поэтому высокая **актуальность** темы диссертационной работы Антонец А.А. не вызывает сомнений.

Диссертация изложена на 181 странице и построена традиционным образом: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список обозначений и сокращений, список литературы, включающий 202 наименования. Основная часть работы содержит 154 рисунка и 14 таблиц.

Литературный обзор построен логично и последовательно: от роли окислительного стресса и активных метаболитов кислорода в канцерогенезе – к препаратам платины и рутения как модуляторам редокс-статуса клетки, далее к молекулярной гибридизации как методологии конструирования кандидатов в лекарственные средства и, наконец, к терапевтическим стратегиям, основанным на направленном изменении состояния окислительного стресса. Обзор носит не реферативный, а критический характер, содержит анализ структурно-функциональных закономерностей и завершается обоснованным выбором объектов исследования. Соискатель свободно ориентируется в современном состоянии проблемы, и обзор может представлять самостоятельный интерес для специалистов в области медицинской химии металлоорганических соединений.

Обсуждение результатов разделено на два крупных блока, соответствующих двум классам лигандов – фенольным производным дибуфелона и стероидным производным абиратерона. Каждый блок построен по единой схеме: дизайн и обоснование структуры, синтез и характеристика, физико-химические исследования, затем биологические испытания. Такое построение делает изложение прозрачным и позволяет проследить логику работы от идеи к результату. В экспериментальной части подробно и корректно приведены методики синтеза и полные данные характеристики полученных

соединений, а также описание физико-химических и биологических методов, достаточное для воспроизведения результатов независимыми исследователями.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Состав, строение и чистота всех новых соединений подтверждены совокупностью независимых физико-химических методов – спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением и элементным анализом. Редокс-свойства изучены методом циклической вольтамперометрии, липофильность – методом ВЭЖХ. Стабильность полученных комплексов рутения в растворах, содержащих ДМСО, специально исследована методом ЯМР-спектроскопии, что является необходимым условием корректной интерпретации данных биологических испытаний. Биологическая часть работы выполнена на широкой панели клеточных линий (A549, HCT116, MCF7, A2780, A2780cis, LNCaP, PC3, HEK293) с обязательным включением клеток нераковой этиологии (RDF, WI38) и адекватных препаратов сравнения; все данные приведены с указанием погрешностей. **Положения, выносимые на защиту**, и **выводы** диссертации полностью обоснованы представленным экспериментальным материалом и не содержат утверждений, выходящих за рамки полученных данных. Автореферат соответствует содержанию диссертации, материалы диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия, а именно по направлениям 1, 4, 5, 6.

Направление 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»: в работе осуществлен направленный дизайн и синтез 35 новых соединений на основе модификации структур цисплатина,

оксалиплатина, сатраплатина, комплексов рутения типа RAPTA и NAMI и клинических препаратов дибуфелон и абиратерон, проведено их биологическое тестирование и отобраны соединения-хиты.

Направление 4. «Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, создание пептидомиметиков, создание пролекарств, введение/устранение метаболизируемых групп, создание модифицированных систем доставки и др.»: в работе целенаправленно использована пролекарственная стратегия Pt(IV) с внутриклеточным восстановлением до Pt(II) и количественно охарактеризовано изменение липофильности при введении фенольных и стероидных лигандов и при варьировании длины линкерного фрагмента.

Направление 5. «Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств).»: данное направление отражает основную идею работы – реализован подход молекулярной гибридизации, в рамках которого металлосодержащий цитотоксический фрагмент объединен в одной молекуле с антиоксидантом дибуфелоном либо с ингибитором CYP17A1 абиратероном.

Направление 6. «Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма.»: выполнены исследования антиоксидантной активности (тесты DPPH и CUPRAC, ингибирование перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс, антигликирующая активность), цитотоксичности на панели опухолевых и нормальных клеточных линий, влияния на пролиферацию методом RTCA и индукции апоптоза методом проточной цитофлуориметрии.

Научная новизна и практическая значимость работы состоят в том, что впервые получены и полностью охарактеризованы металлоорганические соединения Ru(II), комплексы Ru(III) и Pt(IV) с лигандами на основе лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон, изучены их редокс-свойства, липофильность, антиоксидантная и цитотоксическая активность, установлены зависимости «структура – активность» и по результатам испытаний *in vitro* отобраны соединения-хиты для расширенных доклинических исследований.

Работа написана хорошим научным языком, практически лишена методических и стилистических недостатков.

Несмотря на **общую положительную оценку**, по диссертационной работе Антонец А.А. могут быть сделаны некоторые замечания:

– электрохимическое поведение подробно изучено методом циклической вольтамперометрии для соединений рутения, тогда как для комплексов Pt(IV) соответствующие данные не приводятся. Между тем именно потенциал восстановления Pt(IV) → Pt(II) во многом определяет скорость внутриклеточной активации пролекарства. С этим связан и вопрос о поведении полученных комплексов в присутствии биологически значимых восстановителей – аскорбиновой кислоты и глутатиона: данные о кинетике восстановления в работе отсутствуют, хотя они позволили бы напрямую связать природу аксиальных лигандов с наблюдаемой цитотоксичностью;

– введение объемных липофильных фрагментов закономерно приводит к резкому росту липофильности. Низкая растворимость в водных средах является одним из основных препятствий для проведения расширенных доклинических исследований соединений, проявивших высокую активность *in vitro*. Поскольку в работе представлен широкий круг таких производных, необходимо прокомментировать вопрос водорастворимости полученных комплексов и возможные пути модификации структуры с целью улучшения их гидрофильности.

– строение всех полученных соединений установлено методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа, однако данные рентгеноструктурного анализа в работе не приводятся ни для одного из синтезированных комплексов. С чем связано отсутствие данных РСА, в особенности для комплексов Pt(IV) с двумя аксиальными антиоксидантными лигандами и для соединений рутения со стероидными лигандами?

При прочтении работы обнаружены опечатки:

- на стр. 67 диссертации в подписи к Рисунку 2.3 напечатано «фенольные»;
- на стр. 64 и стр. 160 диссертации напечатано «реализован поход молекулярной гибридизации» вместо «подход».

Указанные замечания **не меняют положительной оценки трудоемкого фундаментального исследования** и не имеют принципиального значения.

Диссертация Антонец Анастасии Александровны является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой создания новых металлосодержащих противоопухолевых агентов, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии.

Диссертация «Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами дибуфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов» Антонец Анастасии Александровны 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 Антонец Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,

заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Грин Михаил Александрович

подпись

07.09.2026

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 600-80-80 доб. 31837; рабочий e-mail: grin@mirea.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.00.10 – Биоорганическая химия.

Адрес места работы: 119454, г. Москва, проспект Вернадского, д. 78;

МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова.

Тел. +7 (499) 600-80-80 доб. 31837; e-mail: grin@mirea.ru;

Подпись сотрудника РТУ МИРЭА д.х.н., проф. Грин М.А. заверяю

Заместитель Первого проректора ФГБОУ ВО

«МИРЭА – Российский технологический университет» печать, подпись Ю.А. Ефимова