

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Антонец Анастасии Александровны

на тему: **«Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами дибуфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов»** по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационное исследование А.А. Антонец «Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами дибуфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов» направлено на разработку перспективной стратегии при создании противоопухолевых субстанций – комплексообразование с хорошо зарекомендовавшими себя в химиотерапии рака экзогенными металлами (Pt, Ru) с достоверно доказанной фармакологической активностью лигандами – лекарственными препаратами дибуфелоном и абиратероном. Такой подход - дизайн гибридных соединений - в современной медицинской химии является достаточно успешным, поскольку сочетает металлоцентр и органический лиганд, обладающий собственной фармакологической активностью. Объединение в одной структуре двух фрагментов позволяет оптимизировать фармакокинетические свойства и широко варьировать терапевтический потенциал новых соединений. Поэтому, разрабатываемая тема диссертационного исследования является, безусловно, **актуальной**.

Объектами исследования выступили новые координационные соединения Ru(II)/Ru(III), Pt(IV) с лигандами антиоксидантного фенольного типа на основе лекарственного препарата дибуфелон и его аналогов и стероидного типа на основе абиратерона – препарата для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Характеризация свойств новых комплексов проводилась набором физико-химических (ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрия ИЭР, элементный анализ, вольтамперометрии (ЦВА), ВЭЖХ и биологических методов - DPPH и CUPRAC тесты (антиоксидантная активность), *in vitro* эксперименты перекисного окисления липидов, МТТ-тесты на раковых и здоровых

клеточных линиях. В связи с этим достоверность полученной информации о новых соединениях не вызывает сомнений.

Научная новизна работы характеризуется следующими моментами:

1. 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.

2. 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*.

3. Исследованы *in vitro* цитотоксическая активность полученных соединений на панели клеточных линий рака человека и на нормальных клетках, влияние на пролиферацию клеток, способность индуцировать апоптоз и выбраны перспективные соединения-хиты.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Все полученные в рамках диссертации результаты являются новыми. Согласованность и воспроизводимость представленных в работе экспериментальных данных, полученных с использованием набора различных физико-химических и биологических методов анализа, свидетельствует о высокой степени достоверности проведенного исследования. Публикации в международных рецензируемых журналах, а также представление результатов на профильных научных конференциях

российского и международного уровня служат дополнительным подтверждением достоверности изложенных в диссертации данных.

Диссертация изложена на 181 страницах, содержит 154 рисунка и 14 таблиц. Написана стилистически грамотным научным языком. Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Введение содержит обоснование актуальности и степень разработанности темы исследования, выбор объектов исследования, включая формулировку цели и задач работы, научную новизну и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. В первой главе проведен обзор научной литературы по основным химиотерапевтическим агентам на основе платины и рутения, показаны современные терапевтические стратегии, используемые при разработке лекарственных противоопухолевых препаратов на основе их комплексов и исследования, направленные на защиту нормальных тканей от окислительных повреждений при сохранении противоопухолевой активности препаратов.

В главе 2 представлены результаты исследования. Следует отметить интересный синтетический подход, который использовал диссертант для создания новых фармакологически активных молекул – процесс молекулярной гибридизации – комплексообразование Pt и Ru с пространственно-затрудненными фенолами (дибуфелон и его аналоги), обладающие хорошей антиоксидантной активностью, и лигандами стероидного типа (абиратерон и его аналоги) с потенциально повышенной селективностью и увеличенным клеточным накоплением. Сочетание разных терапевтических активностей в одном комплексе - это путь, позволяющий реализовывать одновременно несколько направлений действия, которые кумулируясь, обеспечивают более высокую биоэффективность. Полученные лиганды и комплексы характеризовались ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и элементного анализа, подтверждающие протекание процесса комплексообразования и получение новых соединений. Оценка

редокс характеристик комплексов рутения методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) показала наличие различных окислительно-восстановительных переходов как в лигандном окружении, так и в части катионов комплексообразователей $\text{Ru(II)} \rightarrow \text{Ru(III)}$. Такой путь считается одним из наиболее перспективным в медицинской химии, поскольку приводит к формированию частиц, способных связываться со специфическими участками в белковой молекуле, изменяя ее активность. Изучение антиоксидантной активности для полученной серии комплексов рутения показало, что способность взаимодействовать со стабильным радикалом в модельных условиях эксперимента DPPH в основном определяется координационным окружением и степенью окисления Ru. Установлено, что все комплексы рутения, содержащие фенольные фрагменты (лиганды на основе дибуфелона), продемонстрировали антиоксидантную активность, примерно на порядок превосходящую активность стандартного антиоксиданта тролокса. Комплексы платины, в отличие от комплексов рутения, не проявляли способности к участию в реакции переноса электрона, что свидетельствует о необходимости наличия фенольной группы и линкерного фрагмента для поддержания окислительно-восстановительной активности. Таким образом в аспекте «структура-активность» была установлена способность выступать в качестве сильных антиоксидантов в реакции с участием свободного радикалаДФПГ (для комплексов), в то время как соединения рутения проявили ярко выраженное действие в реакциях с участием переноса атома электрона. При этом при переходе от модельных к реальным биологическим системам методом DPPH установлено, что в случае соединений Pt можно предсказать способность взаимодействовать со свободными радикалами в реакциях перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс.

Изучение другой группы комплексов платины и рутения с лигандами стероидного типа на основе абиратерона направлено на оценку влияния координации стероидных лигандов на свойства комплексов металлов — эффект мультитаргетности. Диссертантом установлено, что координация

абиратерона и его аналогов к комплексам платины значительно повышает показатели липофильности, играющие важную роль в формировании фармакокинетических показателей комплекса. Отдельно следует отметить глубокое изучение цитотоксического действия комплексов и выход на мишени и возможные механизмы. Так для соединений рутения изучен вклад отдельных фрагментов в реализацию биоактивности и показана способность комплекса рутения с абиратероном эффективно подавлять клеточную пролиферацию. Для комплекса платины с абиратероном установлена умеренная способность связываться с молекулярной мишенью P450 (активный центр фермент CYP17A1).

Глава 3 посвящена синтетическим особенностям, структурным, физико-химическим и биологическим характеристикам новых соединений. Она логично разделена на несколько разделов, в которых представлены способы синтеза лигандов и комплексов, характеристические данные о новых молекулах, методики исследования электрохимического поведения, липофильности, антиоксидантной, антигликирующей и цитотоксической активностей, ингибирование окисления липидов гомогената мозга крыс.

В разделе «Заключение» сделаны выводы, которые согласуются с основными достижениями диссертационного исследования. Список литературы представлен 202 источниками, включая литературные данные 2025-2026гг.

Оценивая диссертационную работу Антонец Анастасии Александровны в целом, по совокупности полученных результатов, следует отметить, что она выполнена на высоком современном экспериментальном уровне и вносит существенный вклад в развитие медицинской и координационной химии в области поиска новых противоопухолевых агентов на основе комплексов платины и рутения.

Положения, выносимые на защиту, и выводы работы опираются на значительный объём собственного экспериментального материала автора: синтезированы и всесторонне охарактеризованы новые соединения Ru(II), Ru(III) и Pt(IV), их биологическая активность изучена с применением

широкого набора независимых методов, что позволяет считать сформулированные автором закономерности «структура–активность» и выбор соединений-хитов достоверными. Полученные результаты в полной мере обосновывают научные положения и выводы диссертации, которые не содержат утверждений, выходящих за рамки экспериментальных данных.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако обозначу некоторые **вопросы** по представленной работе:

1. В синтезе полученные комплексы выделяли в виде порошков методом колоночной хроматографии. Была ли возможность кристаллизовать эти порошки для получения монокристаллов для РСА? Какие трудности при этом возникали? Доказывалась ли однофазность порошков?

2. Значения констант диссоциации составили 353 ± 64 нМ для комплекса 22 и 181 ± 48 нМ для комплекса 23. Оценивались ли энергии связывания этих комплексов с активным центром фермента?

3. В качестве линкерного фрагмента использовалась щавелевая кислота. Почему была выбрана именно она? Какие еще варианты карбоновых кислот могут потенциально выступать линкерами, выступая более лабильными фрагментами чем щавелевая?

В работе встречаются небольшие опечатки:

С. 76 «...в ацетоне в течение 24 ч Комплекс...» отсутствует точка в конце предложения, С. 78 «...группа в качестве второго аксиального лиганда общий вид ЯМР ^1H спектров...» отсутствует запятая, С. 87 «Cl-» анион Cl^- , «при восстановления» не верно отмечен падеж, Восстановление Cu(II) до Cu(I) в комплексе (верно до Cu(I)), С. 97 «...например, в реакциях реакций перекисного окисления» - повтор слов, С. 101 «цитотоксичность» пропущена «с».

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

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, доцент,

ведущий научный сотрудник лаборатории химии координационных полиядерных соединений федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Луценко Ирина Александровна

07.09.2026

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7(9...); рабочий e-mail: ...@rambler.ru;

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.00.01 – Неорганическая химия.

Адрес места работы: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31; Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, лаборатория химии координационных полиядерных соединений.

Тел. +7(92...); e-mail: ...@rambler.ru;

Подпись сотрудника ИОНХ РАН И.А. Луценко удостоверяю: