

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 посвящена комплексам оловоорганических соединений с фрагментами стероидов, которые могут выступать в качестве перспективных структур, проявляющих антипролиферативную активность. Соединения на основе металлов, в частности производные платины (цисплатин и его аналоги), являются краеугольным камнем современной химиотерапии, но их существенные недостатки, такие как высокая токсичность и развитие резистентности опухолей, стимулируют ученых на активный поиск альтернативных путей решения этой проблемы. В этом контексте оловоорганические комплексы (Sn(IV)), особенно те, которые содержат в своей структуре различные органические лиганды, могут выступать в качестве новых антипролиферативных агентов. На сегодняшний день протестировано большое количество оловоорганических соединений, многие из них проявили высокую цитотоксичность на различных клеточных линиях рака человека. Единственным одобренным препаратом олова является пурлитин. Этот комплекс хлорина с оловом применяется в офтальмологии как фотосенсибилизатор.

Основная идея создания таких гибридных оловосодержащих молекул, заключается в объединении в одном соединении двух функциональных элементов: цитотоксичного для клеток оловоорганического фрагмента, который отвечает за непосредственное уничтожение опухолевых клеток, и органического «вектора», который должен обеспечить селективную доставку токсичного агента преимущественно к раковым клеткам, что позволит снизить общую токсичность препарата для здоровых тканей организма. Использование лигандов на основе стероидов для модификации оловоорганических соединений является

перспективным методом в разработке лекарственных противоопухолевых препаратов. Поиск оптимального баланса между терапевтическим эффектом и побочным действием, и направленный синтез соединений, в которых стероидный фрагмент будет играть ключевую роль доставки токсичного металла преимущественно в опухоль, является ключевой задачей медицинских химиков.

Диссертационная работа Берсеновой Дарьи Артемовны как раз и посвящена получению комплексов оловоорганических соединений с фрагментами стероидов, изучению их антипролиферативного действия *in vitro* и исследованию основных механизмов действия. Таким образом, научное исследование отражает не только возможности получения целевых оловоорганических комплексов, но и в основном представляет расширенные исследования биологической активности, отражающие фармакологический профиль полученных соединений, что в свою очередь закладывает основу и перспективы дальнейшего направления по разработке новых эффективных противораковых препаратов на основе олова. В свете вышеизложенного **такое направление исследования, безусловно, является актуальным.**

Необходимо отметить, что для получения оловоорганических производных со стероидным фрагментом была выбрана реакция трифенил- и триметилоловохлоридов с желчными кислотами. Важной особенностью этого метода является одностадийность процесса, что позволяет эффективно получать различные серии комплексов олова с целью изучения их биологических свойств. В исследовании выбрано три типа холевых кислот, что в сочетании с различными хлоридами триорганилолова приводит к большому массиву конечных оловоорганических соединений. В ходе исследования антипролиферативной активности было выявлено, что именно производные с трифенилоловом проявляют активность в наномолярном диапазоне, а некоторые из них обладают селективностью действия. Показано, что некоторые из соединений индуцируют апоптоз в клетках рака легкого A549 и молочной железы MCF-7. С целью сравнения биологической активности дикарбоксилатов олова были также синтезированы и *бис*-лигандные карбоксилаты олова на основе холевых кислот и

выявлено, что наиболее перспективными соединениями являются производные на основе *ди-трет*-бутилолова и дифенилолова.

Особого внимания достойна та часть работы, где автором получены оловоорганические комплексы с производными глицирретовой кислоты и выявлено, что из всех полученных соединений только два трифенильных производных являются активными в наномолярной концентрации против клеточной линии колоректальной карциномы НСТ-116, что значительно превышает значения цисплатина. Такие результаты закладывают основу для дальнейших исследований полученных производных в качестве эффективных химиотерапевтических средств.

Берсеновой Д.А. в ходе научного исследования была также выявлена активность трифенильных комплексов абиратерона и ацетата абиратерона в наномолярной концентрации на клетках рака предстательной железы РС-3, которая значительно ниже концентрации исходного абиратерона. Установлено, что под действием двух соединений большинство клеток погибает в результате апоптотических механизмов. Эти результаты имеют большое значение в дизайне противоопухолевых препаратов.

Безусловным достоинством работы является исследование влияния антипролиферативной активности оловоорганических соединений на белок тубулин, в ходе которого было выявлено перспективное соединение, которое проявило наибольший ингибирующий эффект – *ди-трет*-бутилолова с 2-меркаптобензооксазолом.

Работа Берсеновой Д.А. характеризуется необходимой **научной новизной и практической значимостью**. Впервые получены оловоорганические соединения с лигандами на основе желчных кислот и их производных, получены новые комплексы олова с абиратероном и ацетатом абиратерона. Исследована антипролиферативная активность полученных комплексов и выделены наиболее перспективные соединения-хиты, также изучен механизм противоопухолевого действия соединений *in vitro*. Следует отметить, что полученные данные об антипролиферативной активности комплексов оловоорганических соединений

позволяют выбрать соединения с наиболее высокой активностью и провести взаимосвязь «структура-активность». Такое исследование закладывает основу для дальнейших расширенных испытаний фармакологической активности перспективных соединений.

Диссертация изложена в традиционном стиле на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературного обзора, результатов работы с обсуждениями, экспериментальной части), заключения, списка сокращений, списка литературы, насчитывающего 149 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов. Литературный обзор читается с большим интересом и содержит информацию по описанию биологической активности известным к настоящему времени оловоорганическим соединениям с O, S, N-донорными лигандами, желчными кислотами и с лигандами стероидной природы. В литературном обзоре Берсенева Д.А. также отразила информацию по препаратам платины и проблеме лечения онкологических заболеваний. Считаю, что литературный обзор имеет научную ценность и может быть интересен медицинским химикам, врачам и тем, кто интересуется этой областью исследования.

Следует отметить, что многие соединения, синтезированные в работе, сложны по своему строению. Точная идентификация таких структур является трудоемкой задачей. Для ее решения автор успешно применяет физико-химические методы анализа, в особенности ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{118}Sn , рентгеноструктурный анализ и элементный анализ. Исследования биологической активности проведены основательно с применением спектрофотометрии и проточной цитофлуометрии, что в сочетании с их грамотной трактовкой обеспечивает полную достоверность полученных результатов. Таким образом, анализ диссертационного материала подтверждает **достоверность результатов диссертации и основных выводов**. Автореферат соответствует содержанию диссертации, опубликованным работам и заявленной специальности.

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

положительную оценку, к диссертационной работе Берсеновой Д.А. могут быть сделаны некоторые замечания, которые **не меняют положительной оценки трудоемкого фундаментального исследования** и не имеют принципиального значения:

– обзор имеет самостоятельную ценность и содержит важные сведения для тех, кто интересуется медицинской химией. Целесообразно было бы закончить обзор некоторыми итоговыми фразами перед переходом к обсуждению собственных результатов, показать, в чём задачи планируемых исследований превосходят результаты, известные к настоящему времени. К тому же литературный обзор заканчивается аналогичными производными Sn(IV) с лигандами стероидной природы. Следовало провести сравнительный анализ результатов, полученных в диссертации, с результатами, представленными в литературе по аналогичным комплексам Sn(IV) с лигандами стероидной природы;

– в диссертации приведены несколько серий комплексов Sn(IV) с лигандами стероидной природы, но только для комплексов оловоорганических соединений с N, S-донорными лигандами приведены данные рентгеноструктурного анализа (РСА). С чем связано отсутствие данных РСА для полученных комплексов Sn(IV) со стероидным фрагментом?

– одним из недостатков различных соединений олова, в том числе оловоорганических, является низкая растворимость в воде, что во многом препятствует проведению расширенных доклинических исследований соединений, проявивших высокую активность в экспериментах *in vitro*. Поскольку в диссертации представлен широкий круг производных Sn(IV) с лигандами стероидной природы, имеющих свои структурные особенности, которые предполагается использовать в качестве эффективных противоопухолевых препаратов, то необходимо прокомментировать вопрос водорастворимости полученных соединений и возможной модификации структуры с целью улучшения их гидрофильности.

Ошибки:

– на стр. 23 диссертации съехала подпись для Рисунка 11.

– на стр. 61 диссертации отсутствует запятая после слова «низкой цитотоксичностью».

Однако очевидно, что приведенные замечания не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку фундаментального исследования.

Диссертация Берсеновой Дарьи Артемовны **является законченной научно-квалификационной работой, актуальной по проблематике, выполненной на высоком экспериментальном и научно-методическом уровне** с использованием современных методов физико-химического анализа, а ее результаты вносят вклад в теоретические и экспериментальные основы медицинской химии. Результаты, полученные диссертантом, представляют интерес для теории и практики комплексов оловоорганических соединений с фрагментами стероидов, которые могут служить перспективными противоопухолевыми препаратами. Результаты работы хорошо иллюстрированы, приведены корректные формулы всех синтезированных соединений, подробно отражены биологические исследования *in vitro*. Выводы автора полностью обоснованы. Сложный характер выполненных биологических исследований и их интерпретация демонстрируют высокий квалификационный уровень диссертанта.

Автореферат полностью раскрывает проведенное исследование. Результаты работы изложены в 5 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования «eLibrary Science Index», а также представлены на российских и международных научных конференциях.

Заключение

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, и оформлена 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:

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений Отдела металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Друзина Анна Александровна

«19» марта 2026 г.

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 135-92-02, рабочий e-mail: _____@mail.ru.

Специальности, по которым официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.10 – Биоорганическая химия

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук. Тел. +7 (499) 135-92-02, e-mail: _____@mail.ru

Подпись к.х.н. Друзиной А.А. заверяю:

Ученый секретарь

Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН,
кандидат химических наук

Гулакова Е.Н.