

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор



федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина»

кандидат технических наук, доцент

/ Обабков И.Н.

« 27 »

июля

2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

Диссертация «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках» выполнена в лаборатории первичного биоскрининга, клеточных и генных технологий научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтического технологий и на кафедре технологии органического синтеза химико-технологического института (ХТИ) в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

В период подготовки диссертации аспирант Тохтуева Мария Дмитриевна работала в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в должностях:

- Инженер-исследователь лаборатории первичного биоскрининга, клеточных и генных технологий научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтического технологий ХТИ (апрель 2022 – н.в.);
- Инженер проблемной лаборатории физиологически активных веществ ХТИ (март 2023 – сентябрь 2024);
- Ассистент кафедры технологии органического синтеза ХТИ (сентябрь 2024 – февраль 2026);

- Старший преподаватель научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ (февраль 2026 – н.в.).

В 2019 году окончила бакалавриат (с отличием) по специальности 19.03.01 «Биотехнология», в 2021 году магистратуру (с отличием) по специальности 19.04.01 «Биотехнология» (направленность (профиль) образовательной программы: Клеточные и генные технологии в косметологии, фармацевтике и медицине будущего), в 2026 году аспирантуру по специальности 1.4.16 «Медицинская химия» в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

В рамках аспирантуры с 2022 по 2026 гг. сдала кандидатские минимумы по следующим дисциплинам: иностранный язык (английский), история и философия науки, медицинская химия в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Свидетельство об окончании аспирантуры по направлению 1.4.16 Химические науки (Медицинская химия) с приложением к нему выдано в 2026 году федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент Мелехин Всеволод Викторович, доцент, заведующий лабораторией первичного биоскрининга, клеточных и генных технологий научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтического технологий ХТИ в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Тема диссертационной работы утверждена приказом № 896/05 от 17.10.2022.

Заключение принято на заседании кафедры органической и биомолекулярной химии химико-технологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Актуальность темы и направленность исследования.

Растущая заболеваемость населения злокачественными новообразованиями (ЗНО), важное место лекарственной терапии в их комбинированном лечении, а также известные ограничения ее эффективности (формирование резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам) и безопасности (токсические побочные эффекты со стороны различных органов и систем), придают неоспоримую актуальность разработке

новых лекарственных средств для химиотерапии ЗНО. Автором диссертации, Тохтуевой М.Д., дано исчерпывающее обоснование выбора объекта исследования, новых комплексных соединений платины (II) – хлорплатиновых комплексов арилбипиридинов, для первичного скрининга противоопухолевой активности, выяснения механизма противоопухолевого действия соединения-лидера и модификации его структуры с целью усиления полезных свойств, что соответствует современной методологии медицинской химии.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.

Заключается в предложении основной идеи и цели исследования, разработке дизайна эксперимента, постановке протоколов исследования, обработке данных. Мария Дмитриевна лично проводила все исследования на культивируемых клетках *in vitro*, анализировала полученные результаты, применяя теоретические (анализ литературных источников, обмен знаниями на семинарах и конференциях) и практические (использование программ для анализа блотов и изображений, полученных с микроскопа – ImageJ (версия 1.53t) и Visual Studio Code (version 1.116.0); статистический анализ – RStudio (Version 2024.12.1 build 563 © 2009-2024 Posit Software, PBC)) навыки работы с информацией. Соискатель представил данные структурно. Все этапы работы логически взаимосвязаны и образуют завершённую систему. Сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы.

Степень достоверности результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований.

Мария Дмитриевна четко поставила цель и задачи диссертационной работы, правильно выбрала методы исследования. Соискателем использовались паспортизированные клеточные линии, входящие в коллекцию ATCC, что, при необходимости, позволяет верифицировать полученные данные. Чистота синтезированных соединений были подтверждены тремя различными методами: ЯМР-спектроскопия, элементный анализ и инфракрасная спектроскопия и составляла >95 %. Важно отметить, что анализ структур, полученных комплексов, осуществлялся на поверенном оборудовании. Эксперименты *in vitro* проводились как минимум в трех повторях, подвергались статистической обработке, что дополнительно подтверждает доказательность полученных результатов.

Научная новизна.

Научная новизна не вызывает сомнений. Соискатель впервые описывает возможность использования соединений платины(II) и платины(IV), как индукторов

неапоптотической программируемой гибели клеток злокачественных новообразований. Все использующиеся в настоящее время подходы направлены на модификацию структуры уже применяющихся препаратов платины, таких как цисплатин, работающих по принципу интеркаляции с ДНК. В данной же работе представлены соединения платины(II) иного структурного типа. Среди них определено соединение-лидер и на основании него синтезировано потенциальное пролекарство комплекс платины(IV). Полученные результаты расширяют представления о взаимосвязи «структура комплекса платины – механизм действия».

Практическая значимость.

Заключается в создании платформы для дальнейшей работы противоопухолевых препаратов нового поколения, которые позволили бы преодолеть существующие ограничения, связанные с токсичностью химиотерапии и возникновением устойчивости.

Ценность научных работ соискателя ученой степени.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах. В опубликованных работах впервые установлен альтернативный механизм противоопухолевого действия комплексов платины на основе арилбипиридина, реализуемый через индукцию окислительного стресса и перекисного окисления липидов без повреждения ДНК. Впервые показана потенциальная роль ферроптоза как ключевого пути гибели клеток под действием соединений. Выявленная структурная трансформация комплекса в физиологических условиях и корреляция структура-активность создают основу для направленного синтеза новых противоопухолевых агентов, преодолевающих резистентность к цисплатину. Синтез новых комплексов платины на основе арил- и диарил-2,2'-бипиридина выполнен по известной методике Крёнке. Применяемый подход является стандартным для данного класса лигандов, однако целевые соединения с предложенной структурой заместителей получены впервые. Для синтезированных соединений проведено полное отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР. Впервые проведен первичный скрининг противоопухолевой активности полученных соединений на культурах клеток человека *in vitro*. Установлен тип клеточной гибели под действием исследованных комплексов.

Соответствие диссертации требованиям, установленным пунктом 14 настоящего Положения.

Соискателем все заимствованные фрагменты оформлены с указанием первоисточников, а результаты, полученные лично автором и в соавторстве, отмечены в тексте с соответствующими ссылками на публикации. Таким образом, требование о ссылке

на автора и источник, а также обязанность отмечать собственный вклад, выполнены в полном объеме.

Научная специальность (научные специальности) и отрасль науки, которым соответствует диссертация.

Научное содержание диссертации соответствует следующим пунктам паспорта научной специальности 1.4.16. – Медицинская химия (химические науки):

п. 1. «Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомиметики или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений»;

п. 3. «Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности и использование для этих целей таких приемов, как изменение конформационной подвижности исходной молекулы, биоизостерическая замена, создание аналогов по принципу трехмерного фармакофорного подобия и др.».

п. 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.»;

п. 6. «Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма»;

п. 8 «Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью выявления фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии, поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.

Основные научные результаты диссертационной работы в полном объеме отражены в 15 работах, опубликованных соискателем лично и (или) в соавторстве, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК или входящих в перечень Scopus/Web of Science. Содержание опубликованных работ соответствует положениям, выносимым на защиту, и

дает исчерпывающее представление о проведенных исследованиях, полученных экспериментальных данных и сделанных теоретических обобщениях.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

1. Tokhtueva M.D. Synthesis of derivatives of 6-aryl-2,2'-bipyridine complexes with PtII as potential antitumor agents / Abramov, V. M., Cheremnykh, L. A., El'tsov, O. S., Tokhtueva, M. D., Melekhin, V. V., Paramonova, A. V., ... & Makeev, O. G. // Russ Chem Bull – 2023 – Vol. 72 – P. 2848–2859. (*Scopus, Web of Science; ВАК по специальности «1.4.16 Медицинская химия»*).
2. Tokhtueva M.D. The arylbipyridine platinum (II) complex increases the level of ROS and induces lipid peroxidation in glioblastoma cells / Tokhtueva, M. D., Melekhin, V. V., Abramov, V. M., Ponomarev, A. I., Prokofyeva, A. V., Grzhegorzhevskii, K. V., ... & Eltsov, O. S. // Biometals – 2025 – Vol. 38 – P. 185–202. (*Scopus, Web of Science*).
3. Тохтуева М.Д. Хлор платиновый (II) комплекс 6-(4-((2-этилгексил)окси)фенил)-2,2'-бипиридина как индуктор АФК и неапоптотической гибели клеток глиобластомы / М.Д. Тохтуева, В.В. Мелехин, А.И. Пономарев, В.М. Абрамов, О.С. Ельцов // Вестник ДВО РАН – 2026 – № 3 – С. 84–99 (*ВАК по специальности «1.4.16 Медицинская химия»*).

Материалы конференции и прочие публикации:

- 1) Тохтуева М.Д. и др. Влияние новых циклоплатинированных комплексов на жизнеспособность культивируемых клеток глиобластомы и остеосаркомы человека // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения – 2021 – С. 1481–1485.
- 2) Тохтуева М.Д. и др. Влияние соединений платины на жизнеспособность культивируемых клеток злокачественных новообразований // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения – 2022 – С. 1569–1575.
- 3) Тохтуева М.Д. и др. Хлорплатиновые комплексы арилбипиридинов, обладающие противоопухолевой активностью // Тезисы докладов, посвященные 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» – 2023 – С. 113.
- 4) Тохтуева М. Д. и др. Хлорплатиновые комплексы арилбипиридинов подавляют рост опухолевых клеток и индуцируют апоптоз // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения – 2024 – С. 1292–1298.
- 5) Тохтуева М.Д. и др. Противоопухолевая и апоптотическая активность циклоплатинированных комплексов в клетках глиобластомы // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре – 2023 – С. 390–394.

6) Тохтуева М.Д. и др. Перспективы моделирования неапоптотической гибели культивируемых клеток человека с использованием комплексов платины (II) // Сборник тезисов 27-й Пущинской школы-конференции молодых ученых с международным участием. Пущино – 2024 – С. 159.

7) Тохтуева М.Д. и др. Платиновые комплексы (II) с высокой противоопухолевой активностью // Тезисы докладов IX Молодежной школы-конференции по молекулярной и клеточной биологии – 2024 – С. 149.

8) Тохтуева М.Д. и др. Индукция неапоптотической гибели клеток глиобластомы // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Физико-химическая биология в год 270-летия МГУ» – 2025 – С. 39–40.

9) Тохтуева М.Д. и др. Комплекс платины(II) запускает в опухолевых клетках неапоптотическую гибель через генерацию АФК и активацию перекисного окисления липидов // Сборник тезисов Международной конференции «Актуальные вопросы биотехнологии» – 2025 – С. 199–200.

10) Tokhtueva M.D. et al. Synthesis of Pt(IV) complexes of arylbipyridines as potential anticancer prodrugs. // Book of abstracts XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «MENDELEEV 2024» – 2024 – P. 396.

11) Тохтуева М.Д. и др. Синтез Pt(II), Pt(IV) комплексов арилпиридинов как перспективных противоопухолевых препаратов // Сборник тезисов VIII Всероссийской (заочная) молодежной конференции – 2023 – С. 42.

12) Тохтуева М.Д. и др. Комплексы платины(II) с неапоптотическим механизмом подавления роста неопластических клеток и описание противоопухолевой активности соединений платины(IV), полученных на их основе // Тезисы докладов 3-й Всероссийской школы-конференции, посвященной памяти профессора В.Г. Винтера – 2024 – С. 22–24.

Диссертация «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках» Тохтуевой Марии Дмитриевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – Медицинская химия.

Присутствовало 33 сотрудника, из них 8 докторов и 17 кандидатов наук.

Слушали: Предзащиту Тохтуевой Марии Дмитриевны на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках».

Задали вопросы:

- Котовская С.К. Какое положение исследований в тематике противоопухолевых препаратов? Почему в некоторых исследованиях не используется препарат сравнения?

- Бельская Н.П. В чем научная новизна работы?

- Токарева М.И. Как объяснить результаты с введением цистеина и без него?

Заслушаны мнения рецензентов:

- Емельянов В.В. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.16.

Рекомендовать работу для защиты в совете.

- Мельникова О.А. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.16.

Рекомендовать работу для защиты в совете.

- Носова Э.В. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.16.

Рекомендовать работу для защиты в совете.

Постановили:

Рекомендовать работу к защите в диссертационном совете.

Итоги голосования:

За 33 чел.

Против 0 чел.

Воздержалось 0 чел.

Протокол № 7(106) от «03» июня 2026 года.

Председатель:

доктор хим. наук, заведующий
кафедрой, член-корреспондент РАН

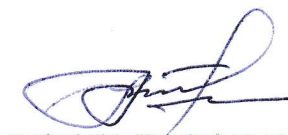
« 27 » июня 2026 г.

 Русинов В.Л.

Секретарь:

доктор хим. наук, профессор,
доцент

« 27 » июня 2026 г.

 Утепова И.А.

 ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ПРОРЕКТОРА ПО НАУКЕ
КРУЖАЕВ В. В.