# ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.192.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 30 октября 2026 № 19

О присуждении Тохтуевой Марии Дмитриевне, гражданину РФ, учёной степени кандидата химических наук. Диссертация «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках», по специальности 1.4.16 – Медицинская химия принята к защите 21 августа 2026 года (протокол заседания № 11) диссертационным советом 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 2128 от 27 ноября 2023 года.

Соискатель Тохтуева Мария Дмитриевна работает в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в Лаборатории первичного биоскрининга, клеточных и генных технологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института (НОиИЦ ХФТ ХТИ) в должности инженера-исследователя с апреля 2022 по настоящее время, старшим преподавателем НОиИЦ ХФТ ХТИ с февраля 2026 года по настоящее

время; ранее работала в Проблемной лаборатории физиологически активных веществ ХТИ в должности инженера с марта 2023 года по сентябрь 2024 года, на кафедре технологии органического синтеза ХТИ в должности ассистента с сентября 2024 года по февраль 2026 года.

В 2019 году Тохтуева Мария Дмитриевна с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по специальности 19.03.01 «Биотехнология» с присвоением квалификации бакалавр. В 2021 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по специальности 19.04.01 «Биотехнология» (направленность (профиль) образовательной программы: Клеточные и генные технологии в косметологии, фармацевтике и медицине будущего) с присвоением квалификации магистр. В 2026 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по научной специальности 1.4.16 «Медицинская химия».

Экзамены по истории и философии наук и английскому языку сданы с оценкой «отлично». Экзамен по специальности (медицинская химия) сдан с оценкой «отлично». Сведения о сдаче кандидатских экзаменов приведены в приложении к сертификату об окончании аспирантуры Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении 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-фармацевтических технологий ХТИ в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Официальные оппоненты:

1. Груздев Дмитрий Андреевич. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН), г. Екатеринбург.

2. Назаров Алексей Анатольевич. Кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ), г. Москва.

**дали положительные отзывы о диссертации.**

Ведущая организация. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН), г. Черноголовка, [заключение составил доктор химических наук (специальность

02.00.03 органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий Лабораторией количественной связи структура-активность ИФАВ РАН – Григорьев Вениамин Юрьевич], в своем положительном заключении отметил высокий научный уровень диссертационной работы и практическую значимость полученных результатов, а также то, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача дополнения существующих представлений о взаимосвязи между строением соединений платины и механизмом цитотоксического действия не только за счёт изменений ДНК-связывающих свойств, но и как потенциальных индукторов неапоптотического пути гибели опухолевых клеток, что имеет важное значение для химической науки.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области медицинской химии. В ведущей организации проводятся исследования по направленному поиску и созданию инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний; исследования связи «структура-активность» и оптимизации структур кандидатов в лекарственные вещества.

Соискатель имеет 3 научных статьи, опубликованные по теме диссертации в изданиях, которые включены в перечень международных рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 12 тезисов докладов, опубликованных в материалах международных и российских конференций. Представленные в работе результаты получены при непосредственном участии автора. Автор осуществил литературный анализ в соответствующей области, предложил основную идею и цель исследования, разработал дизайн эксперимента, поставил протоколы исследования, обработал полученные данные. Соискатель самостоятельно провел все исследования на культивируемых клетках *in vitro*, анализировал 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации, в изданиях, включенных в список Scopus/ Web of Science и/или ВАК:

1. **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., Paramonova A. V., Makeev O. G., Eltsov O. S. // Biometals – 2025 – Vol. 38 – P. 185–202. (Scopus, Web of Science).

2. **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., Mezentseva A. A., Chernysheva A. E., Makeev O. G. // Russ Chem Bull – 2023 – Vol. 72 – P. 2848–2859. (Scopus, Web of Science, ВАК по специальности «1.4.16 Медицинская химия»)

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. 84–89 (ВАК по специальности «1.4.16 Медицинская химия»).

Работы, опубликованные в изданиях, не включенных в список Scopus/ Web of Science и/или ВАК:

1. Тохтуева М.Д. Влияние новых циклоплатинированных комплексов на жизнеспособность культивируемых клеток глиобластомы и остеосаркомы человека. VI Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Материалы конференции. 2022. Соавторы: Зонов А.А., Мелехин В.В., Сулейманова А.Ф., Кожевников В.Н., Ельцов О.С., Макеев О.Г.

2. Тохтуева М.Д. Влияние соединений платины на жизнеспособность культивируемых клеток злокачественных новообразований. VII Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Материалы конференции. 2023. Соавторы: Кокшарова Я. Б., Сулейманова А. Ф., Ельцов О. С., Мелехин В. В.

3. Тохтуева М.Д. Хлорплатиновые комплексы арилбипиридинов, обладающие противоопухолевой активностью. I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты». Материалы конференции. 2023. Соавторы: Мелехин В. В., Парамонова А. В., Абрамов В. М., Ельцов О. С.

4. Тохтуева М.Д. Хлорплатиновые комплексы арилбипиридинов подавляют рост опухолевых клеток и индуцируют апоптоз. IX Международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Материалы конференции. 2024. Соавторы: Мелехин В. В., Парамонова А. В., Чернышева А. Е., Абрамов В. М., Ельцов О. С.

5. Тохтуева М.Д. Противоопухолевая и апоптотическая активность циклоплатинированных комплексов в клетках глиобластомы. Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 30-летию СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2». Материалы конференции. 2023. Соавторы: Мелехин В. В., Абрамов В. М., Сулейманова А. Ф., Ельцов О. С.

6. Тохтуева М.Д. Перспективы моделирования неапоптотической гибели культивируемых клеток человека с использованием комплексов платины (II). 27-ая Пущинская школа-конференция молодых ученых с международным участием «БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА». Материалы конференции. 2024. Соавторы: Мелехин В.В., Абрамов В. М., Ельцов О. С.

7. Тохтуева М.Д. Платиновые комплексы (II) с высокой противоопухолевой активностью. IX Молодежная школа-конференция по молекулярной и клеточной биологии. Материалы конференции. 2024. Соавторы: Мелехин В. В., Абрамов В. М., Ельцов О. С.

8. Тохтуева М.Д. Индукция неапоптотической гибели клеток глиобластомы. Всероссийская конференция с международным участием «Физико-химическая биология в год 270-летия МГУ». Материалы конференции. Соавторы: Мелехин В. В., Абрамов В. М., Ельцов О. С.

9. Тохтуева М.Д. Комплекс платины (II) как триггер неапоптотической гибели опухолевых клеток через генерацию АФК и активацию перекисного окисления липидов. Международная конференция «Актуальные вопросы биотехнологии». Соавторы: Мелехин, В. В., Абрамов, В. М., Ельцов, О. С.

10. Тохтуева М.Д. Synthesis of Pt(IV) complexes of arylbipyridines as potential anticancer prodrugs. XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «MENDELEEV 2024». Материалы конференции. 2024. Соавторы: Абрамов В.М., Ельцов О.С., Мелехин В.В.

11. Тохтуева М.Д. Синтез арилбипиридиновых комплексов Pt(IV) с пиридиновыми лигандами как потенциальных противоопухолевых препаратов. IX Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2025). Материалы конференции. 2025. Соавторы: Шевченко П. К., Абрамов В. М., Ельцов О. С., Мелехин В. В.

12. Тохтуева М.Д. Синтез Pt(II), Pt(IV) комплексов арилпиридинов как перспективных противоопухолевых препаратов. Достижения молодых ученых: химические науки. VIII Всероссийская (заочная) молодежная конференция. Материалы конференции. 2023. Соавторы: Абрамов В. М., Черемных Л. А., Мелехин В. В., Ельцов О. С.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва с высокой оценкой работы:

1. Отзыв научного сотрудника Лаборатории молекулярной иммунологии НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, к.б.н. Назарова Кирилла Вячеславовича.

2. Отзыв заведующего Кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, д.б.н., доцента Зыковой Светланы Сергеевны.

3. Отзыв ведущего научного сотрудника Лаборатории функциональных наноматериалов Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, к.х.н. Зверевой Марины Владимировны.

4. Отзыв ведущего научного сотрудника, заведующего группой диагностики и профилактики герпесвирусных инфекций ФБУНФНИИВИ «Вином»

Роспотребнадзора, д.м.н. Мальчикова Игоря Александровича.

Диссертационный совет отмечает, что соискатель предложил способ применения соединений платины(II) и платины(IV) как индукторов неапоптотической программируемой гибели клеток злокачественных новообразований.

Установлен основной противоопухолевый механизм действия хлорплатинат(II) 6-(4-(2-этилгексил)оксиифенил)-2,2'-бипиридина, принципиально отличающийся от классических препаратов платины: показано, что его цитотоксичность реализуется через индукцию окислительного стресса и не обусловлена образованием сшивок с ДНК, тогда как цисплатин и его аналоги индуцируют апоптоз именно через ДНК-повреждения. Это впервые обосновывает возможность преодоления ДНК-зависимых механизмов резистентности и открывает новую нишу для платиновых комплексов нефункционального по ДНК типа.

Идентифицирована внутриклеточная мишень хлорплатината(II) 6-(4-(2-этилгексил)оксифенил)-2,2′-бипиридина – глутатион и антиоксидантная система NRF2/GSH. Показано, что блокировка этой системы приводит к запуску ферроптоза – программируемой неапоптотической гибели клеток. Впервые для арилбипиридиновых комплексов Pt(II) ферроптоз установлен как основной тип клеточной гибели, а ось NRF2/GSH – как ключевая мишень, что существенно расширяет представления о механизмах действия платиновых противоопухолевых соединений.

На основе соединения-лидера Pt(II) сконструировано потенциальное пролекарство – комплекс Pt(IV), цитотоксическая активность которого значительно превышает таковую предшественника. Это демонстрирует продуктивность стратегии перехода от Pt(II)-арилбипиридинов к Pt(IV)-производным для данного

класса соединений и обосновывает возможность создания на их основе доступных/восстановительно-активируемых противоопухолевых агентов.

Охарактеризован механизм действия комплекса Pt(IV), включающий индукцию ферроптоза и блокировку глутатионовой системы, а также идентифицированы дополнительные мишени, обусловливающие параллельную активацию апоптотических механизмов клеточной гибели.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в профильных научных журналах, а также апробацией на международных и российских конференциях.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 30.10.2026 диссертационный совет принял решение присудить Тохтуевой Марии Дмитриевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, участвовавших в заседании, из них 6 докторов наук по специальности «1.4.16 – Медицинская химия», из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 19 человек, против присуждения учёной степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН Волчо К.П.

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н. Патрушев С.С.

30.10.2026