ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тохтуевой Марии Дмитриевны
на тему «Исследование противоопухолевой активности
циклоплатинированных соединений и оценка их роли в
запуске программируемой клеточной гибели в
злокачественно перерожденных клетках»,
представленной на соискание
учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность темы исследования

Данная работа раскрывает несколько важных задач в онкологии и медицинской химии. Во-первых, автором были выполнены исследования по поиску наиболее эффективных соединений (комплексов платины) по следующим критериям: сохранение противоопухолевой активности, высокой избирательности для опухолевых клеток, отсутствием токсичности для здоровых тканей. Вторая задача – выявление устойчивости злокачественных клеток к противоопухолевым препаратам, что является результатом нарушения запуска апоптоза в таких клетках. Целью исследования является поиск неапоптотических путей гибели перерожденных клеток и автор выбрал как наиболее эффективный - ферроптоз. Третья задача - развитие стратегий «пролекарств». Для этого необходимо использовать не стандартные клинические аналоги такие как цисплатин и карбоплатин, а специально отобранные Pt(II)-комплексы с доказанной способностью индуцировать альтернативные пути гибели злокачественных клеток.

Фундаментальная значимость выполненной диссертации – это раскрытие механизма взаимодействия с клеткой циклоплатинированных соединений.

Таким образом, актуальность исследования складывается из необходимости поиска новых противоопухолевых препаратов, решения проблемы лекарственной устойчивости и раскрытия фундаментальных процессов происходящих в злокачественных клетках.

Структура и содержание автореферата

Автореферат характеризуется последовательным и логически выстроенным изложением материала. Четко сформулированы цель, задачи и объекты исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Все разделы взаимосвязаны между собой и дают полноценное представление о диссертации. Достоверность проведенных исследований обеспечена применением современных методов исследования и воспроизводимостью с доказательной базой статистических методов анализа.

В качестве объектов исследования выбрана серия комплексов платины(II). Описана методика их синтеза, после чего проведена оценка растворимости – необходимое условие для определения возможности биологического тестирования. Первичные сведения о противоопухолевой активности получены методом МТТ-теста, по результатам которого идентифицировано соединение-лидер, характеризующееся селективностью действия. С применением методов флуоресцентной микроскопии исследован основной механизм противоопухолевого действия. Выдвинута гипотеза об индукции в основном ферроптоза, подтверждённая высокоточными методами анализа RT-ПЦР и вестерн-блоттингом. В дальнейшем установлена конкретная молекулярная мишень - глутатион; описан синтез потенциального пролекарства, для которого продемонстрированы повышенные активность и селективность, а также проведена верификация мишени. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Научная новизна

Переориентация механизма действия:

- при разработке новых соединений платины акцент обычно делают на усиление классического пути - повреждение ДНК. В данной работе цель сфокусирована иначе: автор показал, что за счёт изменения структуры (формирования циклоплатинированных комплексов таких как арилбипиридины) можно «переключать» механизм и индуцировать альтернативные пути программируемой клеточной гибели у опухолевых клеток (ферроптозе).

Использование перспективных комплексов для создания пролекарств:

- вместо стандартных клинических аналогов (карбоплатин, цисплатин), диссертант использует отобранные Pt(II)-комплексы, которые экспериментальным путем доказали свою способность запускать альтернативные пути гибели опухолевых клеток. На их основе создали Pt(IV)-пролекарства – соединения способные модифицируясь, высвобождать активную форму и прицельно воздействовать на мишень.

Поиск соединений с избирательной действием. В ходе тестирования обнаружили молекулы, которые не только эффективно инактивировали клетки новообразования, но и не оказывали токсического действия на нормальные клетки. Это, несомненно, окажет свое значение для повышения терапевтического индекса и снижения клеточной резистентности, которая возникает если ориентироваться только на апоптоз.

Детальный разбор механизмов. Автором дается глубокий анализ конкретного неапоптотического пути, который запускается в процессе воздействия на клетку Pt(IV)-пролекарства,

Теоретическая значимость

В процессе выполнения исследований автор ведет поиск нового препарата, а расширяет фундаментальные знания о том, как функционируют защитные механизмы на молекулярном уровне.

Разработано представление о взаимосвязи «структура - механизм действия».

Диссертант решает задачу, как именно химическая модификация лигандов вокруг атома платины влияет на конкретный путь запуска цитотоксичности. Это дает возможность определить, какие структурные элементы являются триггером инициации апоптоза, а в каких случаях соединение способно запускать неапоптотические пути гибели клетки.

Выявлены новые мишени и механизмы.

В процессе исследований детально установлено, какие молекулярные «пусковые механизмы» подключаются. Выявлено что соединение не только повреждает ДНК клетки, но и активно воздействует на активность мембранных рецепторов, угнетает определённые протеинкиназы, что говорит о многогранности воздействия данного антиканцерогенного вещества.

Понимание причин резистентности. Одна из серьёзных проблем в онкологии - развитие устойчивости опухолей к терапии. Изучение того, как циклоплатинированные соединения взаимодействуют с клетками, у которых уже есть блоки в классических путях апоптоза, позволяет искать способы обойти эту устойчивость. Например, если клетка «выключила» апоптоз, соединение может активировать альтернативные программы гибели.

Теоретическое обоснование для дизайна будущих препаратов. Полученные данные служат базой для следующего этапа - целенаправленной модификации соединений. На основе выявленных активных структур можно будет создавать пролекарства такие как комплексы платины(IV)), которые в организме будут активироваться с высвобождением активной формы и целенаправленно воздействовать на опухоль.

Таким образом, теоретическая значимость такого исследования - переход от частного (свойства соединения, конкретный путь гибели клетки) к общему (новые гипотезы, база для практических приложений в онкологии).

Практическая значимость

Практическая значимость данного исследования неоспорима в том, что оно будет служить основой для создания более эффективных и безопасных противоопухолевых препаратов.

Создание базы для новых лекарств, которые напрямую приведут к разработке препаратов нового поколения способных преодолевать ключевые ограничения классических средств - высокую системную токсичность и развитие резистентности.

Преодоление резистентности.

Вследствие мутации трансформированных клеток блокируется апоптоз и терапевтические мероприятия просто перестают работать. При ферроптозе (гибели клетки, зависимой от железа и накопления липидных перекисей) открывается путь к альтернативной тактике, что станет аргументом для врачей при выборе терапии.

Распознавание новых мишеней. Исследуя экспериментальный материал диссертант не просто констатирует процесс уничтожения клетки соединением, а раскрывает как именно это происходит. Например, окажется, что мишенью может стать глутатионовая система (антиоксидантная защита клетки) или другие внутриклеточные пути. Это позволит провести модифицирование структуры самого соединения превращая активный комплекс Pt(II) в более реакционноспособный Pt(IV).

Развитие методологической базы. В ходе проведенных исследований были разработаны экспериментальные подходы, при которых можно точно оценивать разные типы клеточной гибели (апоптоз, ферроптоз) с помощью современных методов ПЦР и белкового иммуноблота, как моделировать взаимодействие соединения с клеткой на молекулярном уровне. Это создаёт инструменты, которые в будущем можно будет применять и в других областях фармакологии.

Персонализация подходов. Понимание того, какие именно молекулярные «уязвимые места» могут быть выявлены у конкретной опухоли (уровень глутатиона или положение определённых сигнальных путей) поможет подобрать терапию.

Данный комплексный подход (поиск активных соединений с детальным изучением механизмов) создаёт фундамент для создания более эффективных и персонализированных стратегий лечения злокачественных новообразований.

Апробация результатов и публикации

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию: они доложены на 12 конференциях международного и всероссийского уровня. Основные положения работы опубликованы в 3 статьях в журналах, индексируемых в базе Scopus и (или) входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Заключение

Высокий научный уровень работы, новизна и актуальность полученных данных, а также практическая ценность результатов свидетельствуют о том, что диссертация Тохтуевой Марии Дмитриевны на тему «Исследование противоопухолевой активности циклоплатинированных соединений и оценка их роли в запуске программируемой клеточной гибели в злокачественно перерожденных клетках» может быть квалифицирована как самостоятельное,

завершённое исследование, результаты которого имеют научную и практическую значимость.

Диссертационное исследование отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тохтуева Мария Дмитриевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 «Медицинская химия».

Ведущий научный сотрудник - заведующий группой диагностики и профилактики герпесвирусных инфекций ФБУНФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук.
620027 г. Екатеринбург,
ул. Испанских рабочих 28-44
E-mail: mianiivi@yandex.ru

Мальчиков Игорь Александрович

Подпись Мальчикова И.А. заверяю:
начальник отдела кадров ФБУНФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора

Кудринских Мария Александровна

23.10.2026 г.