

Заключение диссертационного совета МГУ.02.01
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «21» февраля 2018 г. № 11

О присуждении Носовой Юлии Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и исследование противоопухолевой активности соединений платины и рутения с лигандами на основе лонидамина и бексаротена» на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.08 - химия элементоорганических соединений, принята к защите диссертационным советом МГУ.02.01, протокол №10 от 20 декабря 2017 года.

Соискатель Носова Юлия Николаевна 1991 года рождения, в 2013 году окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». В 2013-2017 гг. обучалась в очной аспирантуре Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.08 - химия элементоорганических соединений.

Соискатель является младшим научным сотрудником лаборатории биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена в лаборатории биоэлементоорганической химии на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научные руководители:

Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор, и.о. зав. кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Назаров Алексей Анатольевич, к.х.н., с.н.с. кафедры медицинской химии и

тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Грин Михаил Александрович, доктор химических наук, доцент (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет», профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Преображенского Н.А.).

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», профессор кафедры органической химии Химического факультета).

Логинов Дмитрий Александрович, доктор химических наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник отдела металлоорганических соединений, 102 Лаборатории пи-комплексов переходных металлов).

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области медицинской химии и синтеза элементоорганических соединений, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по теме диссертации соискателя. На диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов, все положительные.

Соискатель имеет 33 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 12 работ, из них 3 статьи, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям.

1. **Nosova Y. N.**, Zenin I. V., Maximova V. P., Zhidkova E. M., Kirsanov K. I., Lesovaya E. A., Lobas A. A., Gorshkov M. V., Kovaleva O. N., Milaeva E. R., Galanski M., Keppler B. K., Nazarov A. A. Influence of the number of axial bexarotene ligands on the cytotoxicity of Pt(IV) analogs of oxaliplatin // *Bioinorg. Chem. and Appl.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 1–6. Article ID 4736321
2. **Nosova Y. N.**, Foteeva L. S., Zenin I. V., Fetisov T. I., Kirsanov K. I., Yakubovskaya M. G., Antonenko T. A., Tafeenko V. A., Aslanov L. A., Lobas A. A., Gorshkov M. V., Galanski M., Keppler B., Timerbaev A. R., Milaeva E. R., Nazarov A. A. Enhancing the

cytotoxic activity of anticancer Pt(IV) complexes by introduction of lonidamine as an axial ligand // *Eur. J. Inorg. Chem.* — 2017. — No. 12. — P. 1785–1791.

3. **Nosova Y. N.**, Karlov D. S., Pisarev S. A., Shutkov I. A., Palyulin V. A., Mathurin B., Milaeva E. R., Dyson P. J., Nazarov A. A. New highly cytotoxic organic and organometallic bexarotene derivatives // *J. Organomet. Chem.* — 2017. — Vol. 839. — P. 91–97.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития медицинской и элементоорганической химии:

- Предложен новый подход к конструированию металлосодержащих противоопухолевых средств, заключающийся в комбинации в одной молекуле атомов Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) и фрагментов лекарственных препаратов — лонидамина и бексаротена и синтезированы серии экспериментальных образцов.
- Впервые исследовано внутриклеточное накопление комплекса Pt(IV) с лигандом на основе лонидамина, изучено его воздействие на клеточный цикл и механизм гибели раковой клетки. Впервые изучена *in vivo* острая токсичность комплекса Pt(IV) с лигандом на основе лонидамина и его биораспределение в организме лабораторных животных.
- Выявлено соединение-лидер в ряду комплексов Pt(IV) с фрагментом лонидамина, для которого характерны: высокое накопление в клетках рака молочной железы, превышающее таковое для цисплатина, более эффективный запуск раннего апоптоза и *in vivo* низкая общая токсичность.
- Обнаружена избирательная активность комплекса Ru(III) с лигандом на основе бексаротена на клеточной линии нейробластомы человека и возможность связывания комплекса с альбумином и трансферрином.
- Получена серия гетероядерных комплексов нового типа, которые содержат в одной молекуле атомы Pt(IV) и Ru(II), связанные линкерами на основе имидазола с различной длиной цепи.
- Впервые показана мультитаргетная активность гетероядерного соединения Pt(IV)-Ru(II), способного одновременно связываться в нуклеосомной частице как с геномной ДНК, так и с гистоновыми белками, что представляет перспективу для дальнейших расширенных испытаний.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование,

обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Разработаны подходы к синтезу лигандов на основе лонидамина и бексаротена. Изучены физико-химические свойства и биологическая активность.
- Разработаны методы получения и синтезированы серии комплексов Pt(IV) и Ru(III), а также металлоорганических соединений Ru(II), содержащих фрагменты лонидамина и бексаротена, и изучены их физико-химические характеристики и биологическая активность.
- Исследовано внутриклеточное накопление комплекса Pt(IV) с лигандом на основе лонидамина, изучено его воздействие на клеточный цикл и механизм гибели раковой клетки, *in vivo* острая токсичность и его биораспределение в организме лабораторных животных.
- Разработаны подходы к синтезу гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II), исследованы физико-химические свойства и биологическая активность. Изучена способность связываться с модельными белками и нуклеосомной частицей.
- В ходе экспериментального исследования биологической активности синтезированных комплексов Pt(IV), Ru(III) и Ru(II), найдены новые «соединения-лидеры» - кандидаты для расширенных доклинических испытаний.

На заседании «21» февраля 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Носовой Юлии Николаевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 8 докторов наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений и 5 докторов наук по специальности 02.00.16 – медицинская химия, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 специалистов в области медицинской химии), проголосовали: за 21, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета,

Академик РАН, д.х.н., профессор

 Белецкая И.П.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.х.н., профессор



 Магдесиева Т.В.

21.02.2018