

О Т З Ы В

официального оппонента о диссертации

Никитина Евгения Александровича

«Синтез и биологическая активность оловоорганических комплексов

с антиоксидантными фенольными лигандами»

на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и

02.00.12 - Бионеорганическая химия

Диссертационная работа Никитина Евгения Александровича «Синтез и биологическая активность оловоорганических комплексов с антиоксидантными фенольными лигандами» посвящена развитию важного междисциплинарного научного направления, базирующегося, в основном, на методологии медицинской химии, – созданию новых металлоорганических соединений, обладающих выраженной биологической активностью. Это направление является крайне **актуальным** и ориентировано на поиск перспективных низкомолекулярных соединений – малых молекул, которые могут обладать различными видами биологической активности, в том числе, и противоопухолевой, с целью получения лекарственных препаратов нового поколения.

Диссертация Никитина Е.А. представляет значительный интерес как с точки зрения фундаментальных исследований, позволяющих расширить возможности металлоорганического синтеза, так и с точки зрения практического применения соединений металлов в качестве кандидатов в лекарственные препараты.

Диссертационная работа Никитина Е.А. представляет собой комплексное исследование, включающее синтетическую часть – разработку методов получения и синтез новых лигандов - пиридин- и имидазолсодержащих 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов, получение комплексов оловоорганических соединений на их основе, установление их строения, а

также испытание их *in vitro* фармакологической (антиоксидантной, радиопротекторной и антипролиферативной) активности. В задачи работы входило также выявление закономерностей «структура – активность» в ряду новых соединений и установление веществ-лидеров, представляющих интерес для дальнейшего *in vitro* и *in vivo* исследования.

В качестве объектов исследования автором выбраны аналоги известных антиоксидантов – ионола, дибуфелона, мексидола и эмоксипина, которые использованы в дальнейшем в качестве органических лигандов для образования комплексов оловоорганических соединений. Выбор соединений олова также обоснован существованием на фармацевтическом рынке препарата растапорфин, который не только применяется, но и исследуется для использования при лечении рака молочной железы.

Автор ставит и успешно решает следующие синтетические задачи: предложены методы получения *пара*-замещённых 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов с фрагментами 2-, 3-, и 4-замещённого пиридина, а также их гидрофильные формы - гидрохлориды, выделено и охарактеризовано 14 новых замещённых 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов и 8 ранее не описанных комплексов с оловоорганическими соединениями, содержащих различные органические группы у атома олова, впервые предложен подход к применению низкомолекулярных водорастворимых фенолов с фрагментами пиридина в *пара*-положении в качестве радиопротекторов. Важной частью работы, выполненной автором самостоятельно или в сотрудничестве с профильными организациями и специалистами, является изучение антиоксидантных свойств новых соединений с применением комплекса методов, радиопротекторных свойств новых гидрофильных форм фенолов, их генотоксичности, проведение *in vitro* исследований противоопухолевого эффекта действия.

Диссертационная работа Никитина Е.А. состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов,

списка цитируемой литературы, включающий 225 наименований и списка сокращений.

Обзор литературы включает подробное описание пространственно-затруднённых фенолов, их применение в качестве антиоксидантов и радиопротекторов, фармакологическую активность производных пиридина и имидазола, их применение в качестве лигандов в комплексах с различными металлами, а также комплексов металлов с физиологически активными лигандами, и перспективы их возможного применения в качестве противоопухолевых препаратов. Обзор написан хорошим языком, легко читается.

В разделе «Экспериментальная часть» описаны общие методики получения соединений, синтезированных автором, методы исследования антиоксидантной, радиопротекторной активности, а также методы определения цитотоксичности, апоптоза, влияния на клеточный цикл.

Глава "Обсуждение результатов" состоит из трех больших разделов, в которых приводятся основные результаты синтетической части работы, а также изучение физико-химических и электрохимических характеристик новых соединений, широкий скрининг их физиологической активности. Полученные автором результаты и представляют **научную новизну работы**. Автором впервые показано, что гидрофильные формы пиридинсодержащих *пара*-замещённых 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов не обладают генотоксичностью, а проявляют антигенотоксичные свойства и эффективны в роли радиопротекторов в тестах с ионизирующим излучением.

Важно отметить, что в работе впервые изучена цитотоксичность оловоорганических комплексов с имидазолсодержащими 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами, которая, как показал автор, зависит от природы и числа органических групп при атоме олова и длины линкера между фенольным и гетероциклическим фрагментом, а комплекс трифенилолова проявляет активность на резистентных клеточных линиях и образцах опухолевых тканей, полученных от пациентов.

Следует особо отметить нетривиальный результат, полученный автором при изучении возможного механизма действия соединений олова и поиска мишени. Впервые показано, что оловоорганические комплексы с имидазолсодержащими 2,6-ди-*трет*-бутилфенолами не ингибируют полимеризацию тубулина, а имеют аномальное влияние на полимеризацию тубулина как митотические яды и ускоряют образование микротрубочек.

Достоверность экспериментальных данных, полученных при выполнении синтетической части работы, обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ИК-спектроскопия, элементный анализ, мёссбауэровская спектроскопия, масс-спектрометрия, циклическая вольтамперометрия, РСА).

Таким образом в результате комплексного исследования были получены новые органические лиганды и их комплексы с фармакологически значимыми оловоорганическими соединениями, которые обладают как антиоксидантной активностью, так и противоопухолевой активностью, что позволяет рассматривать их как агенты селективного действия. Найдено соединение-лидер, которое представляет интерес для дальнейшего изучения на стадиях ранних доклинических исследований.

Полученные результаты, несомненно, определяют **практическую значимость** работы Никитина Е.А.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми, экспериментальная часть значительна по объему, достоверность результатов не вызывает сомнения. Основные результаты диссертации опубликованы в 4 научных статьях, обсуждались на различных конференциях и форумах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве замечаний по диссертационной работе Е.А. Никитина следует отметить следующие:

1. В Главе 1 «Обзор литературы» на стр. 35-43 обсуждается структура и возможные механизмы действия соединений олова, но не приведен механизм действия ростапорфина, препарата, на который автор

ссылается во Введении. По-видимому, было бы целесообразно обсудить этот препарат более подробно, т.к. он относится к агентам для фотодинамической терапии.

2. В Главе 3.1 (стр. 45-58) обсуждаются методы синтеза новых соединений, приведены данные их идентификации и т.д. В этой части автору следовало продемонстрировать, по крайней мере, на ряде основных примеров устойчивость комплексов оловоорганических соединений к гидролизу при различных pH.
3. В Главе 3.7.3 на стр. 93 приведены данные МТТ теста для большой серии соединений, и выявлено соединение-лидер N13, значения IC50 для которого лежат в наномолярном диапазоне. Было бы желательно проведение эксперимента *in vivo* для этого перспективного соединения для оценки острой токсичности.
4. В работе встречается небольшое число опечаток и неверных выражений.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 02.016 – «Медицинская химия» (химические науки) и 02.00.12 – «Бионеорганическая химия» (химические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Никитин Евгений Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.12 – «Бионеорганическая химия»

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии Института тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова РТУ-МИРЭА, доктор химических наук

М.А. Грин

E-mail

Адрес: 119454 Москва, ЦФО, проспект Вернадского, д. 78.

E-mail

Специальность 1.4.9 (02.00.10) Биоорганическая химия

Подпись М.А. Грина заверяю.

Зам. первого проректора РТУ МИРЭА

Ефимова Ю.А.