

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, д.х.н. Логинова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Носовой Юлии Николаевны «Синтез и исследование противоопухолевой активности соединений платины и рутения с лигандами на основе лонидамина и бексаротена», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Разработка новых эффективных фармакологических препаратов для лечения онкологических заболеваний является одной из приоритетных задач современной химии и медицины. В частности, используемые в настоящее время в медицинской практике лекарственные средства либо малоэффективны, либо обладают значительными негативными побочными эффектами, что определяет необходимость дальнейшего поиска более эффективных систем. Диссертационная работа Носовой Юлии Николаевны выполнена на стыке медицинской и элементоорганической химии, и посвящена разработке методов синтеза и исследованию биологической активности металлоорганических соединений платины и рутения, содержащих в координационной сфере такие органические противоопухолевые агенты как лонидамин и бексаротен. Полученные комплексы представляют интерес в качестве потенциальных противораковых препаратов, что и обуславливает высокую практическую значимость работы.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части.

Литературный обзор удачно предваряет полученные автором результаты и хорошо отражает картину современного состояния в данной области. В частности, он охватывает как общие представления о механизмах противоопухолевого действия комплексов платины и рутения, так и методы их синтеза и модификации. Особое внимание уделено анализу взаимосвязи структура комплекса – биологическая активность. Помимо металлоорганических соединений, в работе обобщены литературные данные о противоопухолевой активности и побочных эффектах органических препаратов (лонидамин и бексаротен). Литературный обзор написан хорошим языком и значительно облегчает понимание полученных в работе результатов.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты изложены автором в двух основных частях:

- *Синтез и физико-химические свойства потенциальных противоопухолевых препаратов – комплексов платины и рутения с лигандами на основе лонидамина и бексаротена*

В данной части работы автор удачно использовал методы органической и металлоорганической химии для введения фармакологически активных органических соединений в координационную сферу металлов. В частности, для синтеза комплексов Pt(IV) с лонидамином и бексаротеном были использованы реакции прямого ацилирования гидроксо-комплексов соответствующими хлорангидридами. Для получения производных с разнесенными в пространстве фармакофорными центрами были синтезированы аддукты лонидамина и бексаротена в этилендиаминам, которые далее использовались для сочетания с комплексами платины путем образования амидной связи. В основу синтеза комплексов Ru(II) была положена хорошо известная реакция расщепления димерной структуры комплекса $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$ под действием 2-электронных доноров. Для этой цели автором предварительно были получены амины на основе лонидамина и бексаротена содержащие имидазольный фрагмент. Используя этот подход, была синтезирована серия комплексов рутения, в которых атом металла разделен с органическим фармакофором различным числом метиленовых групп (от 2 до 12). Аналогичным образом были синтезированы комплексы Ru(III) стартуя от диметилсульфоксидного производного $[\text{Ru}(\text{dmsO})_2\text{Cl}_4]^-$. Ожидается, комплексы с наибольшей длиной линкера оказались наиболее липофильными, что делает их более перспективными для последующего медицинского использования. В завершении этой части работы автору удалось применить разработанные на предыдущих этапах методы для синтеза рутений-платиновых биядерных комплексов, содержащих в своем составе два металлоорганических центра с различным типом биологического действия.

- Исследование биологической активности полученных соединений

Для определения цитотоксичности Юлией Николаевной были использованы 3-4 различных раковых клеточных линий для каждого типа комплексов. В качестве реперных точек были использованы такие традиционные противораковые препараты, как цисплатин, оксалиплатин, RAPTА-С, а также органические агенты лонидамин и бексаротен, что позволило подчеркнуть преимущества новых соединений. Кроме того, в случае комплексов платины, наряду с раковыми клеточными линиями цитотоксичность также проверялась на клетках нормального эпителия человека HaCat. Для наиболее активных комплексов автором был проведен ряд дополнительных исследований, например, определение токсичности *in vivo*, распределение по органам, связывание с транспортными белками и др. Безусловным украшением работы являются рентгеноструктурные изображения взаимодействия гетероядерных комплексов с нуклеосомной частицей, где атом рутения контактирует с белковой частью, а атом платины располагается вблизи ДНК.

В заключении автором делается выбор соединений-лидеров для дальнейших доклинических испытаний.

Экспериментальная часть диссертации наглядно демонстрирует огромный объем выполненной автором работы. В общей сложности Юлией Николаевной получено более 50 новых соединений, строение каждого из которых было установлено комплексом физико-химических методов, в том числе такими экзотическими как ЯМР ^{15}N и ^{195}Pt . Для всех новых соединений было проведено полное соотнесение сигналов с использованием корреляционной спектроскопии ЯМР $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC и $^1\text{H},^{15}\text{N}$ COSY. Структура одного комплекса установлена методом PCA.

Таким образом, работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне с привлечением современных физико-химических методов исследования, что гарантирует надежность полученных результатов. Диссертация и автореферат хорошо оформлены и отличаются ясностью и логичностью изложения материала. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 12 печатных работах, в том числе в 3 статьях, рецензируемых в Scopus и Web of Science и входящих в перечень ВАК РФ.

Защита диссертации по двум специальностям (02.00.16 и 02.00.08) полностью обоснована, т.к. она вносит заметный вклад как в химию координационных комплексов платины и рутения, так и в разработку новых препаратов для противоопухолевой терапии.

Диссертационная работа Носовой Ю.Н. является законченным исследованием и существенных недостатков не содержит. Однако в ней можно выделить некоторые недочеты:

1. Поскольку в работе позиционируется синергизм биологического действия различных фармакофорных групп, входящих в состав одного соединения, остается непонятным, почему в исследованиях биологической активности проводится сравнение с известными в медицинской практике препаратами по отдельности. Например, активность комплексов платины с лонидамином и бексаротеном сравнивается лишь с индивидуальными цисплатином и соответствующими органическими препаратами. При этом на страницах этой же диссертации говорится о том, что как лонидамин, так и бексаротен используются, как правило, в комплексной терапии с другими препаратами. В связи с этим, более целесообразным видится сравнение с соответствующими механическими смесями составных частей, что позволило бы однозначно подтвердить необходимость их введения в состав одной молекулы. Также вызывает недоумение сравнение цитотоксичности гетероядерных рутений-платиновых комплексов **70–72** лишь с препаратом рутения RAPTA-C и неупоминание в этом случае данных для цисплатина, хотя по представленным

в предыдущих разделах работы данным для линии A549 видно, что последний значительно более активен гетероядерных производных.

2. В работе слабо используется метод РСА для установления структуры синтезированных соединений (приведены данные лишь для одного комплекса). В частности, после прочтения диссертации складывается впечатление необходимости проведения таких исследований для биядерных гетерометаллических комплексов. Для получения подходящих монокристаллов автору следовало бы попробовать осуществить замену хлорид-аниона, придающего комплексам повышенную гигроскопичность, на такие объемные анионы как PF_6^- , BPh_4^- или $[\text{bis}(\text{dicarbollide})\text{Co}]^-$. Эти данные позволили бы соотнести расстояния между металлическими центрами в исходных комплексах с таковыми после взаимодействия с нуклеосомной частицей.

3. Из проведенной работы автор делает семь выводов. Однако, на мой взгляд, пункты 4 и 5 этого раздела выводами не являются. Тот факт, что было проведено изучение физико-химических характеристик и противоопухолевой активности синтезированных соединений, представляется лишь перечислением фактически выполненных работ. Вывод же должен содержать информацию о том, что в результате этих исследований было установлено или показано, с оценкой преимуществ или недостатков исследованных соединений или разработанных подходов.

4. В диссертации присутствует ряд опечаток, неточностей и неудачных фраз. Например, на странице 86 в подписи к рисунку 18 указано, что спектры ЯМР записаны в хлороформе CDCl_3 , в то время как в самих спектрах присутствуют сигналы от метанола CD_3OD . При обсуждении структурных данных для комплекса **9** на странице 57 автор пишет: “Углы связей при Pt(IV) составляют 83.29(16), 98.35(15), 171.75(14) и 177.96(17)”. Учитывая, что атом платины в данном случае имеет октаэдрическое окружение, остается совершенно непонятным о каких конкретно углах идет речь. В качестве примера неудачной фразы можно привести следующее выражение на странице 71: “В длинноволновой области спектра ЯМР ^1H 1.9÷1.0 м.д. регистрируются мультиплеты CH_2 групп линкеров...”. Хотя формально автор здесь не делает ошибки и совершенно верно определяет длинноволновую область, более привычным для спектроскопии ЯМР является использование терминов “сильное и слабое поле”.

Следует все же подчеркнуть, что отмеченные недостатки не затрагивают существо работы и несколько не умаляют общего благоприятного впечатления.

Таким образом представленная диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденного

Ректором Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова 27 октября 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Носова Юлия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

доктор химических наук

по специальности 02.00.08 –

химия элементоорганических соединений



Логинов Дмитрий Александрович

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Должность:

Ведущий научный сотрудник отдела металлоорганических соединений, 102 лаборатории пи-комплексов переходных металлов

Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28

Телефон: +7(499)1359308

Адрес электронной почты: dloginov@ineos.ac.ru

Подпись заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

кандидат химических наук



Гулакова Е.Н.

5 февраля 2018 г.