

## Отзыв

официального оппонента профессора кафедры органической химии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.  
Ломоносова" д.х.н. Белоглазкиной Елены Кимовны на диссертационную работу  
Носовой Юлии Николаевны «Синтез и исследование противоопухолевой  
активности соединений платины и рутения с лигандами на основе лонидамина и  
бексаротена», представленную на соискание учёной степени кандидата химических  
наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия, 02.00.08 – химия  
элементоорганических соединений.

**Актуальность работы.** Поиск новых противораковых препаратов является  
важнейшей областью современной медицинской химии. Разработка синтетических  
подходов к новым противораковым препаратам, сочетающих в своей структуре  
двух физиологически активных функциональных фрагментов способных  
воздействовать на разные мишени в опухолевой клетке, является развивающейся  
областью современной медицинской и элементоорганической химии. Для  
выявления закономерностей изменения свойств таких соединений как правило,  
требуется проведение комплексного исследования, включающего разработку  
методов получения и синтеза серии целевых соединений, и их последующее  
медико-биологическое исследование, что позволяет установить соотношения  
«структура – активность». Диссертационное исследование Ю.Н. Носовой  
выполнено по двум смежным специальностям и направлено на разработку новых  
соединений Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) с фрагментами 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-  
индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8- пентаметил-5,6,7,8-  
тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты, а также исследование их физико-  
химических свойств и противоопухолевой активности с целью отбора соединений-  
лидеров. Исследование выполнено в рамках так называемого мультитаргетного  
подхода, предусматривающего объединение в составе целевой молекулы  
потенциального лекарства и физиологически активных функциональных  
фрагментов, которые будут воздействовать в опухолевой клетке одновременно на  
различные мишени. Учитывая высокую перспективность такого сочетания при

лечении опухолевых заболеваний, можно считать, что исследования в этой области являются весьма **актуальными**.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 171 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 176 наименования.

В *обзоре литературы* представлены сведения о соединениях платины и рутения в терапии онкологических заболеваний, а также о воздействии на ретиноидные RXR рецепторы и гликолиз как перспективные мишени для поиска новых противоопухолевых соединений. В обзоре подробно представлены сведения о соединениях Pt(II) и Pt(IV) в качестве противоопухолевых агентов, о методах функционализации соединений платины, соединениях двойного действия, а также о перспективах использования в качестве противораковых препаратов менее токсичных по сравнению с платиновыми аналогами соединений рутения и методах их химической модификации. Представлены как химические подходы к функционализации органических фрагментов металлоорганических и металлокомплексных соединений, так и механизмы их противоопухолевого действия и данные клинических и доклинических исследований описываемых соединений. Обзор написан достаточно подробно, легко читается и логически связан с результатами собственных исследований автора.

На основании рассмотренного обзора сформулирована следующая **цель** исследования: разработка методов получения соединений Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) с фрагментами 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8- пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты, а также исследование их физико-химических свойств и противоопухолевой активности с целью отбора соединений-лидеров.

Для достижения поставленной цели автором выполнялись следующие **основные задачи**:

- Разработка синтетических подходов к получению комплексов Pt(IV), Ru(III) и металлоорганических соединений Ru(II) с лигандами на основе *лонидамина* и *бексаротена*;
- Разработка синтетических подходов для получения нового типа

гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II);

- Исследование *in vitro* и *in vivo* биологической активности новых соединений Pt(IV), Ru(III), Ru(II) и Pt(IV)-Ru(II);
- Исследование зависимости «структура-активность» новых соединений Pt(IV), Ru(III), Ru(II) и Pt(IV)-Ru(II) и выбор соединений-лидеров для дальнейших расширенных испытаний.

Наиболее яркие **научно-практические достижения** представленной работы следующие:

- Предложен новый общий подход для создания металлосодержащих противоопухолевых средств - комбинирование в одной молекуле фрагментов, содержащих металл (Pt(IV), Ru(III) и Ru(II)) и фрагменты лекарственных препаратов – в данной работе известных соединений лонидамин и бексаротен.
- Разработка общих методов получения комплексов Pt(IV) и Ru(III), а также металлоорганических соединений Ru(II), содержащих фрагменты лонидамина и бексаротена модификации соответствующих лигандов.
- Осуществлённый впервые автором синтез гетероядерных комплексов нового структурного типа, одновременно содержащих в молекуле атомы Pt(IV) и Ru(II).
- Исследование противоопухолевой активности полученных комплексов Pt(IV) с фрагментами лонидамина и бексаротена. Исследование цитотоксичности, механизма действия, внутриклеточного накопления и биораспределения ряда полученных соединений как *in vitro*, так и *in vivo*.
- Установление зависимости «структура-цитотоксичность» для гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II). Выявление среди полученных соединений с противоопухолевым действием соединений-лидеров, перспективных для дальнейшего подробного исследования.

На основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что описанные методики получения целевых полифункциональных соединений являются общими, а выявленные соединения-лидеры перспективны для

дальнейших расширенных испытаний.

В *экспериментальной части* приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура и состав всех вновь полученных соединений подтверждены с использованием спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного исследования, данные физико-химических исследований подробно представлены при обсуждении результатов, и структура всех полученных соединений может считаться надежно доказанной.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 12 работах, в том числе в 3 статьях, входящих в список ВАК РФ, и 9 тезисах докладов на международных и российских научных конференциях.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных печатных работах. Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1) На с. 59 сообщается о неустойчивости амина **12**, однако, не обсуждается, чем вызвана подобная неустойчивость и фиксировалось ли каким-то образом образование данного соединения. Если строение амина **12** не подтверждалось физико-химическими методами, следовало бы в схеме 3 изображать это соединение в квадратных скобках.

2) На с. 88 и далее для полученных соединений Pt(IV), помимо опухолевых клеток, показана высокая цитотоксичность и на условно нормальных клетках HaCaT. В ряде случаев цитотоксичность на этой клеточной линии выше, чем на опухолевых клетках. Желательно было бы обсудить этот факт при описании соответствующих данных.

3) Для исследованных рутениевых производных и биметаллических комплексов рутения-платины в ряде случаев не приводятся данные исследования

цитотоксичности на нераковых клетках (хотя имеются данные исследования общей токсичности *in vivo*).

4) Выводы 4 и 5 являются, по сути, констатацией фактов. Оптимальное было бы кратко сформулировать выявленные при исследовании указанных в этих выводах свойств закономерности.

5) В тексте иногда встречаются неудачные выражения, например, «для разнесения в пространстве» (с. 58), «сукцииноновый ангидрид» вместо «янтарный ангидрид» (с. 59), и др.

6) В схемах проведенных реакций желательно было бы указать выходы целевых соединений, что сделало бы представление материала более наглядным.

Указанные недочеты ни в коей мере не умаляют ценности полученных результатов. В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему разработки новых потенциальных противоопухолевых препаратов и их физико-химического и биологического исследования.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск), ИФАВ РАН (г. Черноголовка), РОНЦ имени Н.Н. Блохина (г. Москва).

Диссертационная работа Носовой Ю.Н. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа и биологических исследований. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости 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, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

**Официальный оппонент:**

доктор химических наук

по специальностям

02.00.03 – органическая химия

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Белоглазкина Елена Кимовна

**Наименование организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова)

**Должность:**

Профессор кафедры органической химии Химического факультета

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7(495)9391139

Адрес электронной почты: [bel@org.chem.msu.ru](mailto:bel@org.chem.msu.ru)

Подпись заверяю,

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

академик РАН, профессор



Лунин В.В.

31 января 2018 г.