

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора, заведующего кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Преображенского Н.А., Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский технологический университет» д.х.н. Грина Михаила 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

Исследования в области поиска новых высокоэффективных препаратов для лечения онкологических заболеваний является одной из приоритетных задач современной медицинской химии. Главной проблемой при создании новых терапевтических и диагностических агентов в онкологии является направленная доставка их в зону интереса.

В связи с этим в настоящее время активно разрабатываются таргетные препараты, имеющие в своем составе векторные молекулы, ответственные за «узнавание» опухолевых клеток, интернализацию в них препарата и внутриклеточное накопление. В качестве векторов используются биологически активные молекулы различной химической природы, включая углеводы, пептиды, белки. Повышение селективности доставки химиопрепаратов способствует снижению их терапевтической дозы и, как следствие, общей токсичности на организм. Многочисленные химио-, радиофармпрепараты, используемые в клинической онкологии, содержат остатки фолиевой кислоты, глюкозы, RGD-пептиды, пептидный вектор на PSMA-рецепторы для лечения опухолей различного генеза. Другим инновационным подходом в онкологии является разработка препаратов двойного действия, когда в одной конструкции соединены молекулы, имеющие разные мишени в опухолевой клетке или сочетающие терапевтическое действие и диагностический потенциал (тераностики).

Особенно остро проблема снижения системной токсичности на организм стоит для препаратов платины, которые обладая феноменальной эффективностью действия, являются нефротоксичными, ототоксичными, повреждают нервную систему, зрение и т.д.

Модификации структуры комплексов платины (II) привели к созданию двух новых препаратов: карбоплатин и оксалиплатин, выгодно отличающихся от цисплатина более низкой токсичностью. Другим подходом при создании инновационных противоопухолевых препаратов является замена платины на другие металлы, лишенные вышеуказанных побочных эффектов.

Диссертационное исследование Ю.Н. Носовой выполнено по двум смежным специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений. Диссертация посвящена разработке методов синтеза и исследованию биологической активности соединений платины и рутения, содержащих в составе фрагменты противоопухолевых агентов – лонидамин и бексаротен, что и обуславливает высокую практическую значимость работы.

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

Хотелось бы отметить качественно написанный литературный обзор, большой по объему (50 стр.) и широкий по охвату материала, касающегося химической модификации и биологических испытаний соединений платины и рутения. Важно, что в обзоре отмечены недостатки препаратов, которые применяются в настоящее время в клинической онкологии, и рассмотрены пути их преодоления.

В настоящей работе диссертантом, исходя из известных комплексов Pt (IV), Ru (II) и Ru (III), были получены комплексы с лонидамином и бексаротеном в качестве препаратов двойного действия, поскольку органический лиганд и металлоорганическая платформа могут проявлять синергизм действия.

Достаточно традиционными способами органической химии в комплексы Pt (IV) были введены спейсеры, а затем с помощью амидной связи присоединены молекулы лонидамина и бексаротена. При этом длина спейсера варьировалась, включая для соединений **21**, **22** прямое ацилирование, а для соединений **25**, **27** – введение остатков янтарной кислоты и диаминоэтана. В случае комплексов рутения сначала был получен ряд имидазолилалкиламинов, которые были ацилированы хлорангидридом лонидамина, а затем введен металлоорганический кластер. В качестве другой органической молекулы для введения в структуры металлоорганических соединений Ru (II) был выбран агонист ретиноидного рецептора X – бексаротен.

Хотелось бы отметить очень тщательное отнесение сигналов в спектрах ЯМР полученных соединений, при этом диссертант проводит сравнение и выявляет изменения в хим. сдвигах, вызванные присоединением того или иного фрагмента молекулы.

Для полученных комплексов Pt и Ru с лонидамином и бексаротеном исследованы физико-химические, электрохимические свойства, определена липофильность.

Завершающий этап синтетической части работы включает синтез гетероядерных комплексов Ru-Pt. Диссертационная работа Носовой Ю.Н. построена очень логично и после химического синтеза и изучения физико-химических свойств полученных соединений следует глава «Исследование биологической активности соединений Pt и Ru». Очень интересны данные таблицы 12 (стр. 88) по цитотоксичности комплексов Pt (II) и Pt (IV) с лонидамином и бексаротеном. Соединения **8**, **22**, **26** буквально «выстрелили» чрезвычайно высокой цитотоксичностью (наномолярные значения IC₅₀). Неожиданным оказалось, что наибольшей активностью обладают соединения, у которых отсутствует спейсер между металлокомплексом и молекулами лонидамина и бексаротена.

А вот в случае комплексов рутения цитотоксичность оказалась ниже чем для комплексов платины (табл. 16, 17).

Таким образом, суммируя новизну и значимость полученных в работе результатов можно выделить следующее:

- в диссертационной работе 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 получены экспериментальные образцы;
- впервые проведено исследование противоопухолевой активности полученных комплексов Pt(IV) с фрагментами лонидамина и бексаротена. Исследованы цитотоксичность, механизм действия, внутриклеточное накопление и биораспределение ряда полученных соединений как *in vitro*, так и *in vivo*; определение токсичности *in vivo*, распределение по органам, связывание с транспортными белками и др.
- для наиболее активных соединений был проведен ряд дополнительных исследований (определение токсичности *in vivo*, распределение по органам, связывание с транспортными белками, липофильность, стабильность);
- в работе автором впервые осуществлён синтез гетероядерных комплексов нового структурного типа, одновременно содержащих в молекуле атомы Pt(IV) и Ru(II) и

фрагмент имидазола. Установлена зависимость «структура-цитотоксичность» для гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II). Для гетероядерных комплексов впервые показано связывание с модельными соединениями, а также для одного из комплексов показано специфическое связывание с нуклеосомной частицей. В результате исследования выявлены соединения-лидеры.

По ходу изучения диссертационной работы возникли некоторые замечания и вопросы:

- в тексте диссертации много опечаток и ошибок, например, эффект торможения развития кровяных сосудов назван ангиогенным (стр. 32), некоторые слова вообще не читаются «облпдпет» (стр. 43), на стр. 20 путаница: речь идет об эстрогенсвязанных комплексах Pt (IV), а описано получение комплекса с фолиевой кислотой (описание синтеза повторено на одной странице дважды);

- возникает вопрос: почему для доказательства образования сложноэфирной, амидной связей использованы самые современные методы корреляционной ЯМР-спектроскопии, но при этом данные ИК-спектров, где совершенно очевидно появление полос амид-I, амид-II, изменение полосы карбонильной группы в составе карбоксильной или сложноэфирной групп, не приводится?

- чем продиктован выбор длин спейсеров в комплексах Pt и Ru? Например, ацилирование сукцинильным ангидридом+этилендиамин. Вышеназванная длина спейсера выдержана и для лонидамина и для бексаротена?

- чем обусловлена необходимость измерения $\log P$ разными методами: методом встряхивания и методом мицеллярной электрокинетической хроматографии для комплексов платины, а для комплексов рутения – методом обращенно-фазной ВЭЖХ? При этом на стр. 68 и 83 повторяется методика определения липофильности методом встряхивания;

- почему в исследованиях *in vivo* введение исследуемых веществ реализуется внутрибрюшинно, а не внутривенно (хвостовая вена). Известно, что результаты по биораспределению и накоплению препаратов в опухоли зависят от способа введения, причем в/в введение животному более адекватно введению препарата в клинику;

- в исследованиях *in vivo* представлены результаты распределения Pt по органам мыши, но нет данных по накоплению препарата в опухоли, что свидетельствовало бы о его селективности действия.

Высказанные замечания никак не влияют на общую высокую оценку выполненной диссертационной работы и носят рекомендательный характер.

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

02.00.10 - биоорганическая химия

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет»

Должность:

профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Преображенского Н.А.

Адрес: 119571, Москва, проспект Вернадского, д. 86

Телефон: 89163047105

Адрес электронной почты: michael_grin@mail.ru

Подпись заверяю

Первый проректор ФГБОУ ВО «Московский технологический университет»



Н.И. Прокопов

5 февраля 2018 г.