

ОТЗЫВ

научного руководителя о диссертанте Давлетшине Эльдаре Валерьевиче, представившем диссертационную работу «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертация «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» выполнялась Давлетшиным Э.В. в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН), в лаборатории органического синтеза.

В период подготовки диссертации Давлетшин Э.В. являлся аспирантом ИНК УФИЦ РАН по очной форме обучения в аспирантуре в период с 01.10.2019 г. – 29.09.2023 г. Научно-квалификационная работа (диссертация) была выполнена Давлетшиным Э.В. в срок и рекомендована научным семинаром ИНК УФИЦ РАН к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук. В настоящее время Давлетшин Э.В. работает младшим научным сотрудником в лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии при ИНК УФИЦ РАН.

Диссертационная работа Давлетшина Эльдара Валерьевича посвящена важной и актуальной теме: дизайну и синтезу биологически активных полусинтетических производных природных тритерпеновых кислот в качестве новых таргетных митохондриально-направленных противоопухолевых лекарственных агентов. В настоящее время природные тритерпеновые кислоты приобретают все большую популярность у исследователей в области органической и медицинской химии из-за их разнообразного биологического действия, легкой доступности из растительных ресурсов и низкой токсичности по отношению к животным. С целью повышения биологического потенциала и оптимизации фармакологического профиля этих вторичных метаболитов проводятся многочисленные трансформации их тритерпеновой структуры, направленные на модификацию скелета или дериватизацию периферийных групп. Так что цель и задачи, решаемые в данной научной работе являются, безусловно актуальными и с успехом реализованы Давлетшиным Э.В. К основным результатам, обеспечивающим научную новизну исследования, можно отнести следующие разработки:

Разработаны рациональные методы синтеза и реализован синтез серии ранее неизвестных конъюгатов природных тритерпеновых кислот (бетулиновая, урсоловая, олеаноловая, маслиновая и коросолевая кислоты) с митохондриально-тропным катионным флуоресцентным соединением *F16* (4-(1H-индол-3-ил-винил)пиридиния), отвечающим за транспорт молекулы лекарства через мембраны митохондрий и одновременно выполняющим роль флуоресцентного зонда. Исследован цитотоксический потенциал синтезированных соединений в отношении линий опухолевых клеток человека различного происхождения (опухолевые линии лейкозных клеток, карциномы и нормальные клетки фибробласты). В результате показано, что все синтезированные соединения проявляют высокий противоопухолевый эффект в субмикромольных концентрациях и превосходят свои прототипы, природные тритерпеновые кислоты, в 100-300 раз. Разработан новый метод синтеза BODIPY-меченных проб производных бетулиновой кислоты, несущих в C-28

боковой цепи концевые митохондриально-направленные трифенилфосфониевые группы. В качестве ключевой стадии синтеза использована реакция кросс-сочетания между C-2-пропинильным производным бетулиновой кислоты и галоидными производными флуоресцентного красителя, содержащего йодную функцию при C-2 или C-8 позициях BODIPY-платформы. Разработанная процедура ковалентного связывания флуорофора BODIPY с бетулиновой кислотой, позволяющая сохранить в тритерпеновом ядре нативные 3-ОН и 28-COOH функции, может найти применение в синтезе других флуоресцентных BODIPY-меченных тритерпеновых кислот. Проведение прямой визуализации внутриклеточного распределения полученных гибридных соединений “тритерпеноид – F16” в эндотелиальных клетках мышцы методом конфокальной флуоресцентной спектроскопии показало, что F16-конъюгаты тритерпеновых кислот поглощаются клетками и основным местом их накопления являются митохондрии.

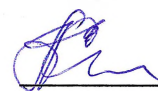
Таким образом, Давлетшиным Э.В. впервые изучено влияние введения катионного фрагмента F16 в структуру пентациклических тритерпеновых кислот на проявляемые ими цитотоксические эффекты и показаны перспективы применения полученных гибридных соединений в качестве потенциальных митохондриально-направленных противоопухолевых лекарственных средств.

За время работы над диссертацией Давлетшин Э.В. принимал активное участие в постановке задачи исследования, в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа, интерпретация полученных результатов, подготовка материалов к публикации в научных журналах, апробация полученных результатов на конференциях.

По материалам диссертационной работы Давлетшиным Э.В. опубликовано 18 научных трудов, из них 9 статей в журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science, а также тезисы 9 докладов на российских и международных конференциях. Получен 1 патент РФ. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-00155) и Стипендии Главы Республики Башкортостан в 2022-2023 учебном году. Давлетшин Э.В. является вполне сформировавшимся молодым ученым, хорошо владеющим техникой эксперимента и физико-химическими методами исследования. Считаю, что он несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза
ИНК УФИЦ РАН

 /Спивак А.Ю.
(подпись) (Фамилия И.О.)

Подпись А.Ю. Спивак заверяю.

Ученый секретарь ИНК УФИЦ РАН, к.х.н.

2023 г.

