

Председателю диссертационного совета

24.1.218.02 при УФИЦ РАН

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02  
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук**

от «22» марта 2024 года по ознакомлению с диссертационной работой  
Давлетшина Эльдара Валерьевича, представленной на соискание  
ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.3. Органическая химия

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Давлетшина Эльдара Валерьевича на тему «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, пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

В представленной диссертационной работе в качестве перспективной молекулярной платформы для разработки новых противоопухолевых агентов митоканов исследуются доступные природные пентациклические тритерпеновые кислоты лупанового, урсанового и олеанового типов. Наибольший интерес к этим соединениям

вызван их цитотоксическими свойствами, показанными *in vitro* и *in vivo* для различных типов опухолевых клеток. Однако ограниченное проникновение тритерпеновых кислот через клеточные мембраны, связанное с высокой гидрофобностью, не позволяет им достичь мишени и проявить необходимый терапевтический эффект на животных моделях. Для решения этой проблемы в последние несколько десятилетий проводятся многочисленные исследования по химической модификации тритерпеноидов, которые, к сожалению, не всегда могут привести к ожидаемому эффекту. Например, исчезает противоопухолевая активность, характерная для этих вторичных растительных метаболитов, или резко увеличивается их токсичность для нормальных клеток. В связи с этим разработана новых эффективных подходов и синтетических методов для получения полусинтетических производных природных тритерпеновых кислот, проявляющих высокую избирательность по отношению к биомишеням и обладающих приемлемой биодоступностью и способностью прохождения через клеточные мембраны, является актуальной задачей.

## **2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад Давлетшина Э. В. состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении научных экспериментов, интерпретации полученных результатов; подготовке материалов к публикации в научных журналах; представлении результатов работы на конференциях; написании диссертации.

## **3. Достоверность результатов проведенных исследований**

Высокая степень достоверности представленных результатов достигнута в результате применения современных методов идентификации впервые синтезированных соединений с помощью одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), двумерной гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектропии MALDI TOF/TOF, ИК-спектроскопии, а также публикацией результатов в 9 научных статьях.

## **4. Научная новизна и практическая значимость**

Разработаны эффективные методы синтеза и синтезированы ранее неизвестные конъюгаты природных тритерпеновых кислот, содержащие в своем составе фрагмент липофильного катионного соединения F16, использованного в качестве митохондриально-тропного транспортного средства, усиливающего трансмембранный перенос тритерпеноидов, а также перспективного для использования в качестве флуоресцентного зонда.

Впервые изучено влияние введения катионного фрагмента F16 в структуру пентациклических тритерпеновых кислот на проявляемые ими цитотоксические эффекты с целью установления перспектив применения полученных гибридных соединений в качестве потенциальных митохондриально-направленных противоопухолевых лекарственных средств.

Систематически исследовано влияние структуры тритерпенового ядра и типа линкера на цитотоксический потенциал F16-гибридных молекул тритерпеноидов в отношении опухолевых линий лейкозных клеток и карцином. В результате выявлены соединения лидеры, многократно превысившие цитотоксическую активность исходных тритерпеновых кислот и показавшие, наряду с высоким противоопухолевым эффектом, приемлемое терапевтическое окно между опухолевыми лейкозными клетками и здоровыми клетками фибробластами человека.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности развиваемого подхода и возможности использования F16-производных тритерпеновых кислот в качестве новых митохондриально-направленных противоопухолевых агентов.

## **5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные научные результаты диссертации изложены в 9 статьях в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, тезисы 9 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

### **Наиболее значимыми являются следующие работы (не более 5):**

1. Spivak, A.Yu. Pentacyclic triterpene acid conjugated with mitochondria-targeting cation F16: Synthesis and evaluation of cytotoxic activities / A.Yu. Spivak, D.A. Nedopekina, R.R. Gubaidullin, E.V. Davletshin, A.A. Tukhbatullin, V.A. D'yakonov, M.M. Yunusbaeva, L.U. Dzhemileva, U.M. Dzhemilev // Medicinal Chemistry Research. – 2021. – V. 30. – P. 940-951.

2. Dubinin, M.V. Mitochondria-targeted prooxidant effects of betulinic acid conjugated with delocalized lipophilic cation F16 / M.V. Dubinin, A.A. Semenova, A.I. Ilzorkina, N.V. Penkov, D.A. Nedopekina, V.A. Sharapov, E.I. Khoroshavina, E.V. Davletshin, N.V. Belosludtseva, A.Yu. Spivak, K.N. Belosludtsev // Free Radical Biology and Medicine. – 2021. – V. 168 – P. 55–69.

3. Spivak, A.Yu. Synthesis of BODIPY-labeled fluorescent betulinic acid derivatives with a terminal triphenylphosphonium group on side-chain C-28 / A.Yu. Spivak, E.V. Davletshin, R.R. Gubaidullin, A.A. Tukhbatullin, D.A. Nedopekina // Chem. Nat. Compd. – 2022. – V. 58. – № 6. – P. 1062–1068.

4. Belosludtsev, K.N. Comparative Study of Cytotoxic and Membranotropic Properties of Betulinic Acid-F16 Conjugate on Breast Adenocarcinoma Cells (MCF-7) and Primary Human Fibroblasts / K.N. Belosludtsev, A.I. Ilzorkina, N.V. Belosludtseva, V.A. Sharapov, N.V. Penkov, D.A. Serov, M.N. Karagyaur, D.A. Nedopekina, E.V. Davletshin, M.E. Solovieva, A.Yu. Spivak, U.S. Kuzmina, Yu.V. Vakhitova, V.S. Akatov and M.V. Dubinin // Biomedicines. – 2022. – V. 10. – P. 2903.

5. Spivak, A.Yu. Synthesis and cytotoxic activity of the conjugate of an oxygenated betulinic acid analog with the delocalized lipophilic cationic compound F16 / A.Yu. Spivak, E.V. Davletshin, D.A. Nedopekina, R.R. Khalitova, Yu.P. Belsky, O.Yu. Shuvalov // Chem. Nat. Compd. – 2023. – V.59. – №5. – P. 865-871.

#### **6. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»;

#### **7. Ценность научных работ соискателя**

Полученные в диссертационной работе результаты соответствуют современным тенденциям развития органической и медицинской химии, связанным с поиском инновационных таргетных противоопухолевых лекарственных средств. Для решения, сформулированных в работе задач в качестве стартовых соединений удачно используются доступные из растительного природного сырья пентациклические тритерпеновые кислоты, для которых характерны большое структурное разнообразие, хорошие возможности функционализации и широкий спектр полезных биологических свойств. Автором проделано большое исследование по разработке рациональных подходов и методов синтеза ранее неизвестных производных природных тритерпеновых кислот, содержащих в своем составе фрагмент митохондриально-тропного липофильного катионного соединения F16, связанного различными линкерами с тритерпеновым каркасом углерод-углеродной или сложноэфирной связями. Разработанные им методы

синтеза могут найти применение при получении аналогичных катионных гибридных производных моно-, дитерпеноидов и стероидов.

Важным обстоятельством, которое, несомненно, способствовало успешному решению сформулированным в работе задачам, стал комплексный подход. Представленная диссертационная работа выполнена при тесном сотрудничестве с высококвалифицированными специалистами в области клеточной биологии и онкологии.

## **8. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов**

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 84,07%, что включает самоцитирование (0,95%) (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Давлетшина Эльдара Валерьевича на тему «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленный в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации ([www.ufaras.ru](http://www.ufaras.ru)). Диссертация Давлетшина Эльдара Валерьевича на тему «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:**

**Миронова Владимира Федоровича** – доктора химических наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего лабораторией фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН); 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8; тел.: +7 (843) 273-93-65; сайт: <http://iopc.ru/>; e-mail: [mironov@iopc.ru](mailto:mironov@iopc.ru); директор ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН: чл.-корр. РАН, д-р хим. наук, проф. Карасик Андрей Анатольевич.

**Ямансарова Эмиля Юлаевича** – кандидата химических наук, доцента, заведующего лабораторией молекулярных гибридов и конъюгатов Института фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (БГМУ); 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7 (347) 272-41-73; сайт: <https://bashgmu.ru/>; e-mail: [eyuyamansarov@bashgmu.ru](mailto:eyuyamansarov@bashgmu.ru); ректор БГМУ: академик РАН, д-р мед. наук, проф. Павлов Валентин Николаевич.

**Рекомендовать ведущую организацию:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН); 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9; тел.: +7 (383) 330-88-50; сайт: <http://web.nioch.nsc.ru>; e-mail: [schultz@nioch.nsc.ru](mailto:schultz@nioch.nsc.ru); директор НИОХ СО РАН: д-р физ.-мат. наук, проф. Багрянская Елена Григорьевна.

**Председатель комиссии**

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович



«22» марта 2024 г.

## **Заключение**

**о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы по диссертации Давлетшина Эльдара Валерьевича, выполненной на тему: «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.**

Экспертная комиссия в составе

**председателя комиссии** – д-ра хим. наук, проф. Ишмуратова Гумера Юсуповича,

**членов комиссии** – д-ра хим. наук, проф. Ахметовой Вниры Рахимовны, д-ра хим. наук, проф. Валеева Фариды Абдулловича

рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат ([www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)) выявил 15,93 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них. Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 15,93 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Давлетшина Эльдара Валерьевича, выполненная на тему «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

**Приложение:** Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых

кислот с митохондриотропным соединением F16», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат [www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 10, 26, 30, 37, 56, 58 – ссылки на публикации автора диссертации.
2. Источники № 01-03, 05-07, 15, 17, 18, 21, 28, 29, 31, 34, 35, 55, 59, 60 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

**Председатель комиссии**

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.



Хурсан С.Л.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.

Шарипов Г.Л.

«22» марта 2024 г.