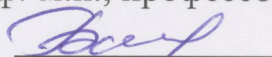


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской
академии наук

д.ф.-м.н., профессор

 Багрянская Е.Г.

« 13 » мая 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Давлетшина Эльдара Валерьевича

«Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Пентациклические тритерпеноиды (бетулин, урсоловая и глицирретовая кислоты), которые могут быть получены в значительных количествах в широко распространенных на территории России древесных и травянистых растениях, являются перспективными исходными соединениями для разработки перспективных лекарственных агентов - новых соединений с высокой специфической физиологической активностью и улучшенными фармакокинетическими параметрами. При этом, все больше внимание привлекает разработка методов получения полусинтетических производных тритерпеноидов, проявляющих высокую избирательность по отношению к биологическим мишеням, в том числе, таргетное действие на клеточном уровне.

В связи с этим, работа Э.В. Давлетшина «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представляющая собой систематическое

исследование химических превращений биологически активных пентациклических тритерпеноидов, в результате которого разработаны новые методы синтеза конъюгатов природных тритерпеновых кислот, содержащих в своем составе фрагмент липофильного катионного фрагмента F16, а также предложен подход к синтезу флуоресцентных BODIPY-меченных производных бетулиновой кислоты с концевыми трифенилфосфониевыми группами (липофильным катионным фрагментом трифенилфосфония) и ориентированная на создание митохондриально-направленных противоопухолевых агентов представляет важное и актуальное направление современной органической химии.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

На основе тритерпеноидов лупанового олеанолового и урсанового ряда, а также новых полигидроксилированных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот разработаны методы получения конъюгатов с митохондриально-тропным флуоресцентным соединением F16 (4-(1*H*-индол-3-илвинил)пиридином) и выполнен анализ влияния структуры конъюгатов на цитотоксичность и селективность в отношении опухолевых и здоровых клеток. Предложен подход к синтезу BODIPY-меченных производных бетулиновой кислоты по положению С-2 бетулиновой кислоты и на их основе синтезированы соединения с трифенилфосфониевым катионом.

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЕННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Выполненная диссертационная работа Давлетшина Э.В. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЁ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 149 страницах машинописного текста, содержит 18 схем, 31 рисунков и 3 таблицы. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 190 работ. Приложение содержит рисунки спектров ЯМР спектров (¹H и ¹³C) синтезированных соединений.

В литературном обзоре на тему “Конъюгаты биологически активных веществ с липофильными митохондриально-направленными катионными соединениями для избирательного воздействия на митохондрии раковых клеток” (32 стр.) проведен анализ современного состояния исследований по синтезу конъюгатов биологически активных веществ с липофильными митохондриально-направленными катионными соединениями. Обсуждаются результаты изучения воздействия соединений на митохондрии раковых клеток. Обсуждаются результаты 137 научных статей, из которых более половины (72 работы) опубликованы за последние 10 лет. Приведено хорошее аргументированное заключение по обзору литературы.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из трех органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен разработке практически значимых методик синтеза конъюгатов бетулиновой кислоты и ее ацетата с F-16 [(*E*)-4-(1*H*-индол-3-илвинил)пиридином] по C-28 и C-30 положениям, а также соответствующих конъюгатов урсоловой и олеаноловой кислот и их ацетатов по атому C-28 (C-3 и C-28), или глицирретовой кислоты по атому C-30 через различные линкерные группы. Обсуждаются результаты изучения цитотоксичности всех полученных конъюгатов и исходных соединений на трех лейкозных клеточных линиях, а также на клеточной линии фибробластов человека. С помощью метода конфокальной флуоресцентной спектроскопии проведена прямая визуализация внутриклеточного распределения F-16 конъюгата бетулиновой кислоты по положению C-28 в эндотелиальных клетках мыши. Результаты исследования показали, что основным местом накопления синтезированного гибридного соединения являются митохондрии. В следующем разделе автор последовательно повествует о выполненных им синтезах производных полигидроксилированных тритерпеновых кислот (маслиновой и коросолевой кислот) из олеаноловой и урсоловой кислот и синтез конъюгатов указанных тритерпеноидов, а также азиатиковой кислоты с катионным соединением F-16. Здесь примечательна находка диссертанта, которая состояла в увеличении стереоселективности восстановления 3-кетогруппы в 2 α -гидроксизамещенных тритерпеноидах под действием реагента Луше (NaBH₄, модифицированного хлоридом церия).

Изучение цитотоксичности полученных конъюгатов позволила оценить эффект введения гидроксильных групп в цикл А тритерпеноидов. Дополнительно синтезированы полигидроксилированные производные бетулиновой и урсоловой кислот и получены конъюгаты по C-28. F-16 Производные лупановых тритерпеноидов оказались наиболее цитотоксичными и селективными соединениями, поэтому для сравнения эффективности в разделе 3 были синтезированы BODIPY-меченные производные бетулиновой кислоты,

содержащие в С-28 боковой цепи митохондриально-направленные трифенилфосфониевые катионы. Предложенные диссертантом методики ковалентного связывания флуорофора BODIPY с бетулиновой кислотой заслуживают значительного внимания и представляет перспективы использования в синтезе BODIPY-меченных полифункциональных соединений.

Следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ). Это обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Марийском государственном университете (г. Йошкар-Ола), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Уфимском Институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск) и других организациях науки и высшего образования.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 9 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (все включены в базы данных Web of Science и Scopus). Результаты исследования представлены в тезисах 9 докладов на профильных конференциях. Получен 1 патент РФ. Опубликованные статьи и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

6. ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ И АВТОРЕФЕРАТУ ДИССЕРТАЦИИ

Поводов для принципиальной критики работа Давлетшина Э.В. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Образование продукта гомо-сочетания в реакции 2-пропаргильного производного бетулоновой кислоты **35** с бромидом **36** не следует объяснять “стерической затрудненностью терминального алкина”. Её там просто нет. Не может ли образование продукта гомосочетания ацетилен в качестве единственного продукта реакции быть обусловлено, например, использованием большого избытка триэтиламина и использованием ДМФА в качестве растворителя?
2. В подписи к рис. 5 автореферата содержится ошибка в номере конъюгата F-1. По тексту автореферата это соединение номер **13** (см. например, рис. 2.). В диссертации, на соответствующем рисунке 29 (стр. 72), все написано верно.

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Давлетшина Э.В. полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и является актуальной и цельной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Давлетшина Эльдара Валерьевича «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной научно-практической задачи разработки оригинальных методов синтеза конъюгатов бетулина, пентациклических тритерпеновых кислот и их полигидрокси-производных с митохондриально-тропным флуоресцентным соединением F-16 (4-(1H-индол-3-илвинилпиридинием), отвечающим за транспорт молекулы через мембраны клеток и одновременно выполняющего роль флуоресцентного зонда, в направлении создания оригинального ряда потенциальных таргетных противоопухолевых агентов – митоканов. Представленная работа по своей научной новизне, значимости и объёму полученных данных, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор, Давлетшин Эльдар Валерьевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН Шульц Эльвирой Эдуардовной.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол №3 от 8 мая 2024 г.), присутствовали 47 чел., в том числе, 24 кандидата и 5 докторов наук). Данный отзыв заслушан и одобрен.

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), заведующая лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН, E-mail: schultz@nioch.nsc.ru, тел. +7 (383) 330-8533.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: +7 (383) 330-97-52. Сайт: www.nioch.nsc.ru.

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись

13.05.2024 г.

Подпись д.х.н., проф. Э.Э. Шульц удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.

«13» мая 2024 г.