

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Давлетшина Эльдара Валерьевича** на тему: «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.

Органическая химия.

Концепция использования органелл-направленных лекарственных средств в противораковой терапии является относительно молодой, но уже показавшей многообещающие перспективы, областью исследований в органической, медицинской химии и биомедицине. На сегодняшний день среди субклеточных органелл наиболее изученными и привлекательными оказались митохондрии, играющие фундаментальную роль в окислительно-восстановительной биологии, преобразовании энергии, жизнедеятельности и смерти клетки. Все больше накапливается данных об исключительной важности митохондрий в возникновении и лечении рака. В связи с этим диссертационная работа Эльдара Валерьевича Давлетшина «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16», посвященная синтезу и биологическому скринингу новых производных пентациклических тритерпеноидов в качестве митохондриально-направленных противоопухолевых лекарственных агентов, является, несомненно, актуальным и имеющим практическое значение исследованием. Следует также отметить, что диссертация Давлетшина Э.В. представляет собой успешное продолжение систематических исследований, проводимых ИНК УФИЦ РАН и другими научными коллективами, конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриально-направленными трифенилфосфониевыми или родаминовыми катионами. В качестве многообещающей основы для разработки новых противоопухолевых агентов, нацеленных на митохондрии (названных в литературе «митоканами»), диссертант выбрал доступные природные пентациклические тритерпеноиды, такие как бетулин, бетулиновая, урсоловая, олеаноловая и глицирретовая кислоты. В качестве вектора доставки он удачно использовал недавно открытое и мало изученное катионное соединение F16 [E-4-(1H-индол-3-

илвинил)-N-метилпиридиния йодид], способное избирательно накапливаться в митохондриальном матриксе различных опухолевых клеток.

Научная новизна данной работы заключается в том, что автором 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 как потенциальных митохондриально-направленных противоопухолевых лекарственных средств. Давлетшиным Э.В. разработаны эффективные подходы и методы синтеза ранее неизвестных катионных производных тритерпеноидов. Синтезирована серия принципиально новых соединений тритерпеновой структуры, среди которых найдены потенциальные кандидаты в лекарства, проявившие *in vitro* высокую противоопухолевую активность в отношении различных опухолевых клеточных линий и многократно превысившие противоопухолевые эффекты своих предшественников, природных тритерпеновых кислот. Привлекает внимание также синтез BODIPY-меченных флуоресцентных аддуктов бетулиновой кислоты. Новизна этой части диссертации абсолютная. Инновационность и практическая ценность работы подтверждена получением патента Российской Федерации. Представленные в автореферате результаты свидетельствуют о перспективности развиваемого Давлетшиным Э.В. подхода и хорошем биологическом потенциале F16-производных тритерпенов.

Следует также отметить, что выполнение задач, сформулированных в этой работе, стало возможным только при использовании междисциплинарного подхода в результате сотрудничества с квалифицированными специалистами биохимиками– сотрудниками кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии Марийского государственного университета и Института теоретической и экспериментальной биофизики (г. Пущино).

Существенных замечаний по диссертационной работе нет.

Вместе с тем имеется **вопрос**:

Почему в автореферате, хотя бы лаконично, не обсуждается механизм цитотоксического действия и митохондриальных дисфункций, инициированных конъюгатами «тритерпеноид-F16», тогда как результаты этих исследований отражены в нескольких работах по теме диссертации?

