

## ОТЗЫВ

Глушкова Владимира Александровича

на автореферат диссертации Давлетшина Эльдара Валерьевича «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

Одним из перспективных направлений поиска противораковых средств является разработка митохондриально-активных соединений («митоканов»), в качестве которых используются органические катионы. Чл.-корр. РАН В.Ф. Миронов с сотр. недавно синтезировал ряд митохондриотропных солей трифенилфосфония. Другими катионами, которые применяют на практике, являются соли гуанидиния и некоторые азотсодержащие гетероциклы. В своей работе Э.В. Давлетшин исследовал в качестве митокана соединение F16 - ((E)-4-(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний йодид). Известно, что это вещество аккумулируется в митохондриальном матриксе и вызывает апоптоз опухолевых клеток. Таким образом, основная идея работы Э.В. Давлетшина – используя методы современного органического синтеза, получить конъюгаты пентациклических тритерпеноидов с F16 и исследовать их цитотоксическую активность. В свете сказанного выше тема работы, несомненно, **актуальна**.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия: п. 1 (выделение и очистка новых соединений) и п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул).

**Научная новизна.** Разработаны эффективные методы синтеза конъюгатов природных тритерпеновых кислот (бетулиновой, урсоловой, олеаноловой, глицирретовой, маслиновой, коросолевой, азиатиковой) с липофильным катионным соединением F16.

Систематически исследовано влияние структуры тритерпенового ядра и типа линкера на цитотоксическую активность F16-гибридных молекул тритерпеноидов в отношении опухолевых линий лейкозных клеток и карцином. В результате выявлены соединения-лидеры (21,25) с высоким индексом селективности (в сравнении со здоровыми клетками-фибробластами человека).

Разработан подход к BODIPY-меченым производным бетулиновой кислоты с сохранением в тритерпеноиде нативных 3-ОН и 28-COОН функциональных групп.

Методом конфокальной микроскопии, выполненной на эндотелиальных клетках мыши, установлена локализация испытуемых соединений в митохондриях клеток.

**Теоретическая и практическая значимость.** Практическая значимость диссертации Э.В. Давлетшина заключается в обогащении арсенала синтетических методов функционализации тритерпеноидов. В частности, разработанные методы синтеза BODIPY-меченных производных (69-72) могут найти применение в синтезе митохондриотропных конъюгатов, биорегуляторов и таргетных противоопухолевых препаратов нового поколения.

Особенно хочется отметить тот факт, что синтетическая часть работы Давлетшина Э.В. дополнена углубленными биологическими исследованиями. Это выводит кандидатскую диссертацию на новый уровень.

Автором впервые изучено влияние введения катионного фрагмента F16 в структуру пентациклических тритерпеновых кислот на проявляемые ими цитотоксические эффекты. На нескольких лейкозных опухолевых клеточных линиях и на линиях карцином молочной железы и немелкоклеточного рака легких показано, что конъюгация F16 с тритерпеноидами *синергетически* усиливает их цитотоксичность, что приводит к значительному снижению действующих концентраций до субмикромольных величин. Выявлены соединения-лидеры, которые наряду с высоким противоопухолевым

эффектом демонстрируют селективность между опухолевыми клетками и здоровыми фибробластами.

Следует отметить, что, вопреки ожиданиям, исследования показали, что введение дополнительных гидроксильных групп в кольцо А тритерпеноида (производные маслиновой, коросолевой, азиатиковой кислот) не увеличивает цитотоксическую активность препаратов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность.** Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных методов органического синтеза, включая металлокомплексный катализ. Установление структуры проводилось с помощью элементного анализа и физико-химических методов: ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, в том числе с использованием методик двумерной гомо- и гетероядерной спектроскопии (COSY, NOESY,  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HSQC). Исследование цитотоксической активности выполняли стандартным МТТ-тестом и методом проточной цитофлуориметрии. Митохондриальную локализацию конъюгатов исследовали методом кофокальной микроскопии. Биологические испытания проводили в Институте теоретической и экспериментальной биофизики (г. Пущино) и на кафедре биохимии, клеточной биологии и микробиологии Марийского государственного университета.

Выводы соответствуют поставленным задачам и целям проделанной работы.

Основные результаты автора полностью опубликованы в 9 статьях из списка ВАК и в одном патенте; доложены на 9 Международных и Всероссийских конференциях в Уфе, Нижнем Новгороде, Казани и Новосибирске, а также были представлены на 24-й и 25-й международных электронных конференциях по синтетической органической химии.

Подводя итог, можно констатировать, что, судя по автореферату, диссертация Давлетшина Эльдара Валерьевича «Разработка новых

противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научных задач, имеющих большое значение для органической химии природных соединений тритерпенового ряда. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости работа Э.В. Давлетшина отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Давлетшин Эльдар Валерьевич, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Старший научный сотрудник

лаборатории биологически активных соединений.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: [info@itcras.ru](mailto:info@itcras.ru), официальный сайт [www.itcras.ru](http://www.itcras.ru)

e-mail: [glusha55@gmail.com](mailto:glusha55@gmail.com), тел. (342)-237-82-66.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,

доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия

 Глушков Владимир Александрович

6 мая 2024 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к.т.н.

 Г. В. Чернова

6 мая 2024 г.

