

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Эльдара Валерьевича Давлетшина «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

Пентациклические тритерпеноидные кислоты бетулиновая, олеаноловая, урсоловая, глицирретовая широко известны своей разноплановой биологической активностью. Отличительной особенностью тритерпеноидных кислот является их *in vitro* противоопухолевый эффект и способность запускать апоптоз, протекающий по митохондриальному пути, в различных линиях раковых клеток человека. Для усиления этого эффекта в последние 10 лет осуществляется синтез их трифенилфосфониевых (ТФФ) конъюгатов, которые проникают в митохондрии, вызывая перепроизводство активных форм кислорода и митохондриальную дисфункцию. К настоящему времени синтезирована большая библиотека ТФФ-конъюгатов тритерпеноидных кислот, в которых ТФФ алкильный фрагмент присоединен к положениям С-2, С-3, С-28, С-30 бетулиновой, С-3, С-28 урсоловой, С-3 и С-30 глицирретовой кислот. Вызываемое такой модификацией значительное повышение цитотоксичности в отношении раковых клеток человека и отсутствие цитотоксического действия на нормальные клетки человека свидетельствует о перспективности поиска новых противораковых лекарственных кандидатов путем функционализации перечисленных тритерпеноидов митохондриальноориентирующими липофильными катионами. Поэтому **диссертационная работа Э.В.Давлетшина**, посвященная синтезу и изучению цитотоксичности конъюгатов пентациклических тритерпеноидных кислот с митохондриальноориентирующим катионом (Е)-4(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний йодид, называемым соединением F16, **является актуальной**. Катион F16 является не только митохондриальноотропным липофильным катионным соединением, но еще и обладает хорошими флуоресцентными свойствами, что позволяет напрямую визуализировать его в клетке. Митохондриальноориентирующие свойства соединения F16 были открыты еще в 2002 году, однако в литературе описано буквально несколько конъюгатов различных цитостатиков, в том числе противоракового препарата хлорамбуцил, с катионом F16. В своей диссертационной работе Э.В.Давлетшин синтезировал большую серию неизвестных ранее конъюгатов тритерпеноидных кислот (бетулиновой, олеаноловой, глицирретовой, маслиновой, корсоловой, азиатиковой) с катионом F16 и изучил их *in vitro* цитотоксичность в отношении ряда линий раковых клеток человека, внося этим **существенный вклад** как в дело поиска новых высокоактивных цитостатиков среди производных тритерпеноидных кислот, так и в исследование митохондриальноориентирующих свойств катиона F16. Все синтезированные F16-конъюгаты показали высокую *in vitro* цитотоксичность в отношении ряда лейкозных опухолевых клеток и карцином человека, а цитотоксичность соединений-лидеров многократно превзошла цитотоксичность исходных тритерпеноидных кислот. Проведенный анализ структура-активность выявил зависимость цитотоксичности от природы тритерпеноидного каркаса, количества присоединяемых к нему F16-алкильных фрагментов и их местоположения, а также от количества гидроксильных групп в кольце А. Это будет несомненно полезно в дальнейших исследованиях. Кроме того, диссертант предложил стереоселективный метод синтеза маслиновой и корсоловой кислот из олеаноловой и урсоловой кислот, а также региоселективный метод присоединения к лупановому каркасу бетулиновой кислоты флуоресцентного красителя BODIPY не затрагивая её гидроксильную и карбоксильную функции. Всё перечисленное выше свидетельствует о том, что **диссертационная работа Э.В.Давлетшина имеет несомненную научную новизну, теоретическую и практическую значимость.**

К автореферату имеется **несколько замечаний, не влияющих на мою высокую оценку диссертационной работы:**

1. Было бы целесообразно оценить *in vitro* цитотоксичность F16-конъюгата азиатиковой кислоты **51**, а также деацетилированных F16-конъюгатов **58** и **62**.

2. Было бы целесообразно сравнить цитотоксичность синтезированных F16-конъюгатов не только с цитотоксичностью исходных тритерпеноидных кислот, но и с цитотоксичностью их ТФФ-конъюгатов, тем более, что ТФФ-конъюгаты бетулиновой и урсоловой кислот были впервые синтезированы и изучены в 2013 году также под руководством А.Ю.Спивак (научный руководитель настоящей диссертационной работы).

3. Красивые картинки на рис. 5 автореферата следовало бы более-менее подробно прокомментировать.

4. Поскольку в английских названиях кислот окончание **-oic** переводится как **-овая**, *corosolic acid* следует писать по-русски как коросол**О**вая кислота, а не коросол**Е**вая кислота.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация Эльдара Валерьевича Давлетшина «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органической и медицинской химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Эльдар Валерьевич Давлетшин, является высококвалифицированным специалистом в области органического синтеза и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Катаев Владимир Евгеньевич

*Катаев*

7 мая 2024 г.

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия),  
профессор (специальность 1.4.3. Органическая химия)

E-mail: [kataev57@yandex.ru](mailto:kataev57@yandex.ru)

тел. (843) 273-93-65

Главный научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений  
Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного  
подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Россия, Республика Татарстан, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8

тел.: (843) 273-93-65

E-mail: [arbuzov@iopc.ru](mailto:arbuzov@iopc.ru)

[www.iopc.ru](http://www.iopc.ru)

Я, Катаев Владимир Евгеньевич, согласен на включение моих персональных данных в  
аттестационное дело и их дальнейшую автоматизированную обработку.



Подпись *Катаева В.Е.*  
Закрываю *Маслов*  
А.И.СИМОВА Е. В.  
*Маслов* 2024г.