

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.

Тема диссертационной работы Давлетшина Эльдара Валерьевича «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» является современной и актуальной.

Разработка и внедрение в практическое здравоохранение новых таргетных противоопухолевых препаратов является одной из актуальных и приоритетных задач. Процесс разработки новых лекарственных средств, начиная с момента поиска перспективных биологически активных соединений и заканчивая клинической апробацией, является длительным, сложным и требует привлечения значительных ресурсов. Разработка лекарственных средств должна происходить с привлечением различных междисциплинарных групп, занимающихся получением химических соединений с потенциальными противоопухолевыми свойствами, аналитическими и биоаналитическими исследованиями, токсикологией, фармацевтической и клинической разработкой и внедрением в промышленное производство.

Перед соискателем стояли следующие задачи: синтез конъюгатов тритерпеновых кислот с фрагментом митохондриально-тропного катионного соединения F16; синтезировать полигидроксилированные тритерпеноиды и их конъюгатов с молекулой F16; исследовать цитотоксическую активность полученных конъюгатов тритерпеновых кислот с молекулой F16 на опухолевых клеточных линиях разного типа; провести анализ структура-активность с целью выявления соединений-лидеров; изучить распределения F16-конъюгатов тритерпеновых кислот методом конфокальной микроскопии.

Автором разработаны методы синтеза новых конъюгатов природных тритерпеновых кислот, содержащих в своем составе фрагмент липофильного катионного соединения F16. Исследовано влияние структуры тритерпенового ядра и типа линкера на цитотоксический потенциал F16-гибридных молекул тритерпеноидов в

отношении опухолевых линий клеток. Выявлены соединения-лидеры. Предложен новый подход к синтезу флуоресцентных BODIPY-меченных проб производных бетулиновой кислоты, несущих в С-28 боковой цепи концевые митохондриально-направленные трифенилфосфониевые группы. Методом конфокальной микроскопии установлена значительная локализация испытуемых гибридных соединений в митохондриях клеток. Полученные молекулы продемонстрировали более высокую противоопухолевую активность по сравнению со своими предшественниками, природными тритерпеновыми кислотами и весьма перспективны для дальнейших биологических исследований.

Заключение и выводы, сделанные автором на основании полученных результатов собственных экспериментальных исследований, согласуются с поставленными задачами исследования и в полной мере отражают основные итоги проделанной работы.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science и получен 1 патент на изобретение Российской Федерации.

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Библиографический указатель включает 190 источников.

Практическая значимость работы подтверждена получением патента РФ № RU № 2786134 от 19.12.2022.

Результаты работы представлены на всероссийских и международных конференциях.

Критических замечаний нет.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Давлетшина Эльдара Валерьевича «Разработка новых противоопухолевых агентов «митоканов» на основе конъюгатов тритерпеновых кислот с митохондриотропным соединением F16» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, решающее важную задачу в области органической химии – получения полифункциональных молекул, сочетающих цитотоксический тритерпеновый и митохондриально-тропный фрагмент флуоресцентного соединения F16, отвечающего за транспорт молекулы лекарства через мембраны клеток и выполняющего роль флуоресцентного зонда, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных

степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Давлетшин Эльдар Валерьевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.


Милаева Елена Рудольфовна

Зав. кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, д.х.н. (02.00.03 - Органическая химия, 02.00.08 - Химия элементоорганических соединений), профессор
119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, тел.: 7(495)9395249; e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru


Шпаковский Дмитрий Борисович

Старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, лаб. биоэлементоорганической химии, к.х.н. (02.00.03 - Органическая химия)
119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3, e-mail: dmsHPak@med.chem.msu.ru, тел.: 7(495)9393864.

Я, Милаева Елена Рудольфовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.


«24» апреля 2024 г.

Я, Шпаковский Дмитрий Борисович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.


«24» апреля 2024 г.

Подписи Е.Р. Милаевой и Д.Б. Шпаковского заверяю:

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ: 
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Галанская В. В.

«24» апреля 2024 г.