

## Отзыв

**о диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук  
Гончар Марии Романовны  
на тему: «Соединения рутения, золота и иридия с фосфитными  
лигандами на основе глюкозы как перспективные противоопухолевые  
агенты» по специальностям 1.4.16. – Медицинская химия, 1.4.11. –  
Бионеорганическая химия**

**Актуальность работы.** Диссертационная работа Гончар Марии Романовны является **актуальной**, поскольку посвящена разработкам методов синтеза и анализу новых металлосодержащих соединений, которые могут быть перспективными для потенциального использования их в качестве противоопухолевых агентов. Интерес к области химии, которой посвящена представленная диссертация, вызван тем, что в настоящее время усилия многих исследовательских групп в разных странах направлены на поиск новых противоопухолевых препаратов на основе металлоорганических соединений, в том числе на основе экзогенных металлов рутения, золота и иридия, которые не вовлечены в метаболизм, но являются цитотоксичными, при этом варьируются как типы металлов, так и биологически активный фрагмент – лиганд, который может селективно связываться с молекулярной мишенью в раковой клетке. Одним из важных направлений исследований в этой области является проблема создания молекул на основе рутения, золота и иридия с различными активными лигандами, изучение их химической реакционной способности в биологической среде и механизма фармакологического действия, а также анализу «структура-активность». Все эти исследования преследуют цель создания новых эффективных противоопухолевых металлосодержащих препаратов, нацеленных на определенные молекулярные мишени.

Следует также отметить, что мембранные белки играют важнейшую физиологическую роль *in vivo* и являются основной категорией лекарственных мишеней для фармацевтических препаратов. Биологический процесс представляет собой циклическую сеть, и мембранный белок является

жизненно важным узлом в этой сети, поскольку большинство лекарственных препаратов достигают терапевтического эффекта путем взаимодействия с мембранным белком. Учитывая тот факт, что в раковых клетках происходит процесс сверхэкспрессии мембранных белков, которые отвечают за перенос глюкозы, наличие фрагмента углевода в составе лекарственного препарата позволяет, как правило, увеличить селективность. В представленной работе основательно отражены подходы к синтезу новых комплексов экзогенных металлов с фосфитными лигандами на основе глюкозы, исследованы подходы к пониманию биоактивности полученных соединений и их биологических процессов. В свете вышеизложенного **такое направление исследований, безусловно, является актуальным.**

Исходя из указанных положений автор сформулировала **цель работы**, которая заключается в получении новых комплексов рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы и с лигандами, содержащими фармакологически активный фрагмент, а также определение соотношения «структура-активность», изучение противоопухолевой активности и фармакокинетических параметров.

**Научная и практическая значимость.** Работа М.Р. Гончар характеризуется необходимой для диссертации **научной новизной и практической ценностью**, которая заключается в следующем:

– Впервые получен ряд соединений Ru(II), Au(I), Ir(III) с фосфитными лигандами на основе глюкозы и серия комплексов Ru(II) и Au(I) с модифицированными лигандами на основе глюкозы и фрагментом препарата бексаротена. Исследована стабильность полученных соединений Ru(II) и Au(I) и выявлена ее зависимость от структуры.

– Определена цитотоксичность полученных комплексов *in vitro* и выбраны соединения-лидеры для расширенных биологических испытаний.

– Разработан подход к синтезу комплексов Ru(II), Au(I), Ir(III), которые содержат в своей структуре фосфитные лиганды на основе глюкозы,

исследована их устойчивость в реакциях лигандного обмена в ДМСО-содержащих растворах.

– Разработан подход к получению комплексов Ru(II), Au(I) с модифицированными лигандами на основе глюкозы, содержащими известный противоопухолевый препарат бексаротен. Изучена антипролиферативная активность синтезированных производных *in vitro* на клеточных линиях рака человека и выбраны соединения-лидеры. Для наиболее активных соединений Ru(II) и Au(I) определена активность по отношению к ферменту тиоредоксинредуктазе (TrxR1), как одной из возможных мишеней.

Анализ диссертационного материала подтверждает **достоверность результатов диссертации и основных выводов.**

Для достижения поставленной цели и решения задач, обоснования научных положений и выводов диссертантом проведена большая экспериментальная работа как по синтезу новых соединений, так и по исследованию их антипролиферативной активности. Изучено также ингибирование внутриклеточной тиоредоксинредуктазы для комплексов рутения и золота на основе бексаротена.

Диссертация изложена в традиционном стиле на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературного обзора, результатов работы и их обсуждения, экспериментальной части), выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 124 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов. Работа включает 21 схему, 12 таблиц и 58 рисунков.

Во введении обоснованы актуальность исследования, цели и задачи работы, приведены научная новизна работы, её практическая значимость, личный вклад автора и положения, выносимые на защиту.

Первая глава (литературный обзор) представлена на 54 страницах и содержит информацию по известным к настоящему времени соединениям рутения, золота и иридия, которые проявляют биологическую активность, их биомолекулярным механизмам действия, возможным молекулярным

мишеням данных соединений и перспективам использования их в качестве противоопухолевых препаратов, проведено критическое сопоставление преимуществ и недостатков производных рутения, золота и иридия при использовании их в качестве противоопухолевых средств. В этой главе также представлена общая информация о причинах возникновения опухолей в организме и существующих в настоящее время различных методах лечения злокачественных новообразований и о препаратах, используемых в клинике.

Вторая глава (обсуждение результатов) представлена на 32 страницах и состоит из семи разделов, посвящённых синтезу комплексов рутения, иридия и золота с бициклофосфитными и модифицированными лигандами на основе глюкозы и фрагмента известного противоопухолевого препарата бексаротена. Следует отметить, что в ходе диссертационного исследования для комплекса иридия на основе глюкозы был проведен рентгеноструктурный анализ. Также в этой главе для производных рутения, иридия и золота представлены результаты такого важного фармакокинетического параметра при оценке кандидата в лекарственные препараты, как стабильность в водных растворах, изучение антипролиферативной активности полученных новых соединений и выявлены соединений лидеры для дальнейших биологических исследований. В частности, для комплекса золота, содержащего в качестве лиганда бициклофосфит глюкозы с урацилом и бексаротеном, выявлено значительное ингибирование активности фермента тиоредоксинредуктазы TgXR печени мышей на 88% и показано, что это соединение ингибирует фермент в микромолярной концентрации. Впечатляет большой объём работы, которая содержит информацию по синтезу 38 новых соединений, подтверждению их строения и исследованию биологических свойств.

Третья глава (экспериментальная часть) представлена на 33 страницах и содержит сведения по синтезу новых соединений, аналитические данные, полученные с помощью различных физико-химических методов исследования.

Научные положения и выводы диссертационной работы достоверны и обоснованы. Результаты исследований получены и обобщены автором лично.

Автореферат полностью отвечает содержанию диссертации, опубликованным работам и заявленной специальности.

Следует отметить, что Гончар М.Р. проделана интересная и сложная экспериментальная работа по синтезу соединений и исследованию их антипролиферативной активности, а также проведена основательная теоретическая работа по литературному обобщению материала. Задачи, поставленные в диссертации, успешно решены.

#### **Степень обоснованности положений.**

Положения и выводы, приведенные в работе четко сформулированы и полностью обоснованы.

**По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования.**

В качестве общего критического замечания следует отметить некоторые неточности оформления работы: грамматические ошибки, опечатки и отсутствие запятых.

#### **Литературный обзор:**

– Обзор имеет самостоятельную ценность и содержит важные сведения для тех, кто интересуется этой областью. Целесообразно было бы закончить обзор некоторыми итоговыми фразами перед переходом к обсуждению собственных результатов, показать, в чём задачи планируемых исследований превосходят результаты, известные к настоящему времени. Иначе эти две главы диссертации не имеют необходимой связи.

– В параграфе 1.5.7. «Конъюгаты золота с известными лекарственными препаратами» на стр. 45 рассмотрен лишь один пример – производное золота с препаратом эрлотинибом с трифенилфосфиновым лигандом, который используется для лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и рака поджелудочной железы. В эту главу следовало бы добавить известный



антималарийный препарат хлорохин, в молекулу которого также введен атом золота с координированным трифенилфосфиновым лигандом.

– Во многих местах прослеживается свободное отношение к знакам “дефис” и “тире”. Дефис (-) – знак орфографии, тире (–) – знак пунктуации.

### **Обсуждение результатов:**

– В главе “Обсуждение результатов” подробно описаны экспериментальные сведения о синтезе новых соединений, и информация, представленная в этой главе, фактически дублирует главу, относящуюся к экспериментальной части представленной работы. В то время как в обсуждении результатов не отражена расширенная часть поставленных задач и не отмечено, почему диссертантом были выбраны именно такие биологические активные структуры, как пиримидиновые основания, для конструирования новых соединений рутения, иридия и золота.

– Схема 3 стр. 64. Диссертантом было осуществлено введение в структуру урацила и тимина силильной защиты гексаметилдисилазаном в присутствии сульфата аммония. Для чего был использован сульфат аммония?

– В литературе известен пример комплекса Ru(II) с лигандом на основе бексаротена ингибитора ретинойдного X рецептора. В частности, известно, что ареновый комплекс Ru(II) с имидазольным фрагментом на основе бексаротена, показывает цитотоксичность в *in vitro* исследованиях по отношению к клеточным линиям рака яичников в 1000 раз выше, чем цитотоксичность препарата бексоратен. В диссертационной работе следовало бы провести сравнительный анализ по цитотоксичности всех новых полученных рутениевых комплексов на основе бексаротена и сделать вывод о целесообразности использования пиримидинового фрагмента в синтезируемых производных рутения и том, какую роль в этих комплексах играет именно ареновый фрагмент.

– На схемах реакций не представлены температуры, при которых осуществлялось превращение соединений.

### **Экспериментальная часть:**

– Главу 3.4 “Синтетическая часть” следовало бы назвать “Экспериментальная часть”. Тем более что в автореферате в структуре работы говорится про экспериментальную часть.

– В экспериментальной части следовало бы написать общую методику получения синтезированных соединений, а не расписывать подробно один и тот же метод синтеза для каждого производного, поскольку многие соединения получаются аналогично, меняется только один субстрат.

– Должно быть единообразие в экспериментальной части. В первом синтезе написано сначала количество, а потом название соединения, а во втором примере, наоборот, сначала указано название соединения, а потом представлены сведения о количестве.

– На стр. 66 в главе “Обсуждении результатов” указано, что соединения 7-9 перемешивали с аммиаком в метанольном растворе в течение 18 часов, а в “Синтетической части” на стр. 103-106 написано, что смесь перемешивали в течение 24 ч.

### **Автореферат:**

– Для полученных новых соединений нигде не указаны выходы реакций и температуры, при которых осуществлялось превращение.

– В разделе 1.1.2. в тексте “для получения комплексов золота **21-31**”, хотя на схеме комплексы золота относятся только к соединениям под номерами **25-27** и **29-31**.

### **Ошибки и неудачные выражения:**

#### *Положения выносимые на защиту:*

– Ошибка в слове “фибропластов человека W138” на стр 6. пункт 3) вместо “фибробластов”.

#### *Обзор литературы:*

– На стр. 10 и 11 приводится тавтологическое утверждение о том, что препараты на основе платины имеют ряд существенных недостатков:

побочные эффекты и приобретенную резистентность. А также тавтология на стр. 64. “Следующая реакция осуществлялась в две стадии. На первой стадии осуществляли...”.

– Неудачные выражения с точки зрения грамматики и согласования времен: на стр. 47 “можно полагать, что аутофагия может как поддерживать процесс выживания, так и...” (следовало бы написать “Исходя из этого следует полагать, что аутофагия поддерживает процесс выживания опухолевых клеток, а также выступает в качестве супрессора для образования злокачественных опухолей”); на стр. 64 “введение в состав урацила” (следовало бы написать “введение в структуру урацила...”).

– “Металлоорганичсеких” вместо “металлоорганических” (стр. 25); “Большая часть препаратов Au представляют” вместо “Большая часть препаратов Au представляет” (стр. 34); “продемонстррировало” вместо “продемонстрировало” (стр. 47); “бициклфосфитной” вместо “бициклофосфитной” (стр. 68); “осуществли” вместо “осуществили”, а также “и после”, вероятно, лишнее словосочетание (стр.69); “отличатся” вместо “отличаются” (стр. 74).

*Экспериментальная часть:*

– “Окслалилхлродид” вместо “Оксалилхлорид” (стр. 109, 110, 111).

*Автореферат:*

– На стр.16 тавтологическое утверждение в одном абзаце про стабильность комплексов иридия в водном растворе. На стр. 19 неудачное выражение: “уникальный механизм действия, включающий действие...”.

### **Заключение по работе**

Сделанные замечания не носят принципиального характера и ни в коей мере не влияют на высокую оценку диссертационной работы М.Р. Гончар. Несомненно, эта работа является законченным исследованием, актуальным по проблематике, выполненным на высоком экспериментальном и научно-



методическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа, а ее результаты вносят вклад в теоретические и экспериментальные основы как медицинской, так и бионеорганической химии. Содержание работы корректно изложено понятным языком. Новые результаты, полученные диссертантом, представляют интерес для теории и практики синтеза новых комплексов рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы и с лигандами, содержащими фармакологически активный фрагмент. Результаты работы хорошо иллюстрированы, приведены корректные формулы всех синтезированных соединений и схемы химических превращений, подробно отражены биологические исследования. Выводы автора полностью обоснованы, убедительно подтверждены экспериментальными данными и не вызывают сомнений. Отмеченные недостатки не могут повлиять на положительную оценку работы в целом.

Результаты настоящей диссертационной работы могут быть использованы в таких институтах РАН, как ИОНХ, ИНЭОС, ИОХ, ИМХ (Нижний Новгород), ИОФХ (Казань), ИНХ (Новосибирск), в Казанском (Приволжском) и Нижегородском государственных университетах.

Автореферат полностью отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 11 печатных работах, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах, которые входят в перечень ВАК РФ, а также 8 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Гончар Мария Романовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. – медицинская химия и 1.4.11. – бионеорганическая химия.

кандидат химических наук по специальностям

02.00.10 – Биоорганическая химия и

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений,

Старший научный сотрудник лаборатории Алюминий- и борорганических соединений ИНЭОС РАН

Друзина Анна Александровна

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр.1

Телефон: +7 (499) 135-74-05

Адрес электронной почты: 

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

 03 ноября 2023 г.

Подпись заверяю,

Учёный секретарь ИНЭОС РАН,

кандидат химических наук

 Гулакова