

ОТЗЫВ официального оппонента
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** «Соединения рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы как перспективные противоопухолевые агенты» посвящена разработке методических подходов к синтезу комплексных соединений Au(I), Ru(II) и Ir(III) с фосфитными лигандами, определение физико-химических характеристик и тестирование *in vitro* на различных клеточных линиях для установления антипролиферативной активности полученных комплексов. Направленный поиск химиотерапевтических агентов с высокой антибластомной активностью с одновременно низкой токсичностью по отношению к здоровым фибробластам одна из основных задач современной химиотерапии. В настоящее время ведется активный поиск неплатиновых металлов, которые с правильно подобранной комбинацией органического лиганда могут значительно повысить эффективность и селективность терапии. В этом плане подход к использованию координационных соединений золота, рутения и иридия в сочетании с разнообразными лигандами - фосфитными на основе глюкозы, фармакологически активном препарате бексаротене является, безусловно, **актуальным**.

Научная новизна работы характеризуется следующими моментами:

- 1) Разработан подход к получению комплексов Ru(II), Au(I), Ir(III), содержащих фосфитные лиганды на основе глюкозы, исследована их устойчивость в реакциях лигандного обмена в ДМСО-содержащих растворах.
- 2) Разработан подход к получению комплексов Ru(II), Au(I) с

модифицированными лигандами на основе глюкозы, содержащими фрагмент известного противоопухолевого препарата бексаротен.

3) Изучена цитотоксичность (антипролиферативная активность) полученных соединений *in vitro* на библиотеке клеточных линий рака человека и выбраны соединения-лидеры.

Для наиболее активных соединений Ru(II) и Au(I) определена активность по отношению к ферменту тиоредоксин редуктазе (TrxR1), как одной из возможных мишеней.

Практическая значимость. 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, наработаны экспериментальные образцы.

Исследована стабильность полученных соединений Ru(II) и Au(I), и для данного параметра выявлена зависимость от структуры.

На основании данных определения цитотоксичности полученных комплексов *in vitro* выбраны соединения-лидеры для расширенных биологических испытаний.

Степень достоверности и апробация результатов.

Все полученные в рамках диссертации результаты являются новыми. Они опубликованы в российских и международных журналах из списка ВАК в виде 3 статей (Inorganics, Journal of Organometallic Chemistry (Q2) и Известия Академии наук (сер. хим.; Q3)). Полученные результаты были представлены на Всероссийских и международных конференциях по неорганической, координационной и медицинской химии.

Для доказательства строения, состава и чистоты полученных соединений использованы современные методы исследования: рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия. Исследование биологической активности проводилось методом МТТ-тестов и возможности взаимодействия с тиоредоксинредуктазой. В связи с этим, **достоверность** полученных

результатов не вызывает сомнений.

Степень обоснованности положений.

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

Структура диссертационной работы является общепринятой и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, заключения, экспериментальной части, основных выводов, списка литературы, включающий 124 источника. Диссертация изложена на 149 страницах, содержит 12 таблиц и 58 рисунков. Во Введении обоснована актуальность и степень разработанности темы, выбор объектов исследования, определены цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. В первой главе представлен обзор научной литературы по координационным соединениям рутения, золота, иридия, обладающих антипролиферативной активностью. Проанализирована зависимость цитотоксичности комплексов от различных факторов – строения, валентного состояния комплексообразователя, типов лигандов, лабильности связи металл-лиганд, облучения. Во второй главе представлено обсуждение результатов. Детально приведены процедуры синтеза бициклофосфитных лигандов в сочетании с глюкозой и бексаротеном и характеристика новых соединений физико-химическими методами анализа ЯМР (^1H и ^{31}P) спектроскопией, элементным анализом, ICP-MS. Далее полученные фармакологически активные лиганды вводились в процесс комплексообразования с Au(I), Ru(II) и Ir(III). Предложены структуры координационных соединений на основании результатов спектроскопии ЯМР (^1H и ^{31}P) и масс-спектрометрии. Структура соединения Ir(III) с изопропилиденовой группой была расшифрована прямым методом РСА. Для исследования зависимости активности соединений от природы галогена были синтезированы комплексы Ru(II) с бициклофосфитами. Стабильность, как важный физико-химический параметр

продвижения соединений-кандидатов в лекарственные препараты, была определена методом ЯМР на ядрах ^{31}P для полученных целевых соединений и комплексов. Установлено, что наличие в структуре пиримидинового основания метильной группы, а также присутствие терминальных анионов брома и иода у комплексообразователя, значительно увеличивают стабильность. Для тридцати двух полученных соединений определена антипролиферативная активность методом МТТ-тестов на различных клеточных линиях. Обнаружено, что антипролиферативная активность полученных комплексов Ir и Ru не зависит от наличия и природы основания (урацил, тимин) или 5-фторурацила, включенных в соединения, а также от природы атома галогена и гетероциклического фрагмента в структурах соединений. Показано, что модификация структуры введением биологически активного соединения бексаротен на порядок увеличивает цитотоксичность соединений. Модифицированные фосфиты проявляют цитотоксичность в микромолярном диапазоне, а их активность выше, чем для известного противоопухолевого препарата цисплатина. По результатам всех проведенных исследований изучения цитотоксичности определены соединения - лидеры как для комплексов рутения(II), так и для комплексов золота(I). Предполагается, что данные комплексы металлов могут иметь свой уникальный механизм действия, включающий действие всех структурных компонентов соединения, на опухолевые клетки. Для соединений-лидеров проведено исследование на возможность взаимодействия с ферментом тиоредоксинредуктазой. В разделе «**Заключение**» подведены итоги проделанной работы.

В третьей главе представлены вещества и реагенты, методики синтеза соединений, а также методики проведения физико-химических экспериментов и биологических испытаний.

Оценивая диссертационную работу Гончар Марии Романовны в целом, по совокупности полученных результатов, следует отметить, что она выполнена на современном экспериментальном уровне и вносит

существенный вклад в фундаментальные знания в области бионеорганической и медицинской химии.

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

1) Несоответствие страниц в оглавлении и заявленным параграфам.

2) Несколько завышен объем литературного обзора – целесообразней было вынести ряд таблиц по цитотоксичности в приложения.

3) Литературный обзор: на с. 53 ведется речь о высокоактивных конъюгатах, характеризующихся значениями IC_{50} , однако сами значения не приведены.

4) Глава 2. Различаются цели работы, сформулированные во Введении и в начале главы 2; с. 66 (2-я строчка снизу) – отсутствуют ссылки.

5) Встречающиеся опечатки по тексту диссертации:

- с. 10 - 4месяцев (пропущен пробел); с. 11 - трансферрин (пропущена «н»); валентность обозначена через пробел между металлом (по всему тексту диссертации), с.22 (3-я строка снизу: (для цисплатина 25,8%), Следовательно) – должна стоять точка, а после вводного слова «Следовательно» запятая; с.48 (4 строка после рис. 32) продемонстрировало – лишняя «р»; с. 53 (3 строка после рис. 36) – лишняя точка в конце предложения; с. 68 (предпоследняя строчка перед рис. 40) – отсутствует пробел; с. 70 (2-я строка снизу) «Синтез соединений 21-23 осуществили» пропущены буквы «ля»; с. 84 (абзац перед рисунком 49) – знаки катиона (+) и аниона (-) должны быть вверху; с. 90 (последний абзац) – пиримидинного (лишняя «н»); с. 93 (П. 2.6.) – фибробластов (пропущена «б»); с. 95 «...5-фтор урацила оказался 5 раз менее активен, чем аналогичное соединение с фрагментом тимина» - лишний пробел в названии лиганда, пропущен предлог «в»; с. 130 синтез соединений 48-50 – количество исходных реагентов приведено в мкмоль, хотя для других – ммоль; с. 136, вывод 3 – фибробластов (пропущена «б»),

Вопросы по диссертации:

1) На с. 73 приведена схема синтеза соединения **24**, для получения которого используется раствор $\text{H}[\text{AuCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, в котором золото находится в степени окисления +3. В соединении **24** комплексообразователь Au(I). Что представляет собой ОВР? Какое вещество (элемент) выступает в роли восстановителя? Какие данные подтверждают предложенный вариант структуры?

2) На с. 86 представлена структура комплекса **53**, расшифрованная методом РСА. Очень жаль, что приведены только характеристики кристаллографического эксперимента, сделанные специалистом. Было бы интересно рассмотреть структуру с позиции строения молекулы – комплексообразователь, его координационное число, сравнить длины связей Ir–Cl (P, C), тип полиэдра с уже известными структурами, представленными в лит.обзоре (например, соединения **IV – VI**). С чем можно связать более высокую антипролиферативную активность **47-49**?

3) В таблице 10 представлены комплексы Au(I) с высокими значениями МИК. Почему их можно считать перспективными? Используется ли цисплатин (взятый как препарат сравнения) для лечения данных видов рака? Для понимания перспективности комплекса в качестве кандидата в лекарственные препараты применяют индекс селективности (SI) – был ли он рассчитан для комплексов **29-31** и **47-49**? Что можно сказать о значении SI для этих соединений?

Вместе с тем, указанные замечания не снижают общее положительное впечатление от прочтения диссертационной работы и не затрагивают сути её результатов, выводов и положений, выносимых на защиту.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация М.Р. Гончар является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат и публикации автора полностью отражают основное содержание диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах «Inorganics» (Q2), «Journal of Organometallic Chemistry» (Q2), «Известия

Академии наук, сер. хим.» (Q3), соответствующих требованиям ВАК РФ к ведущим рецензируемым научным журналам. Результаты работы неоднократно обсуждались на тематических конференциях.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 1.4.16 – «Медицинская химия», 1.4.11 – «Бионеорганическая химия», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлен согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете 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», 1.4.11 – «Бионеорганическая химия»

Доктор химических наук,

по специальности 02.00.01 – Неорганическая химия

Ведущий научный сотрудник

Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова РАН

Луценко Ирина Александровна

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинский пр., д.31.

Телефон: [REDACTED]

Адрес электронной почты [REDACTED]

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН»

03.11. 2023 г.

Подпись сотрудника



ИОНХ РАН Л. [redacted] Александровны заверяю:

Зав. протокол

