

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета №80 от «08» ноября 2023 г.

О присуждении Спектору Даниилу Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых органических производных платины(IV) с противоопухолевым действием» по специальностям 1.4.3.– Органическая химия и 1.4.16. – Медицинская химия принята к защите диссертационным советом протокол № 78а от 4 октября 2023 г.

Соискатель Спектор Даниил Викторович 1995 года рождения в 2019 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», в 2019-2023 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Соискатель в настоящее время работает в должности инженера на кафедре Органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в Лаборатории биологически активных органических соединений на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: кандидат химических наук Красновская Ольга Олеговна, старший научный сотрудник лаборатории Биологически активных органических соединений на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Грин Михаил Александрович, доктор химических наук, профессор; МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, заведующий кафедрой.

2. Мартынов Александр Германович, доктор химических наук, профессор РАН; ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН», лаборатория новых физико-химических проблем, ведущий научный сотрудник.
3. Назаров Алексей Анатольевич, кандидат химических наук; ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, работает в должности доцента.

дали положительные отзывы на диссертацию.

На автореферат получен 1 отзыв, он положительный.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 8 работ, из них 8 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ. Вклад соискателя в эти работы, опубликованные в соавторстве, если не указано иного, является определяющим.

1. Spector D. V., Erofeev A.S., Gorelkin P. V., Vaneev A.N., Akasov R.A., Ul'yanovskiy N. V., Nikitina V.N., Semkina A.S., Vlasova K.Y., Soldatov M.A., Trigub A.L., Skvortsov D.A., Finko A. V., Zyk N. V., Sakharov D.A., Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Krasnovskaya O.O. Electrochemical Detection of a Novel Pt(IV) Prodrug with the Metronidazole Axial Ligand in the Hypoxic Area // *Inorganic Chemistry* – 2022. – Т. 61. – С. 14705–14717 (**2.02 п.л.**). *Импакт-фактор: 5.436 (WOS) (Q1)*. Личный вклад: **45%**
2. Spector D., Erofeev A., Gorelkin P., Skvortsov D., Trigub A., Markova A., Nikitina V., Ul'yanovskiy N., Shtil' A., Semkina A., Vlasova K., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E., Krasnovskaya O. Biotinylated Pt(IV) prodrugs with elevated lipophilicity and cytotoxicity // *Dalton Transactions* – 2023. – Т. 52. – № 4. – С. 866–871. (**0,68 п.л.**) *Импакт-фактор: 4.569 (WOS) (Q1)*. Личный вклад: **45%**.
3. Krasnovskaya O., Spector D., Erofeev A., Gorelkin P., Akasov R., Skvortsov D., Trigub A., Vlasova K., Semkina A., Zyk N., Beloglazkina E., Majouga A. Alternative mechanism of action of the DNP PtIV prodrug: intracellular cisplatin release and the mitochondria-mediated apoptotic pathway // *Dalton Transactions* – 2021. – Т. 50. – № 23. – С. 7922–7927. (**0.54 п.л.**) *Импакт-фактор: 4.569 (WOS) (Q1)*. Личный вклад: **45%** объем
4. Krasnovskaya O.O., Akasov R.A., Spector D. V., Pavlov, K. G., Bublely, A. A., Kuzmin, V. A., Kostyukov, A. A., Khaydukov, E. V., Lopatukhina, E. V., Semkina, A. S., Vlasova, K. Y., Sypalov, S. A., Erofeev, A. S., Gorelkin, P. V., Vaneev, A. N., Nikitina, V. N., Skvortsov, D. A., Ipatova, D. A., Mazur, D. M., Zyk, N. V., Sakharov, D. A., Majouga, A. G., Beloglazkina, E. K. Photoinduced Reduction of Novel Dual-Action Riboplatin Pt(IV) Prodrug // *ACS Applied Materials & Interfaces* – 2023. – Т. 15. – № 10. С. 12882–12894 (**1.69 п.л.**). *Импакт-фактор: 10.383 (WOS) (Q1)*. Личный вклад: **35%**.
5. Spector D. V., Pavlov K.G., Akasov R.A. Vaneev, A. N., Erofeev, A. S., Gorelkin, P. V., Nikitina, V. N., Lopatukhina, E. V., Semkina, A. S., Vlasova, K. Y., Skvortsov, D. A.,

- Roznyatovsky, V. A., Ul'yanovskiy N. V., Pikovskoi, I. I., Sypalov, S. A., Garanina, A. S., Vodopyanov, S. S., Abakumov, M. A., Volodina, Y. L., Markova, A. A., Petrova, A. S., Mazur, D. M., Sakharov, D. A., Zyk, N. V., Beloglazkina, E. K., Majouga, A. G., Krasnovskaya, O. O. Pt(IV) Prodrugs with Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Axial Position // Journal of Medicinal Chemistry – 2022. – Т. 65. – № 12. – С. 8227–8244. **(2,73 п.л.)** *Импакт-фактор: 8.039 (WOS) (Q1)*. Личный вклад: 40%.
6. Spector D., Krasnovskaya O., Pavlov K., Erofeev A., Gorelkin P., Beloglazkina E., Majouga A. Pt(IV) prodrugs with NSAIDs as axial ligands // International Journal of Molecular Sciences – 2021. – Т. 22. – № 8. – С. 3817. **(2,12 п.л.)** *Импакт-факт.: 6.208 (WOS) (Q1)*.
 7. Spector D., Pavlov K., Beloglazkina E., Krasnovskaya O. Recent Advances in Light-Controlled Activation of Pt(IV) Prodrugs // International Journal of Molecular Sciences – 2022. – Т. 23. – № 23. – С. 14511. **(2,44 п.л.)** *Импакт-фактор: 6.208 (WOS) (Q1)*
 8. Спектор Д.В., Бублей А.А., Белоглазкина Е.К., Красновская О.О. Пролекарства Pt(IV) как альтернатива препаратам Pt(II): синтез и биологическое действие // Успехи химии – 2023. – 92. – С. RCR5096. *Импакт-фактор: 5.302 (РИНЦ) (Q1)*. Spector D.V., Bubleу A.A., Beloglazkina E.K., Krasnovskaya O.O. Pt(IV) prodrugs as an alternative to Pt(II) drugs: synthesis and biological activity // Russ. Chem. Rev. – 2023. – Т. 92. – С. RCR5096. **(3,74 п.л.)** *Импакт-фактор: 7.46 (WOS) (Q1)*.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных учёных в области синтеза и исследования биологической активности органических и металлоорганических соединений, а также имеющимися у них научными публикациями по теме, родственной теме диссертации, и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической и медицинской химии:

- Разработаны и оптимизированы синтетические подходы к получению пролекарств Pt(IV) с лигандами на основе НСПВП, нитроимидазолов, азоароматических производных, рибофлавина и бор-дипиррометенов, с использованием которых получено 32 новых соединения Pt(IV) с биоактивными лигандами в аксиальном положении.
- Разработаны новые подходы к введению органических лигандов различной природы в аксиальное положение пролекарств Pt(IV). Первый подход основан на предварительном синтезе NHS эфира карбаминовой кислоты с последующей реакцией с ОН-аксиальным лигандом Pt(IV); второй подход заключается в медь-катализируемом азид-алкиновом циклоприсоединении между фрагментом азида в аксиальном положении пролекарства Pt(IV) и терминальной тройной связью в структуре органического лиганда.

- Исследование цитотоксической активности показало, что новые пролекарства Pt(IV) более активны против ряда клеточных линий чем цисплатин, наибольшую активность, в 150 раз превышающую цисплатин показало пролекарство Pt-7.
- Показано, что цитотоксическая активность пролекарств Pt(IV) зависит от ряда факторов, таких как липофильность, скорость восстановления пролекарства, типа линкера между аксиальным лигандом и центром Pt(IV), однако в значительной степени определяется природой аксиального лиганда.
- Разработаны фотоактивируемые пролекарства Pt(IV) с лигандами на основе рибофлавина и бор-дипиррометенов; продемонстрировано, что данные соединения оказывают повышенное цитотоксическое действие при облучении. Определены факторы, влияющие на скорость фотовысвобождения цисплатина, предложен механизм фотоиндуцированного восстановления пролекарств.
- Впервые получены фотоактивируемые пролекарства Pt(IV) двойного действия с ТАРФ и BODIPY в аксиальном положении, представляющие собой агенты фотоконтролируемой химиотерапии и фотодинамической терапии. Доказано, что пролекарство Pt-22 с ТАРФ в аксиальном положении является пролекарством двойного действия, способное контролируемым образом под действием синего света высвобождать цисплатин и образовывать активные формы кислорода как в водных растворах, так и в опухолевых моделях – сфероидов линии MCF-7.
- С использованием платинированного нанозлектрода показано, что пролекарство с оптимальной липофильностью Pt-7, а также пролекарство Pt-19, постепенно высвобождающее цисплатин, способны накапливаться на глубине опухолевых сфероидов MCF-7. Пролекарство Pt-7 превосходит в терапевтической эффективности цисплатин в предварительных испытаниях *in vivo*, пролекарства Pt-4 и Pt-7 с напроксеном и флурбипрофеном также являются эффективными средствами доставки цисплатина в опухоль EMT-6 мышей BALB/C.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Новые пролекарства Pt(IV) с лигандами на основе метронидазола, 2-нитроимидазола, азоароматических производных, рибофлавина, и бор-дипиррометенов могут быть получены с препаративными выходами; оптимальными синтетическими подходами для получения пролекарств Pt(IV) с лигандами различной природы являются создание связи органический лиганд – центр Pt(IV) на основе карбамата, а также азид-алкиновое циклоприсоединение;
- Антипролиферативная активность пролекарств Pt(IV) определяется рядом факторов, таких как природа аксиального лиганда, липофильность координационного соединения, природа

- линкера между аксиальным лигандом и центром Pt(IV), а также скоростью восстановления пролекарства;
- Оптимальная липофильность пролекарств Pt(IV) позволяет значительно повысить эффективность пролекарств Pt(IV) в сравнении с цисплатином, что подтверждается как значительным увеличением антипролиферативной активности пролекарств, так и повышенным накоплением в биологических системах;
- Пролекарства Pt(IV) с аксиальными лигандами на основе рибофлавина и бор-дипиррометенов представляют собой агенты фотоактивируемой химиотерапии, которые под действием излучения способны высвобождать цитотоксический комплекс Pt(II) путём переноса электрона с возбуждённого аксиального лиганда на центр Pt(IV); фотоактивируемые пролекарства Pt(IV), способные образовывать триплетные состояния представляют собой агенты двойного действия, образующие АФК при облучении;
- Пролекарство Pt(IV) с НСПВП флурбипрофеном в качестве аксиального лиганда превосходит в терапевтической эффективности цисплатин в предварительных испытаниях *in vivo*, а также способно эффективно доставлять цисплатин в опухоль после внутривенного введения.

На заседании 08.11.2023 года диссертационный совет принял решение присудить Спектору Даниилу Викторовичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» – 8 человек, по специальности 1.4.16 «Медицинская химия» – 4 человека, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 20, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председателя совета, д.х.н. проф.
академик

Белецкая И.П.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Малошицкая О. А.

8 ноября 2023 года.