

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Спектора Даниила Викторовича**

**«Синтез новых органических производных платины(IV) с  
противоопухолевым действием»**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия

Важной задачей современной органической и медицинской химии является поиск подходов к созданию веществ с направленной и доказанной биологической активностью, которые можно рассматривать как потенциальные активные субстанции в дизайне новых лекарственных средств.

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин преждевременной смертности, поэтому поиск новых активных соединений для терапии этого заболевания является важной и актуальной задачей. В арсенале современной химиотерапии присутствуют комплексные соединения платины (II): цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, и их активное применение во многом изменило подходы к химиотерапии раковых заболеваний. К сожалению, данные соединения обладают серьезными побочными эффектами, а также первичной или приобретенной резистентностью к некоторым типам опухолей.

Диссертационная работа Спектора Д.В. посвящена оригинальной области медицинской химии: поиску новых противоопухолевых соединений платины(IV) со сложными органическими лигандами. Работа представляет собой большое, комплексное исследование, включающее синтез таких соединений, в том числе соединений с фотоконтролируемым восстановлением, изучение их строения, оценка биологической активности и исследование механизма доставки и распределения в раковых клетках и опухолевых моделях.

**Целью** представленной диссертационной работы является разработка синтетических подходов к созданию пролекарств Pt(IV), дизайн и синтез новых

пролекарств Pt(IV) с биоактивными лигандами в аксиальном положении, превосходящих по своей эффективности цисплатин, исследование антипролиферативной активности полученных соединений и способности высвобождать цисплатин в *in vitro* и *in vivo*.

**Актуальность** темы диссертационного исследования заключается в поиске новых синтетических подходов к созданию пролекарств платины(IV) с аксиальными биологически активными лигандами, которые способны, в раковых клетках, высвобождать лекарственные соединения Pt(II). Такие соединения могут быть менее токсичными, с низким неселективным лигандным обменом и минимизировать побочные явления платиновой химиотерапии. Поэтому представленная работа является **актуальной** и перспективной.

**Научная новизна** работы заключается в том, что диссертантом разработаны синтетические подходы к получению пролекарств Pt(IV) с метронидазолом, 2-нитроимидазолом, азоароматических производных, производных рибофлавина и бор-дипиррометенов как аксиальных лигандов.

Разработан препаративный метод введения аксиальных лигандов в структуру комплексов Pt(IV) с использованием карбонатных линкеров и медь-катализируемых продуктов циклоприсоединения. Для новых соединений изучена антипролиферативная активность на клеточных линиях *in vitro*. Показана возможность фотоконтролируемого восстановления с производным рибофлавина и бор-дипиррометенами в аксиальных положениях. Было изучено высвобождение и распределение цисплатина из пролекарства в 3D моделях *in vitro* и в опухолях *in vivo*.

**Диссертационная работа** построена по классической форме, изложена на 249 страницах печатного текста и включает 69 схем, 81 рисунок и 22 таблицы. Список цитируемой литературы включает 250 наименования.

Во **введении** поставлена цель работы, изложены актуальность темы, степень ее разработанности в литературе, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, выносимые на защиту положения, апробация

работы, методология и методы исследования, публикации, а также структура и объем диссертационной работы.

**Литературный обзор** «Пролекарства Pt(IV) как альтернатива препаратам Pt(II): синтез и биологическое действие» хорошо структурирован, ясно написан и дает полное представление об области исследования и современном состоянии, и достижениях в этой области. Обзор охватывает данные по наиболее важным представителям этого класса соединений включает самые последние литературные данные, в том числе за последние два года. Цитируемая литература полностью соответствует теме литературного обзора. Часть данного литобзора уже опубликован в журнале «Успехи химии» Пролекарства Pt(IV) как альтернатива препаратам Pt(II): синтез и биологическое действие.

Глава **«Обсуждение результатов»** посвящена описанию экспериментальных данных, полученных при выполнении диссертационной работы. В главе обсуждаются методы и подходы к синтезу, изучение строения и свойств соединений, представляющих предмет диссертационной работы. Для подтверждения чистоты и строения соединений диссертантом используется комплексный подход с использованием нескольких физико-химических методов: ЯМР, ИК и масс-спектрометрия. Наибольший интерес представляют результаты ЯМР на ядре  $^{195}\text{Pt}$  которые однозначно позволяют говорить о степени окисления платины и лигандном окружении. Другой значительный раздел диссертации посвящен получению и изучению фотоактивных комплексов, в том числе с лигандами типа BODIPY. Было показано фотовысвобождение активной платиновой компоненты под воздействием света, и ее распределение в клетке и модельной опухоли. Полученные комплексы были оценены как возможные антипролиферативные агенты и проведена корреляция между липофильностью и активностью соединений.

Результаты исследований хорошо иллюстрируются схемами и табличными данными.

В главе «**Экспериментальная часть**» приведены данные по приборам, использованным для физико-химических исследований и биологических тестов, синтеза соединений и их физико-химические характеристики. Методики биологических исследований.

**Выводы** логичны и хорошо завершают диссертационную работу.

**Практическая значимость** диссертационной работы Спектор Даниила Викторовича не вызывает сомнений и заключается прежде всего в разработке подходов к синтезу пролекарств Pt(IV) с аксиальными лигандами различной природы, в том числе с производными нестероидных противовоспалительных препаратов и рибофлавина и бор-дипиррометенов. Показано влияние липофильности на антипролиферативные свойства пролекарств. Кроме этого, была показана возможность фотоиндуцированного процесса высвобождения цисплатина в ходе восстановления пролекарств как в экспериментах *in vitro* так и в экспериментах *in vivo*.

**Достоверность результатов**, полученных в диссертационной работе Спектор Д.В., не вызывает сомнений. Строение синтезированных соединений однозначно установлено с использованием комплекса современных физико-химических методов. Проведена оценка антипролиферативных свойств *in vitro*. Было однозначно показано фотоиндуцированное высвобождение цисплатина в экспериментах, как на клеточных структурах, так и на раковых опухолях.

**Личный вклад** автора заключается в критическом обзоре литературных данных, и опубликовано три обзора по тематике. Автором проведен весь цикл синтетических работ по получению синтезе, как промежуточных, так и целевых соединений. Проведен анализ и интерпретация структурных исследований, выполнено изучение стабильности и фотовосстановления. Автор диссертационного исследования принимал непосредственное участие в дизайне биологических экспериментов, анализе данных и подготовке публикаций.

В целом можно констатировать, что диссертационная работа Спектор Даниила Викторовича «Синтез новых органических производных платины(IV) с противоопухолевым действием» выполнена на высоком научном уровне.

Принципиальных замечаний по работе нет, хотя есть ряд незначительных замечаний, которые не снижают строго положительного впечатления от диссертационной работы:

1. Для соединений отсутствуют данные элементного анализа, а данные чистоты, полученные методом хроматографии, присутствуют только для некоторых соединений.
2. В исследовании стабильности соединений желательно было указать, какие метаболиты образуются в результате гидролитического распада.
3. В выводах желательно было сделать обобщение о структуре-активности и о проведение отбора соединения лидера.
4. В названии диссертационной работы использовался термин «органических производных платины». Не очень понятен смысл этого названия, кроме этого он нигде больше в тексте диссертации не использовался.
5. В диссертации имеется ряд опечаток и неудачных выражений.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы Спектор Даниила Викторовича ««Синтез новых органических производных платины(IV) с противоопухолевым действием»», в которой разработаны новые подходы к синтезу новых активных соединений платины(IV) с аксиальными лигандами и показано распределение и высвобождение платиновой компоненты целесообразно использовать как дополнительные разделы курсов бионеорганической и медицинской неорганической химии для студентов специализирующихся в области медицинской химии и биолого-медицинской направленности.

Работа имеет важное практическое значение для развития понимания структурных компонентов, ответственных за цитотоксическую активность комплексов платины(IV) с биологически активными аксиальными лигандами, и может быть интересна для химиков-синтетиков, работающих в области получения металлсодержащих противоопухолевых соединений.

Работа прошла необходимую и достаточную апробацию. Результаты диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, и все относятся к первому квартилю, что значительно превышает требования МГУ к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук. Материалы диссертации были апробированы на многочисленных международных и всероссийских конференциях. Автореферат и приведенные в нем публикации правильно и полно отражают содержание диссертационной работы.

### **Заключение**

Представленная диссертационная работа оставляет только благоприятное впечатление. Она является самостоятельным, завершенным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития как органической, так и медицинской химии.

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 специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия (по химическим наукам), а также 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 химических наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, **соискатель Спектор Даниил Викторович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – «Органическая химия» и 1.4.16 – «Медицинская химия».**

Кандидат химических наук, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
Химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического  
синтеза, доцент

**НАЗАРОВ Алексей Анатольевич**

Контактные данные:

Тел. +79104143545; E-mail: [nazarov@med.chem.msu.ru](mailto:nazarov@med.chem.msu.ru)

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена  
диссертация:

02.00.03 – органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.