

ОТЗЫВ

**официального оппонента Грина Михаила Александровича
на диссертационную работу на соискание ученой степени
кандидата химических наук Спектора Даниила Викторовича
«Синтез новых органических производных платины (IV) с
противоопухолевым действием»
по научным специальностям
1.4.3. Органическая химия
1.4.16. Медицинская химия**

Актуальность темы работы.

Несмотря на широкое использование в клинической практике, препараты на основе Pt(II) обладают рядом критических недостатков. Значительная доля введённого цисплатина, до 90%, необратимо связывается с макромолекулами в кровотоке, и только 1% связывается со своей биомшенью - ядерной ДНК. Неспецифичное связывание является причиной ряда тяжелейших побочных эффектов, вызываемых терапией платиносодержащими препаратами, такими как ототоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность. Другим важным побочным эффектом является приобретаемая резистентность к терапии, которая снижает эффективность противоопухолевых препаратов Pt(II) за счет ограничения накопления платины в клетках, или дезактивации препаратов внутриклеточно. Аналоги цисплатина, такие как, оксалиплатин и карбоплатин, проявляют меньшую общую токсичность, однако не превосходят цисплатин в селективности или противоопухолевой активности. Преодоление вышеуказанных недостатков и создание новых, высокоэффективных противоопухолевых препаратов на основе платины являются актуальными задачами медицинской химии. Для решения данной задачи был разработан ряд подходов, включая создание пролекарств на основе октаэдрических координационных соединений Pt(IV), которые меньше подвержены неселективному лигандному обмену, при этом во внутриклеточной среде высвобождают цитотоксические препараты Pt(II).

Общая структура работы.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключение и Списка литературы. Хотелось бы отметить широту охвата теоретического материала, связанного с пролекарствами Pt(IV) как альтернатива препаратам Pt(II). В литературном обзоре рассмотрены основные подходы к синтезу и модификации пролекарств Pt(IV) и обсуждены преимущества и недостатки рассматриваемых методов синтеза. После каждого раздела Литературного обзора следуют выводы, обобщающие материал каждой главы.

В разделе «Биологическая активность пролекарств Pt(IV)» очень подробно представлены аксиальные лиганды и их производные, которые когда-либо были включены в координационные соединения Pt(IV), при этом материал хорошо структурирован, а лиганды сгруппированы по их фармакологической активности, биологическим мишеням в опухолевой клетке, что готовит читателя к обоснованности выбора того или иного лиганда в экспериментальной работе. Особого внимания заслуживают фотоактивные лиганды или лиганды, способствующие контролируемому высвобождению под действием ультразвука.

Отрадно видеть, что диссертант в основном использует литературу, опубликованную за последние 5 лет, в которой описаны актуальные пролекарства Pt(IV), обладающие цитотоксической активностью *in vitro* в наномолярном диапазоне, селективные по отношению к опухолевым клеточным линиям, эффективно преодолевающие резистентность опухолей к цисплатину, а также контролируемым образом высвобождающие координационные соединения Pt(II).

Научная новизна диссертационной работы заключается в реализации общих подходов получения пролекарств Pt(IV) с аксиальными лигандами на основе нитроимидазолов, азоароматических соединений, рибофлавина, дибром-BODIPY. Всего получено 32 пролекарства Pt(IV), не опубликованных в литературе ранее. Разработаны новые препаративные методики синтеза пролекарств Pt(IV), основанные на введении органического фрагмента в аксиальное положение с использованием линкера на основе карбамата или медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Изучен процесс фотоконтролируемого восстановления пролекарств Pt(IV) с лигандами на основе рибофлавина и бор-дипиррометенов. Исследован профиль распределения цисплатина, образующегося при восстановлении пролекарств Pt(IV) в трёхмерных клеточных культурах – сфероидов линии MCF-7, а также непосредственно *in vivo* в опухоли EMT-6 мышей BALB/C с помощью платинированного наноэлектрода. Впервые показано фотоконтролируемое высвобождение цисплатина из пролекарства Pt(IV) с ТАРФ в аксиальном положении, а также фотоиндуцируемое образование активных форм кислорода в реальном времени в сфероидов линии MCF-7 с использованием платинированного наноэлектрода.

Экспериментальный материал очень большой и разноплановый, включает химический синтез, исследование физико-химических свойств пролекарств Pt(IV), исследование их биологической активности, исследование фотохимических свойств пролекарств Pt(IV) с фотоактивными лигандами, исследование внутриклеточной стабильности пролекарств Pt(IV) в опухолевых клетках, исследование внутриклеточного

метаболизма пролекарств Pt(IV) в трёхмерных клеточных культурах с использованием платинированного нанoeлектрода и др.

В рамках работы получено 32 новых пролекарства Pt(IV) с аксиальными лигандами на основе НСПВП, нитроимидазолов, азоароматических производных, рибофлавина и бор-дипиррометенов. Разработаны новые синтетические подходы к введению органических лигандов в аксиальное положение: первый подход основан на создании карбаматной связи между центром Pt(IV) и аксиальным лигандом путём реакции NHS эфира карбаминовой кислоты и ОН-аксиального лиганда; второй метод заключается в медь-катализируемом азид-алкиновом циклоприсоединении между фрагментом азида в аксиальном положении пролекарства Pt(IV) и терминальной тройной связью в структуре органического лиганда.

Проведено исследование биологической активности полученных пролекарств Pt(IV), показано, что новые пролекарства превосходят по антипролиферативной активности цисплатин; комплекс **Pt-7** в 150 раз более активен, чем цисплатин.

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.

Показано, что фотоактивируемые пролекарства Pt(IV) с лигандами на основе рибофлавина и бор-дипиррометенов оказывают повышенное цитотоксическое действие при облучении. Определены факторы, влияющие на скорость фотовысвобождения цисплатина, предложен механизм фотоиндуцированного восстановления пролекарств Pt(IV).

Показано, что разработанные пролекарства с аксиальными лигандами на основе ТАРФ и BODIPY являются пролекарствами двойного действия, способные под действием света высвобождать цисплатин и образовывать активные формы кислорода, в том числе в опухолевых моделях – сфероидах линии MCF-7.

Для пролекарств **Pt-7** и **Pt-19** показана способность накапливаться на глубине опухолевых сфероидов MCF-7 с помощью платинированного нанoeлектрода. Также с помощью платинированного нанoeлектрода показано, что пролекарства **Pt-4** и **Pt-7** являются эффективными средствами доставки цисплатина в опухоль ЕМТ-6 мышей BALB/C.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности эффективного использования разработанных синтетических подходов и установленных корреляций структура-свойства для направленного получения новых пролекарств Pt(IV) с лигандами различной химической природы и фармакологического профиля.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, при этом возникли некоторые вопросы и критические замечания:

1. В диссертационной работе отдельная глава посвящена азобензолам в качестве аксиальных лигандов, при этом ничего не сказано об их важном свойстве фотоиндуцированной цис/транс изомеризации, влияние которой на свойства пролекарства **Pt-15** было бы интересно изучить.

2. При исследовании фотодинамических свойств пролекарств Pt (IV) облучение проводили синим светом 450 нм. Если в случае экспериментов *in vitro* на клеточных линиях выбор длины волны облучения не столь важен, то на организменном уровне проникновение света в ткань будет ничтожно и не позволит высвободить цисплатин в глубокозалегающих и пигментированных опухолях.

3. При изучении внутриклеточного накопления пролекарств Pt (IV) каким образом учитывалось неспецифическое «налипание» липофильных субстанций на внешнюю поверхность мембран клеток?

4. В диссертационной работе получено много пролекарств Pt (IV) гидрофобного характера. Как решался вопрос об их солюбилизации?

5. В диссертационной работе встречается много опечаток, отсутствие пробелов между словами, плохие выражения: не «фотопоглотитель», а «фотосенсибилизатор», в соединении **137** присутствует не «порфирин», а «хлорин» и др.

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 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.

На основании анализа текста представленной в Диссертационный совет МГУ.014.1 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова диссертационной работы Спектора Даниила Викторовича на соискание ученой степени кандидата химических наук работы можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и заключения** являются обоснованными.

Работу можно классифицировать как законченное научное исследование, результаты которого составили предмет восьми статей в ведущих международных и отечественном журналах. Работу можно считать *соответствующей специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.16 – медицинская химия.*

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
заведующий кафедрой химии и технологии
биологически активных соединений,
медицинской и органической химии
ФГБОУ ВО «МИРЭА –
Российский технологический университет»

Грин Михаил Александрович

Подпись М.А. Грина М.А. заверяю

Зам. Первого проректора РТУ МИРЭА

Ефимова Ю.А.

Контактные данные:

Тел. +7 916 604-71-05; E-mail: grin@mirea.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.10 - биоорганическая химия

Адрес места работы:

119571, Москва, проспект Вернадского, дом 86