

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Отвагина Василия Федоровича на тему: «Синтез и противоопухолевая активность новых конъюгатов фотосенсибилизаторов на основе природных хлоринов» по специальности 02.00.03 — Органическая химия

В последние десятилетия развитие методов лечения онкологических заболеваний является крайне актуальной областью науки. Основными недостатками радио- и химиотерапии является их комплексное токсическое действие на организм пациента. Поэтому активно ведутся разработки новых терапевтических подходов, обладающих не только высокой эффективностью лечения, но и минимальными побочными эффектами для организма человека в целом, таких как таргетная и иммунотерапия, а также фотодинамическая терапия рака. Метод ФДТ основан на применении фотосенсибилизаторов — веществ, способных избирательно накапливаться в опухолевых клетках, а при облучения светом определённой длины волны сенсibilизировать образование синглетного кислорода, эффективно поражающего клетки. Важным достоинством метода ФДТ, помимо его неинвазивности, является возможность одновременного проведения флуоресцентной диагностики (ФД) опухоли. Одним из активно развивающихся направлений развития метода ФДТ является разработка конъюгатов фотосенсибилизаторов с функциональными фрагментами, обеспечивающими лучшую растворимость, дополнительную цитотоксичность, флуоресцентную диагностику. Синтез полифункциональных агентов для ФДТ значительно расширяет возможности метода лечения онкологических заболеваний.

Диссертационная работа Отвагина В. Ф. содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Следует отметить очень обстоятельный и интересный литературный обзор. В нем рассмотрены механизм воздействия фотосенсибилизаторов (ФС) на клетку, пути гибели клеток во время ФДТ, физико-химические характеристики ФС, перечислены применяемые в практической медицине ФС, а также разрабатываемые новые

конъюгированные препараты для ФДТ. На основе представленных данных можно сделать вывод о высоком потенциале ФДТ для лечения раковых заболеваний, а также о том, что тема конъюгированных препаратов для ФДТ находится на стадии разработки, поэтому проведение научно-исследовательских работ по этому направлению является **актуальной научной задачей**. Выполненный литературный анализ также показывает оригинальность и новизну запланированных в диссертационной работе исследований.

Целью диссертационной работы Отвагина В. Ф. является создание конъюгатов фотосенсибилизатора с химиотерапевтическими препаратами, которые обладают избирательным связыванием с опухолью и ингибированием её роста. Ожидаемым результатом может быть повышение селективности накопления конъюгата в опухоли за счет связывания с онкоэкспрессируемыми клеточными рецепторами и увеличение терапевтической активности конъюгата за счет цитотоксического действия. В качестве ФС были выбраны производные хлорина-*e6*, поскольку препараты на их основе обладают минимальной системной токсичностью и быстро выводятся из организма. В качестве второй компоненты использовались цитостатики вандетаниб и кабозантиниб, одобренные для клинического использования при лечении рака щитовидной железы и почек.

Синтетические работы диссертации включали синтез лиганда на основе хинозолина (производное вандетаниба) с получением азид-содержащего производного, модификация метилфеофорбид-а с целью введения алкинового заместителя, получение их конъюгата с использованием реакции 1,3-диполярного присоединения. В составе конъюгата варьировался центральный катион металла (цинка, палладия и индия), тип линкера между хлорином и производным хинозолина, а также дополнялся углеводным остатком для увеличения растворимости. В работе также синтезирован конъюгат кабозантиниба с хлориновым фотосенсибилизатором, соединенные

между собой β -глюкуронидным линкером, расщепляющимся под действием β -глюкуронидазы.

Строение и состав полученных в работе соединений подтверждены автором с помощью комплекса физико-химических методов анализа: ЯМР- и ИК-спектроскопии, MALDI, ESI масс-спектрометрии.

Изучение противоопухолевой активности выявило влияние структуры и состава препарата на проявляемую цитотоксичность. Так, использование полиэтиленгликоля в качестве линкера в конъюгате хлорина с хинозолином позволило значительно улучшить противоопухолевую активность и достичь 1000-кратное увеличение световой цитотоксичности по сравнению с темновой. Высокую цитотоксичность продемонстрировал конъюгат, содержащий углеводный остаток. **Практическая значимость работы** заключается в том, что проведенные биологические исследования достаточно убедительно показали преимущества сочетания нескольких функциональных молекул в одном конъюгате. Разработанные сложные конъюгаты продемонстрировали высокую токсичность в сочетании с более высокой растворимостью, накоплением в тканях и селективной доставки в определенные органы.

Следует отметить, что на всех этапах проведения исследовательской работы были, в основном, решены поставленные задачи, а **также получены новые оригинальные результаты**. Так, разработаны методы получения конъюгатов производных хлоринов с производными хинозолина, а также тройные конъюгаты хлорин-хинозолин-углевод с высокими выходами, получение металл-содержащих конъюгатов потребовало разработки путей синтеза, специфичного для каждого типа металла. Ярким достижением в работе явилось получение конъюгата углеводсодержащего хлоринового металлокомплекса с цитостатиком кабозантиниб с расщепляющимся β -глюкуронидным линкером. Конъюгат был получен в результате 30-ти стадийного синтеза, исходя из феофорбида, апоцинина и глюконолактона, многие из стадий потребовали подбора подходящих методов и условий

проведения. В работе синтезировано и охарактеризовано более 40 соединений, заметная часть которых представляет собой сложные композиции органических фрагментов.

Таким образом, Отвагиным Василием Федоровичем выполнено интересное и обстоятельное исследование, направленное на разработку синтеза 8 новых конъюгированных хлориновых фотосенсибилизаторов, отличающихся строением линкера, наличием катионных или углеводных остатков, типом цитостатика. Автором определены фотофизические характеристики полученных соединений, совместно с сотрудниками ИББМ ННГУ им. Н.И. Лобачевского оценена их *in vivo/in vitro* противоопухолевая активность. **Основные положения и выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнений.**

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах *J. Med. Chem.* (ACS), *Eur. J. Med. Chem* и *Mendeleev Communications* (Elsevier), входящих в международные реферативные базы данных, а также 1 патент Российской Федерации. Результаты исследования были представлены на ряде международных, всероссийских и региональных конференций.

Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

Изложенный материал соответствует пунктам: 1. «Выделение и очистка новых соединений», 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии СО РАН и в других

организациях, где проводятся исследования в области органической и медицинской химии.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания.

1. В экспериментальной части некоторые из полученных соединений охарактеризованы только методом ЯМР-спектроскопии (131, 134, 137, 141, 143, 145, 162, 163). С чем это связано?
2. Почему не измеряли квантовый выход генерации синглетного кислорода для всех синтезированных конъюгатов? Это важная характеристика, от которой зависит фотодинамическая активность препарата. Очевидно, что как модификация структуры, конъюгация, так и введение центрального катиона металла должны существенно влиять на эту характеристику.
3. На стр. 107 по тексту может быть имелось в виду соединение **169**? Ведь указанное соединение **168** – это промежуточный продукт при получении конъюгата **169**.
4. Конъюгат **169** демонстрирует низкий квантовый выход генерации синглетного кислорода – 22% (у эффективных ФС обычно 70-90%). В чем тогда может быть причина высокой световой цитотоксичности?
5. Тушение флуоресценции для металл-содержащих конъюгатов объясняется протеканием процессов переноса энергии. Не ясно, откуда – куда энергия переносится? Есть ли для такого переноса основания? Почему не рассматриваются и другие возможные конкурентные процессы как процессы переноса заряда MLCT, LMCT?
6. Приведенные значения цитотоксической активности несомненно показывают хорошие характеристики ряда синтезированных конъюгатов. Хорошо бы в таблицах с этими значениями представить данные для уже известных препаратов на основе аналогичных хлоринов. Ведь смысл разработки новых более сложных препаратов должен быть, если они хотя бы не демонстрируют ухудшение цитотоксической активности.

Высказанное замечание и ни в коей мере не умаляет достоинств работы. В целом работа производит впечатление очень хорошей работы в области направленного органического синтеза сложных биологически активных соединений.

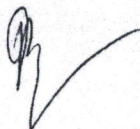
Учитывая актуальность проведенного исследования, его объем, новизну, научную и практическую значимость полученных результатов, достоверность выводов, считаю, что диссертация соответствует всем требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор – Отвагин Василий Федорович, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
заместитель директора

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

О. А. Федорова



04.12.2020

Контактные данные:

тел.: +7(910)4221085, email: fedorova@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119334, г. Москва, ул. Вавилова, дом 28.

Тел.: +7(499) 1359280; e-mail: fedorova@ineos.ac.ru

Подпись Федоровой О. А. удостоверяю:



Ученый секретарь ИНЭОС РАН

(Гулакова Е. Н.)