

“УТВЕРЖДАЮ”



ДИРЕКТОР ИОХ РАН  
Академик РАН  
М.П.Егоров

06 мая 2014 г.

№ 12104-184/2171, 2

### ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе Полины Николаевны Веремеевой «Синтез и исследование новых амфифильных соединений на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Диссертационная работа П.Н.Веремеевой посвящена разработке подходов к синтезу липидоподобных амфифильных соединений на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, а также изучению их встраивания в липосомальную мембрану и влияния на ее целостность в различных условиях. Такие соединения при наличии определенных заместителей в каркасе способны претерпевать конформационные перестройки в присутствии солей двухвалентной меди или при протонировании, тем самым повышая проницаемость липидного бислоя. Это может обеспечивать управляемое выделение веществ, находящихся во внутреннем объеме липосом.

В настоящее время в литературе уделяется большое внимание направленной доставке лекарственных веществ с помощью липосом. (Липосомы - это сферические частицы, внутренний объем которых отделен от внешнего раствора бислоем из природных или синтетических липидов.) Внутри липосом в организме (в частности, в кровотоке) могут транспортироваться различные соединения. В связи с этим, важными задачами являются как стабилизация липосом, так и увеличение их проницаемости под действием внешних факторов после доставки к заданному объекту.

Тема диссертационной работы находится в русле современных исследований в данной области и несомненно является актуальной. Выполненные исследования представляют практический интерес, поскольку в дальнейшем на основе полученных результатов могут разрабатываться средства адресной доставки лекарственных веществ. Кроме того, так как липосомы обычно рассматриваются как модели для изучения поведения клеточных мембран, возможности управления процессами, происходящими в липидном бислое, вызывают большой интерес исследователей.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 136 наименований. Работа изложена на 122 страницах печатного текста.

В весьма полезном многоплановом и интересном обзоре литературы на доступном химику-органику уровне рассматриваются способы доставки лекарственных веществ к биологическим мишеням. Затем приводятся подходы к синтезу производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, их комплексообразующие свойства, обсуждается конформационный анализ 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов. Кроме того, в одном из разделов этой главы рассматриваются некоторые свойства липосом и возможности их применения как систем направленной доставки лекарственных веществ. Обзор литературы достаточно полно и с необходимой долей критического подхода охватывает современные источники по заявленной теме.

Глава «Обсуждение результатов» посвящена ключевым результатам диссертационной работы, обсуждению разработанных подходов к синтезу и выделению амфифильных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, встраиванию их в липосомы и управлению с их помощью проницаемостью липидного бислоя. В экспериментальной части описаны объекты и методы исследования, изложены экспериментальные результаты работы, приведены методики синтеза целевых соединений.

К наиболее существенным результатам диссертационной работы можно отнести следующие. Автором предложен принципиально новый класс структур, способных встраиваться в липидный бислой липосом и влиять на его проницаемость под действием внешних факторов. Диссертантом впервые разработаны методы синтеза и выделения 3,7-диалкил- и 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов и 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с длинными алкильными заместителями при атомах азота. Условия в каждом отдельном случае тщательно подбирались с целью повышения выхода и облегчения выделения целевых веществ, что далеко не всегда было тривиальной задачей. Структуры синтезированных соединений доказаны спектральными методами и не вызывают сомнений, состав подтвержден данными элементного анализа либо масс-спектрами высокого разрешения. Показана возможность встраивания синтезированных веществ в липидный бислой липосом и подобрана оптимальная длина заместителей для этой цели. Найдено, что при образовании комплекса 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов, встроенных в липидный бислой липосом, с катионами меди (II), резко повышается проницаемость липидного бислоя и наблюдается высвобождение инкапсулированных в липосомах веществ. Это объясняется изменением

конформации каркаса 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов при комплексообразовании, приводящем к движению длинных алкильных заместителей, что оказывает влияние на плотность упаковки липидов. Поскольку рН многих опухолевых клеток находится в слабокислой области (рН может достигать значения 5,6), для создания прототипов липосомальных контейнеров, доставляющих лекарственные вещества к ним, представляет интерес модификация липосом соединениями, изменяющими конформацию при протонировании в таких условиях. Автором достигнуты существенные результаты в этом направлении. В частности, показано, что в слабокислой среде наблюдается значительное увеличение проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами с длинными алкильными заместителями. Как и в случае комплексообразования, это объясняется изменением конформации каркаса при протонировании.

В качестве замечаний и пожеланий можно отметить следующее:

Было бы интересно рассмотреть возможность инкапсулирования в модифицированные липосомы каких-либо противоопухолевых веществ, например, доксорубицина, а не только флуоресцеина и хлорида натрия. Также представляло бы интерес обсуждение рКа для водорастворимых аналогов исследованных соединений с короткими заместителями, что могло бы послужить в качестве реперных данных при дизайне новых амфифильных структур, изменяющих конформацию каркаса при протонировании в определенном интервале рН. В работе имеется несколько несущественных опечаток. Однако сделанные замечания не отражаются на общем высоком уровне работы и носят скорее характер пожеланий.

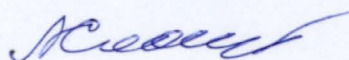
При анализе работы в целом, следует отметить, что результаты, полученные Веремеевой П.Н., являются новыми и оригинальными, они могут послужить основой для дальнейших разработок с важными практическими применениями. Работа выполнена на высоком научном уровне. Диссертация тщательно оформлена, выводы полностью обоснованы и базируются на обширном экспериментальном материале.

Результаты работы могут быть использованы в, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, ИОХ Сибирского Отделения РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева и других научных коллективах. Исследование практически полезных свойств липидоподобных амфифильных соединений на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана открывает широкие возможности для создания новых высокоактивных соединений с противоопухолевыми свойствами.

Автореферат диссертации по содержанию полностью соответствует содержанию работы. По актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений,

достоверности полученных данных и выводов, научной новизне, теоретической и практической значимости исследований, представленная диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор – Веремеева Полина Николаевна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Отзыв обсужден на семинаре лаборатории Медицинской химии № 17 Института органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН (протокол № 5).

Доктор химических наук



А.В.Самет

Ведущий научный сотрудник

Лаборатории медицинской химии № 17