

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зефирова Николая Алексеевича на тему
«Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с
противоопухолевой активностью», представленной на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и
02.00.03 – «Органическая химия»

В современном мире при увеличении продолжительности жизни в развитых и большинстве развивающихся стран отмечается существенный рост числа онкологических заболеваний. Так по данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в феврале 2017 г., в ближайшие 20 лет число новых заболевших возрастет примерно на 70%. Легко представить, что через считанные десятилетия, когда количество пожилых людей (старше 60 лет) и более молодого населения почти сравняется, в здравоохранении в области онкологии может сложиться катастрофическая ситуация. При равной численности работоспособного и пожилого населения, значительная часть которого страдает от онкологических заболеваний, будет весьма затруднительно, за счет государственных средств, обеспечивать должный уровень медицинской помощи онкологическим больным, требующей больших финансовых затрат.

В связи с этим, представляется крайне актуальной задача расширения номенклатуры производства противоопухолевых веществ, обладающих высоким уровнем эффективности при пониженной общей токсичности. Данная задача решается с использованием методов и приемов молекулярного дизайна, таких как биоизостерическая замена, когда за основу дальнейших исследований берется соединение-лидер с известной противоопухолевой активностью, а затем проводится его структурная оптимизация путем подбора атомов или групп атомов потенциально усиливающих целевой вид фармакологической активности молекулы-прототипа.

При всем разнообразии механизмов развития и роста злокачественных опухолей и, соответственно, вариантов борьбы с ними, одним из основных методов является воздействие на систему микротрубочек, входящих в состав цитоскелета, как ключевую систему в обеспечении жизнедеятельности клетки.

Цель, сформулированная Николаем Алексеевичем в его диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, в полной мере соответствуют высокой степени актуальности задач стоящих перед здравоохранением и фармацевтической отраслью в области борьбы с онкологическими заболеваниями.

Диссертантом проведена серьёзная работа по систематическому исследованию серии веществ, разработанных им с использованием методов молекулярного

моделирования. Им же впоследствии был осуществлен химический синтез данных соединений, а также интерпретация и обобщение материалов биологических исследований.

Большим успехом автора является создание ряда соединений - производных *N*-(8-(адамант-1-илокси)-8-оксооктаноил)-*N*-дезацетилколхицина, обладающих цитотоксичностью в наномолярных концентрациях в отношении клеток карциномы A549, которая сопоставима с таковой у клинически используемого тубулин-направленного противоопухолевого препарата растительного происхождения - паклитаксела («Таксол»[®]). Следует отметить, что источником паклитаксела для медицинских целей является тис коротколистный, а также в случае многостадийного получения полусинтетического препарата - тис ягодный. Ввиду того, что оба растения занесены в Красную книгу мира, задача удешевления производства паклитаксела может встретить заметные трудности, что в ещё большей степени подчеркивает значимость диссертационной работы Николая Алексеевича.

Кроме этого, диссертант исследовал ряд соединений, в которых в качестве фрагмента способного связываться с колхициновым доменом тубулина, использован 2-метоксиэстрадиол, отличающийся низкой общей токсичностью и, таким образом, внес определенный вклад в снижение общей токсичности противоопухолевых препаратов, которая, к слову, у паклитаксела в некоторых случаях весьма существенна.

Все целевые вещества в рамках диссертационной работы так или иначе синтезированы из коммерчески доступных соединений с использованием удобных схем. Синтез препаратов, предложенных автором, с высокой вероятностью должен иметь положительное влияние на их конечную стоимость, что особенно важно в свете задач импортозамещения в российской фармацевтической отрасли.

Николаю Алексеевичу также удалось внести заметный теоретический вклад в химию мостиковых соединений, обнаружив реакцию раскрытия оксиранового цикла, катализируемую фторидом бора, с последующей одновременной внутримолекулярной циклизацией образовавшегося альдегида в бицикло[3.3.1]нонановое производное и восстановлением его при участии переноса гидрид-иона от одного из исходных компонентов реакции. Данная реакция, кроме теоретического, может представлять также и практический интерес с точки зрения снижения трудоемкости синтеза целевых соединений.

Следует особо отметить, что для большинства синтезированных диссертантом веществ были комплексно проанализированы эффекты оказываемые ими на белок тубулин в живых клетках карциномы A549, такие как деполимеризация, кластеризация, а

также экзотический "закручивающий" эффект, который ранее не наблюдался, и на основании полученных данных сделаны выводы об имеющихся корреляциях структура-активность.

Вместе с тем, по диссертационной работе имеется следующее замечание: автору стоило больше внимания уделить исследованию синтезированных веществ на общую токсичность, тем более, что важность данного аспекта отмечена в разделе, посвященном актуальности диссертации.

Невзирая на сделанное замечание, диссертационная работа Зефирова Н.А., несомненно, заслуживает положительной оценки, полностью соответствует и даже превосходит требования, предъявляемые ВАК РФ к диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335) на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.03 – «Органическая химия», а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук.

Академик РАН, доктор химических наук (специальность 02.00.06. – «Химия высокомолекулярных соединений»), президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолГТУ), заведующий кафедрой «Аналитическая, физическая химия и физико-химия полимеров»

Новаков Иван Александрович

Адрес: 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28

Телефон: +7(8442)24-80-00

e-mail: president@vstu.ru

Кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – «Органическая химия»), доцент кафедры «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолГТУ)

Бабушкин Александр Сергеевич

Адрес: 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28

Телефон: +7(8442)24-81-35

e-mail: a_babushkin@vstu.ru

