

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зефирова Н.А. «Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с противоопухолевой активностью», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 - Органическая химия

Актуальность темы диссертационного исследования Зефирова Н.А. не вызывает сомнений. В настоящее время число онкологических заболеваний продолжает неуклонно расти, что вызывает постоянную необходимость в разработке новых противоопухолевых препаратов. Однако спользуемые в настоящее время в клинической практике препараты являются достаточно дорогостоящими и высокотоксичны, Поэтому особый интерес представляет собой синтез эффективных веществ, действующих на тубулин с относительно простой химической структурой. Используемые в настоящее время в клинической практике препараты являются достаточно дорогостоящими и отличаются высокой общей токсичностью, поэтому представляет интерес создание новых структурных типов лигандов тубулина. Для решения данной задачи в диссертационном исследовании Зефирова Н.А. использован прием биоизостерической замены атомов или групп в молекулах соединений-лидеров. В качестве соединений-лидеров выбраны тубулоксластин, подофиллотоксин, 2-метоксиэстрадиол и комбретастин А-4, обладающие высокой цитотоксичностью *in vitro* и *in vivo*. Структурная модификация вышеназванных соединений-прототипов позволила получить неописанные ранее классы веществ, действующих на тубулиновую систему, и внести теоретический вклад в химию мостиковых соединений. А благодаря биотестированию полученных соединений определены вещества, проявляющие цитотоксичность по отношению к клеткам эпителиальной легочной карциномы человека А549 в низком наномолекулярном интервале концентраций, активность которых сравнима с таковой для клинически используемого противоопухолевого препарата - таксола и перспективные для дальнейших исследований *in vivo*. Таким образом, не вызывают сомнений практическая значимость и научная новизна работы.

Как следует из автореферата, структура диссертации соответствует современным требованиям. Обсуждение результатов состоит из четырех глав, каждая из которых посвящена модификации структур известных лигандов тубулина - тубулоксластина, подофиллотоксина, 2-метоксиэстрадиола и комбретастина А-4 или их близких аналогов соответственно - с использованием различных типов классической и неклассической изостерической замены. Проведены молекулярное моделирование и биотестирование

большинства полученных соединений и установлена корреляция *структура - активность*
Выводы соответствуют поставленным задачам.

Замечаний по работе нет.

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационное исследование Зефинова Н.А. «Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с противоопухолевой активностью», полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 - Органическая химия.

Руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ
отдела нейрофармакологии Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» г.Санкт-
Петербург

Доктор биологических наук (органическая химия и фармакология)


Л.Б.Пиотровский

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт
экспериментальной медицины»
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад.Павлова, д.12.
Телефон: +7-812-234-32-38
Электронная почта: levon-piotrovsky@yandex.ru

Подпись Л.Б.Пиотровского заверяю



