

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зефирова Николая Алексеевича
«Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с
противоопухолевой активностью»

на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальностям: 02.00.16 – Медицинская химия

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация посвящена решению одной из весьма важных и актуальных проблем современной медицинской химии, органической химии и фармакологии – направленному поиску и синтезу, с применением фундаментальных подходов медицинской химии, новых соединений с противоопухолевой активностью на основе концепции биоизостеризма, с последующим экспериментальным изучением полученных веществ на способность связываться с тубулином и соотносимую с этим эффектом цитотоксическую активность в отношении клеток карциномы А549. В настоящее время разработка новых противоопухолевых лекарственных средств является одним из магистральных направлений медицинской химии и фармакологии.

Исследование носит фундаментально-прикладной характер. Работу отличает корректно поставленная цель, грамотно сформулированные задачи, адекватно подобранные методы исследования. Бесспорны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

При выполнении исследования автор расширил область применимости концепции биоизостеризма и самостоятельно разработал новый подход к мишень-ориентированному дизайну и синтезу противоопухолевых лигандов тубулина, основанный на сочетании трех классических и неклассических методов биоизостерической модификации структур биологически активных веществ.

Проведенное исследование характеризуется тщательностью и значительным объемом проведенной экспериментальной работы, в том числе по синтезу пяти классов тубулин-активных соединений – линкерных производных колхицина и адамантана, 2-метоксиэстрадиола и адамантана, комбрестатина А-4 и адамантана, колхицина и бициклононана, мостиковых аналогов подофиллотоксина; с последующим биологическим тестированием синтезированных веществ. Всего автором было синтезировано более 100 новых соединений, примерно 40 из них были затем изучены в экспериментах *in vitro* на

тубулин-связывающее действие (деполимеризация микротрубочек и образование кластеров) и на цитотоксическую активность в отношении клеток карциномы A549.

Необходимо отметить профессиональное использование современных специализированных компьютерных методов поиска биологически активных соединений и анализа механизмов их молекулярного действия, в том числе методов докинга, анализа 3D-сходства, классических QSAR-подходов.

Замечательно, что данная работа выполнена комплексно, так сказать, *ab ovo* – последовательно проведена разработка новых путей синтеза и собственно синтез многочисленных новых веществ, выполнено *in silico* молекулярное моделирование, докинг и исследование молекулярного механизма взаимодействия новых соединений с различными сайтами тубулина, проведено биологическое тестирование противоопухолевой активности и морфологические исследования тубулин-связывающего действия синтезированных веществ, найдены высоко активные соединения (в диапазоне наномолярных концентраций).

Особо следует подчеркнуть, что автором убедительно доказана валидность предлагаемого подхода к направленному конструированию биологически активных соединений, основанного на сочетании различных биоизостерических методов модификации противоопухолевых структур – найдены новые высокоактивные вещества, выявлен новый перспективный хемотип лигандов тубулина.

Специально нужно отметить, что в результате проделанной работы автором разработана методология общего характера и создан реальный рабочий инструмент для поиска новых тубулин-связывающих противоопухолевых веществ.

Замечаний по автореферату нет. В целом работа построена логично, реферат диссертации хорошо оформлен и иллюстрирован, стиль изложения содержателен и корректен. Достоверность данных не вызывает сомнения, выводы соответствуют полученным результатам. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, практически значима.

Основные результаты диссертации обсуждались на 9 международных и российских конференциях, подтверждены 24 публикациями, из которых 12 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ и индексируемых в Web of Science и SCOPUS (импакт-фактор от 0.445 до 1.752).

Все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертация Н.А.Зефирова «Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с противоопухолевой активностью» является законченной научно-исследовательской работой и соответствует всем квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ,

Старший научный сотрудник НИИ фармакологии ВолГМУ,

Руководитель лаборатории информационных технологий, молекулярного моделирования и компьютерного поиска лекарственных веществ Научного центра инновационных лекарственных средств ВолГМУ,

Заместитель председателя Российской секции Международного общества «The Cheminformatics and QSAR Society»,

Доктор биологических наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология),

Старший научный сотрудник (доцент)

Васильев Павел Михайлович

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1,

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, кафедра фармакологии и биоинформатики;

тел. +7 (844-2) 97-15-34; E-mail: pvassiliev@mail.ru.

