

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тихомирова Александра Сергеевича
на тему: «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных
гетероаренантрахинонов», представленной на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Соединения на основе антрахинона представляют интерес для разработки на их основе красителей, биологически активных соединений, инициаторов полимеризации, органических полупроводников и др. практически важных материалов. Особое значение антрахиноны, аннелированные с другими циклами, представляют для создания антибиотиков и противоопухолевых средств. Среди последних следует выделить препарат доксорубицин, который активно используется в химиотерапии онкологических заболеваний. Несмотря на открытие отдельных противоопухолевых соединений в ряду линейных гетероаренантрахинонов, систематический анализ закономерностей связи структура-активность их полифункциональных производных, включая гетероаренантрахинонкарбоновые кислоты, не проводился.

Такая комплексная оценка зависимости противоопухолевых свойств от структуры тетраядерных производных антрахинонов была проведена в диссертационном исследовании Тихомирова А.С. Автором была разработана как сама методология построения полифункционально замещённых гетероаренантрахинонов, включающая способы аннелирования карбо- и гетероциклов к антрахинону, так и пути трансформации отдельных заместителей и функциональных групп в полученных продуктах. Это позволило существенно расширить возможности для дизайна соединений с заданными биологическими свойствами. Синтез широкой библиотеки производных гетероаренантрахинонов, содержащих замещённую карбоксамидную и другие функциональные группы в различных положениях тетрациклического скаффолда, а также варьирование заместителей в *peri*-положениях хинонового ядра, позволил изучить их антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток и отобрать соединения-лидеры. Было установлено, что структура гетероциклического ядра и циклического диамина в составе карбоксамидной группы гетероаренантрахинонов играют ключевую роль для преодоления Pgp-опосредованной резистентности опухолевых клеток. Применение методов мишень-ориентированного дизайна, включая молекулярное моделирование, позволило разработать высокоаффинные и селективные лиганды G-квадруплексов, а также ингибиторы протеинкиназ Aurora. Отобранные соединения-лидеры, действующие на ряд внутриклеточных мишеней, включая нуклеиновые кислоты,

топоизомеразы 1 и 2, Sirt1 и tNOX, протеинкиназы Aurora A и B, подтвердили перспективы разработки новых мультитаргетных противоопухолевых средств на основе конденсированных антрахинонов.

Автореферат диссертации отражает суть научного исследования, соответствует содержанию статей по теме диссертации и не вызывает вопросов о научной составляющей работы и сформулированных выводах.

Замечания.

1. В авторефератах по специальности 1.4.3. Органическая химия, при написании схем химических реакций, принято приводить больше информации об условиях их проведения. Например, на рисунке 28 при N-метилировании соединения 128 целесообразно привести температуру и время реакции, чтобы показать отличия от реакции метилирования соединения 129 на рисунке 29. На рисунке 36 при превращении соединения 158 в 152 привести количество TBAF; на рисунке 41 и 8 – указать температуру и др.
2. На стр. 11, рис. 9, требуется пояснение, для чего проводился гидролиз двух различных эфиров, если оба превращения приводят к одному и тому же продукту.
3. При обсуждении противоопухолевых свойств синтезированных автором молекул *необходимо* приводить сравнение их активности с препаратами, используемыми в медицинской практике. Лучше всего – в табличном виде. В автореферате не везде приводится сравнение даже с ранее разработанным в ФГБНУ «НИИНА» соединением-аналогом ЛХТА-2034. В этой связи остаётся за скобками главный итог работы. Были ли в диссертации получены вещества, превосходящие по своим цитотоксическим свойствам имеющиеся лекарственные средства?

Основные положения диссертационной работы отражены в 24 статьях в журналах из перечня ВАК, индексируемых международными базами данных Web of Science/Scopus. Этого достаточно для защиты диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук. Помимо этого, материалы исследования легли в основу 4 патентов РФ на изобретения. Опубликованные автором статьи содержат описание методик химических и биохимических экспериментов, а также спектральные характеристики новых соединений, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Таким образом, опираясь на сказанное выше, можно заключить, что диссертационная работа «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» по достоверности и научной новизне полученных результатов соответствует требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении

высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103ОД от 14.09.2023 г., а ее автор, Тихомиров Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Даю свое согласие на обработку персональных данных.

Зубков Фёдор Иванович,

доктор химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия,

доцент кафедры органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН»).

Почтовый адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Телефон: +7 916 142 03 86

Адрес электронной почты: izubkov@sci.pfu.edu.ru

3 сентября 2024 года


Подпись Зубкова Ф.И. заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета
университета, д.и.н., профессор





Курылев К.П.