

Отзыв на автореферат диссертации

Семакова Алексея Владимировича:
МОДИФИКАЦИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИРОДНЫМИ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ,
представленной на соискание кандидата химических наук
по специальности 1.4.16. - Медицинская химия

В представленной работе впервые были синтезированы гибридные молекулы (конъюгаты), соединяющие в себе фрагмент молекулы антрациклинового антибиотика и сесквитерпеновых лактонов со структурными типами эвдесманолоидов, гваянолидов, эремофианолидов, гемакранолоидов. Впервые показана возможность использования сесквитерпеновых лактонов для модификации антрациклинов напрямую как строительных блоков в реакции аза-Михаэля.

Семаков Алексей Викторович выполнил работу на актуальную тему – синтезировал и изучил свойства новых производных антрациклиновых антибиотиков, конъюгированных с фармакофорной группой, представленной различными сесквитерпеновыми лактонами (СЛ).

В первой части изложена разработка методов получения и синтезирована большая серия соединений из группы полутерпенов. Для синтезированных новых соединений получены характеристики, подтверждающие их структуру. Применены разнообразные методы синтеза, критически обсуждены полученные результаты.

Вторая часть работы посвящена конъюгации антрациклинов с сесквитерпенами. Были выбраны даунорубицин и доксорубицин - главные представители высокоактивных противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков, применяемых в клинике, а также ранее описанный 5-иминорубицин. Направления модификации антрациклинов вполне оправдано, т.к. ранее было показано, что введение в аминогруппу даунозамина этих антибиотиков заместителей алкильного типа может приводить к повышению цитотоксичности, а значит и эффективности. Задача заключалась не только в том, чтобы увеличить цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, но и добиться при этом снижения токсичности против нормальных клеток органов человека.

Третья часть работы посвящена изучению биологических свойств полученных соединений. Было показано, что для серии из 12 конъюгатов даунорубицина усредненные данные по цитотоксичности в отношении 4-х типов нормальных клеток (FLECH-T, HEK-293, MDCK-M и NIH/3T3) лишь немного уступали в цитотоксичности исходному даунорубицину.

Для полученной серии аналогичных аминоконъюгатов с доксорубицином было установлено, что, хотя они и обладали более высоким цитотоксическим действием, чем для доксорубицин, но для них была отмечена бóльшая избирательность действия в отношении линии клеток HeLa и PANC-1c в сравнении с другими линиями A549, MCF7 и HCT116. Также важно отметить, что среди них конъюгаты 1-DOX, 2-DOX и 44-DOX действовали на эти модели в несколько раз более избирательно по сравнению с нормальными клетками (HEK293) (эмбриональный почечный эпителий). Полученные данные свидетельствовали о перспективности дальнейшего тестирования противоопухолевого действия этих производных на оптимальных моделях в условиях *in vivo*.

Приготовлены также производные 5-имино-даунорубицина (ID) с СЛ. К сожалению, цитотоксическая активность для этого типа конъюгатов, в частности 5-ID и 1-51ID, хотя и была выше таковой, чем для даунорубицина, но их цитотоксичность в отношении линий опухолевых клеток HeLa, A549, MCF7 и HCT116 превышала цитотоксичность в отношении нормальных клеток HEK293.

Параллельные испытания в определенном режиме времени конъюгата SL04-DAU и исходного антибиотика DAU на цитотоксическое действие на линии – родительский K562 и резистентной к даунорубицину K562/DNR показали, что на всем протяжении опыта конъюгат SL04-DAU оставался достоверно более активным соединением, чем даунорубин.

Работа впечатляет по объему и выполнена на высокой теоретическом и экспериментальном уровне. Продемонстрированы разнообразные реакции превращений сесквитерпенов, которые могут быть полезны для развития химии этого класса природных соединений. Автор показал владение различными методами современной органической химии. Полученные результаты отражены в публикациях и соответствуют изложенному материалу. Выводы свидетельствуют о выполнении поставленных задач.

Основное содержание работы опубликовано в 14 статьях в отечественных и иностранных научных 5 журналах, рекомендованных ВАК, 1 статье в научном журнале, входящем в список РИНЦ и в 27 тезисах в сборниках докладов конференций.

К сожалению, имеются замечания.

- 1) Стр. 5, 8-я строка сверху: цитотоксичность неправомерно названа острой токсичностью.
- 2) Допущено в тексте двойное обозначение одних и тех соединений: 8-DAU- это SL18-DAU, 11-DAU (SL72-DAU) (стр. 17, последняя строка) и т.д., что вносит путаницу при чтении материала.

Отмеченные замечания не умаляют достоинств представленной работы. По актуальности выбранной темы и новизне полученных результатов и их значению для дальнейших исследований диссертационная работа Семакова Алексея Викторовича соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции от 11 сентября 2021 года), предъявляемых к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор, Семаков Алексей Викторович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. - Медицинская химия.

Доктор химических наук по специальности
02.00.10 – биоорганическая химия, профессор,
главный научный сотрудник Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»)

Олсуфьева Евгения Николаевна

119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1,
Тел.: +7(962)9736640,
E-mail: eolsufeva@list.ru
29 апреля 2026 года

Отзыв Олсуфьевой Евгении Николаевны **заверяю**

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА»,
Кандидат химических наук



Кисиль Ольга Валерьевна