

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Семакова Алексея Владимировича
«Модификация антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.16. Медицинская химия.

Поиск новых противоопухолевых соединений на основе антрациклиновых антибиотиков со сниженной кардиотоксичностью и способностью преодолевать множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) является актуальным, поскольку сами антрациклины, несмотря на их широкое клиническое применение, имеют серьезные ограничения, связанные с развитием кардиотоксичности и лекарственной устойчивости. Антрациклины, оставаясь препаратами первой линии при лечении рака молочной железы, сарком и гемобластозов, вызывают кумулятивную кардиотоксичность, а также сталкиваются с проблемой МЛУ, связанной с гиперэкспрессией Р-гликопротеина. Перспективным, но недостаточно изученным, подходом для решения указанных проблем является химическая модификация антрациклинов по аминогруппе даунозаминного фрагмента с использованием природных и полусинтетических сесквитерпеновых лактонов, что позволяет создавать гибридные молекулы с сохраненной цитотоксичностью, улучшенным профилем безопасности и способностью обходить механизмы выведения препарата из раковой клетки. В связи с этим диссертационная работа А.В. Семакова, направленная на создание гибридных молекул антрациклинов с сесквитерпеновыми лактонами, обладающих улучшенным профилем безопасности и эффективности, является несомненно актуальной и обладает высокой практической значимостью для медицинской химии.

Диссертационная работа А. В. Семакова посвящена синтезу новых N-алкильных производных даунорубицина, доксорубицина и 5-имино-даунорубицина путем аза-реакции Михаэля с сесквитерпеновыми лактонами различного строения. Автору удалось не только разработать препаративные методы выделения и модификации сесквитерпеновых лактонов из доступного растительного сырья, но и впервые получить обширную библиотеку конъюгатов, изучить их цитотоксическую активность *in vitro* на панели опухолевых и нормальных клеточных линий, а также оценить влияние на клеточный цикл и апоптоз. Особого внимания заслуживает эксперимент на резистентной линии K562/DNR, где конъюгат SL04-DAU продемонстрировал способность преодолевать МЛУ, оставаясь активным в условиях, когда исходный даунорубицин практически терял эффективность. В процессе исследования получены важные результаты, в том числе выявлены соединения-лидеры (конъюгаты с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостуслактоном), проявляющие высокую антипролиферативную активность.

Основные результаты работы опубликованы в 14 статьях в отечественных и иностранных журналах, рекомендованных ВАК и включенных в международные системы цитирования, и 27 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

При общей положительной оценке работы следует отметить, что автореферат требует некоторой стилистической и технической правки. Структура изложения представляется не вполне оптимальной, а в тексте встречаются множественные орфографические и пунктуационные неточности. Ниже приведены вопросы и замечания, возникшие при чтении:

1. Положения, выносимые на защиту (стр. 5), сформулированы некорректно. Вместо конкретных научных утверждений, доказанных в ходе исследования, автор приводит описания методических приемов («способы выделения», «подобранные условия», «синтез серии»), а также оценочное суждение («практичнее»). Такие формулировки не отражают новизны полученных результатов и не позволяют идентифицировать именно те положения, которые автор защищает. Положения на защиту должны быть переформулированы в утвердительной форме как научные факты, установленные в работе.

2. Раздел «Получение стартовых лактонов» (стр. 7–10) излишне детализирован и плохо структурирован. Подробное описание выделения каждого сесквитерпенового лактона из растительного сырья (девясил, костус, пижма, василек, кникус, тысячелистник, лопух), включающее способы экстракции, хроматографической очистки, удаления липидов и т.д., занимает более трех страниц текста. При этом данная информация носит чисто методический характер и не относится непосредственно к заявленной теме диссертации – синтезу и биологической активности конъюгатов антрациклинов. Такой объемный текстовый материал можно было компактно представить в виде сводной таблицы с указанием источника, выделенного соединения, выхода и ключевого метода разделения. Это позволило бы сделать автореферат более лаконичным и сфокусированным на главных результатах работы.

3. В тексте автореферата отсутствуют ссылки на схемы 1–8, 11, что затрудняет восприятие информации.

4. При обсуждении химической части слабо обсуждается стереохимия и выходы полученных соединений, при описании химических процессов часто не хватает конкретики. Например, «NBS в других растворителях» (в каких именно?); «приводили к сложной смеси продуктов реакции и низким выходам бромлактона» (насколько низким выходом?); «с небольшой добавкой уксусной кислоты» (сколько в процентном соотношении?). Также возникло непонимание выходов всех продуктов реакции, которые в работе совсем не обсуждаются, подобную проблему можно было решить, указав выходы в схемах, как это делается традиционно.

5. Среди прочих недочетов можно отметить следующие: 1) иод как химический элемент должен обозначаться символом «I», а не «J» (схемы 1, 2), в тексте следует писать «иод», а не «йод» (согласно правилам русской химической номенклатуры); 2) «перекись водорода» – это тривиальное (фармакопейное) название; соединение H_2O_2 следует называть «пероксид водорода»; 3) приставки «экзо-» и «эндо-» в номенклатуре химических соединений, согласно правилам ИЮПАК, следует писать курсивом; 4) названия лактонов («дегидрокостуслактон», «изодегидрокостуслактон» и др.) предпочтительно писать слитно; 5) термин «надкислоты» является устаревшим; современное рекомендованное ИЮПАК название «пероксикислоты»; 6) «реакция аза-Михаэля» в литературе упоминается чаще как «аза-реакция Михаэля».

Однако данные вопросы и замечания существенно не снижают достоинств работы и не отражаются на ее общей положительной оценке.

Диссертационная работа А. В. Семакова «Модификация антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами» представляет собой законченное исследование, которое по актуальности, новизне экспериментального материала и достоверности сделанных выводов отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), как научная квалификационная работа. Автор работы Алексей Владимирович Семаков заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Евгений Сергеевич Измestьев

Кандидат химических наук (специальность 02.00.03. Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

Россия, Республика Коми, 167000, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48


Тел.: +7 (8212) 21-84-77

E-mail: info@chemi.komisc.ru

<https://chemi.komisc.ru>

E-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Тел.: +79222717400

 Е.С. Измestьев

Подпись Е.С. Измestьева заверяю:
Ученый секретарь Института химии
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.



 И.В. Ключкова

«20» мая 2026 г.