

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Семакова Алексея Владимировича «Модификация антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия

Актуальность темы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений и определяется сохраняющейся высокой клинической значимостью антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков. Несмотря на длительную историю применения, антрациклины до настоящего времени остаются важнейшим классом противоопухолевых средств и используются при лечении широкого спектра злокачественных новообразований, включая саркомы мягких тканей, рак молочной железы, мелкоклеточный рак лёгкого и опухоли кроветворной системы.

Вместе с тем клиническое применение антрациклинов существенно ограничивается их кардиотоксичностью, что требует ограничения кумулятивной дозы и снижает терапевтические возможности препаратов данного класса. Поэтому поиск новых антрациклиновых соединений и лекарственных форм со сниженной токсичностью является одним из актуальных направлений современной противоопухолевой фармакологии и медицинской химии.

Не менее значимой задачей остаётся преодоление множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, поскольку это позволит расширить спектр новообразований, чувствительных к антрациклиновой терапии, и повысить эффективность лечения резистентных форм рака.

Таким образом, тема работы является актуальной как в научном, так и в практическом отношении. Исследования, направленные на поиск и изучение новых антрациклинов с высокой противоопухолевой активностью, сниженной кардиотоксичностью и способностью преодолевать

лекарственную устойчивость, соответствуют современным задачам разработки более эффективных и безопасных противоопухолевых препаратов.

Научная новизна

Автором получены новые данные в области направленной химической модификации антрациклиновых антибиотиков и сесквитерпеновых лактонов. Впервые синтезированы гибридные молекулы, объединяющие фрагменты даунорубицина и сесквитерпеновых лактонов различных структурных типов, включая эвдесманолиты, гваянолиты, эремофиланолиты и гермакранолиты. Существенным научным результатом является демонстрация возможности прямого использования сесквитерпеновых лактонов как строительных блоков для модификации антрациклинов в реакции аза-Михаэля.

В работе впервые получена серия *N*-алкильных производных доксорубицина и 5-имино-даунорубицина, содержащих алкильные заместители, происходящие от сесквитерпеновых лактонов. Это расширяет представления о синтетическом потенциале антрациклинов и открывает новый подход к созданию гибридных противоопухолевых соединений.

Отдельного внимания заслуживает систематическое исследование химических возможностей лактонов девясила, прежде всего алантолактона и изоалантолактона, в качестве исходных соединений для получения новых лактонных производных с различным строением углеродного скелета и набором функциональных групп. Полученные результаты имеют значение не только для химии антрациклинов, но и для более широкого направления синтеза библиотек сесквитерпеновых лактонов, потенциально пригодных для поиска селективных ковалентных ингибиторов ферментов и сигнальных белков.

Выявлены синтетические закономерности, связанные с миграцией двойной связи в алкенах, а также подбор препаративно применимых условий реакции алкенов с синглетным кислородом на примере синтеза артемизитена.

Эти результаты могут быть востребованы в органическом синтезе за пределами изученной группы сесквитерпеновых лактонов.

Практическая значимость

Разработаны синтетические подходы к получению новых гибридных производных антрациклинов, обладающих противоопухолевым потенциалом. Проведённый скрининг полученных соединений на клеточных линиях карциномы лёгкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7 позволил выявить два соединения-лидера — конъюгаты даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостус-лактоном. Указанные соединения превосходят исходный даунорубицин по антипролиферативному действию и характеризуются низкими значениями острой токсичности. Это свидетельствует о прикладной перспективности полученных результатов для разработки новых противоопухолевых агентов с улучшенным профилем эффективности и безопасности.

Значимым практическим результатом является также обобщение и отработка методов выделения сесквитерпеновых лактонов в препаративных количествах из коммерчески доступного растительного сырья, а также из растений, пригодных для выращивания в условиях средней полосы России. Это повышает воспроизводимость и технологическую доступность дальнейших исследований в данной области. Кроме того, разработанные подходы к получению модифицированных сесквитерпеновых лактонов могут быть использованы для создания химических библиотек соединений, способных вступать в реакцию Михаэля. Такие библиотеки представляют интерес как для комбинаторной химии, так и для поиска перспективных ковалентных ингибиторов ферментов гликолиза, NF-κB-зависимых процессов и других компонентов внутриклеточных сигнальных каскадов. Таким образом, результаты работы имеют не только непосредственное значение для модификации антрациклиновых антибиотиков, но и более широкую практическую применимость в медицинской химии и разработке новых противоопухолевых средств.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методическом уровне.

В работе использованы адекватные методы химического синтеза, спектральные методы для подтверждения структур полученных соединений, корректные биологические методы.

Все использованные методы полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Представленный объем полученных автором данных, их четкое описание и подробный анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные. Сформулированные в работе научные положения и выводы обоснованы и логично вытекают из результатов исследований.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 231 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во введении обоснована актуальность проведенных исследований, четко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость.

В исчерпывающем обзоре литературы, включающем более 400 источников, обобщены имеющиеся в литературе данные по механизму антрациклиновой кардиотоксичности, существующим подходам модификации структуры антрациклиновых антибиотиков.

Во второй главе (обсуждение результатов) приведены методики получения стартовых сесквитерпеновых лактонов из природных источников и пути их модификации и обсуждаются данные, полученные автором при непосредственном синтезе производных антрациклинов, показаны результаты первичного скрининга соединений на цитотоксическую

активность. Подробный анализ главы свидетельствует о том, что все поставленные задачи были успешно решены.

В экспериментальной части приводится подробное описание методик синтеза новых соединений, представлены результаты определения их физико-химических свойств и спектральных характеристик методами ЯМР-спектроскопии. Глава также содержит описание биологических экспериментов *in vitro*.

Стиль изложения диссертационного исследования не вызывает нареканий, работа построена логично, прекрасно иллюстрирована, выводы и заключения обоснованы.

Однако, несмотря на несомненные достоинства диссертационной работы, к ней имеется ряд вопросов и замечаний:

1. На странице 89 указано, что «хотя изначально алантолактон и изоалантолактон были описаны как горькие начала корня девясила, ни тот ни другой в чистом виде не обладают горьким вкусом». Хотелось бы узнать, как осуществлялась проверка вкусовых свойств очищенных веществ?
2. В исследовании представлена очень интересная перегруппировка в процессе галогенлактонизации алантовой кислоты. Имеются ли у автора предположения, по какому механизму может протекать данная перегруппировка? Имеются ли какие-либо подтверждения пространственного строения продукта помимо корреляций NOE?
3. В работе применен метод модификации хинонового ядра хромофора DAU в форму иминохинона с целью снижения эффекта образования активных форм кислорода и снижения кардиотоксичности. В то же время известно, что имины являются весьма нестабильными системами и как правило могут быть исследованы лишь *in vitro*, при этом в условиях живого организма быстро подвергаются гидролизу. Более стабильными считаются оксимные или гидразоновые формы защит. В чем причина выбора именно иминных форм защиты в данном

исследовании? Исследовалась ли в работе стабильность иминных форм синтезированных конъюгатов?

4. В диссертации проведены объемные исследования по исследованию цитотоксической активности синтезированных конъюгатов в отношении различных опухолевых и нормальных линий человека. В тексте представлены данные по активности некоторых соединений, однако отсутствует анализ связи «структура-активность». Возможно ли на основании полученных данных осуществить такой анализ и определить ключевые группы необходимые, с одной стороны, для наличия противоопухолевой активности и, с другой стороны, для отсутствия токсичности на нормальных линиях?
5. В работе утверждается, что «конъюгаты DAU и DOX способствуют уменьшению негативного влияния АФК на клетки за счет антиоксидантных свойств новообразованной связи сесквитерпеновый лактон-азот в составе молекул конъюгата». Хотелось бы уточнить, каким образом новообразованная связь «лактон-азот» обеспечивает антиоксидантные свойства молекул?
6. Имеется ряд неточностей и опечаток в тексте работы. Например, «сесквитерпеновых», «сесвитерпеновых», «сесквитепеновых», «цитототоксические», «алкилированных». Некорректно обозначена размерность IC_{50} (должно быть мкМ, а не «мкМ/л»). Имеются ошибки в ссылках на рисунки.

Сделанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Семакова Алексея Владимировича «Модификация антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами» на соискание ученой степени кандидата химических наук является завершённым исследованием, имеющим важное медицинское и социальное значение.

Объем, новизна, уровень и актуальность проведенных исследований позволяют сделать заключение о соответствии рецензируемой работы требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Семаков А.В. заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8. Телефон +7 (926) 185-68-46, e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru

«24» _____ 2026 г



Мокров Григорий Владимирович

Подпись Г.В. Мокрова заверяю:

Ученый Секретарь

ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских

и фармацевтических технологий", к.б.н.



Васильева Е.В.

