

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Пухова Сергея Александровича на тему «Новые антинеопласты на основе сесквитерпеновых лактонов девясила высокого», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия».**

Природные соединения используются в народной медицине в течение нескольких тысячелетий, занимая в настоящее время более 30% мирового фармацевтического рынка. В период с 1981 по 2014 год значительная часть оригинальных базовых структур новых лекарств (New Chemical Entities, NCE) была получена на основе природных соединений (Newman D.J., Cragg G.M. *J. Natur. Prod.*, 2016, 79: 629). Согласно приведенным цитируемыми авторами оценкам, максимальное число NCEs (174 соединения), введенных в медицинскую практику, относятся к препаратам для терапии злокачественных новообразований. Таким образом, тематика диссертационной работы С.А. Пухова, направленная на получение и исследование новых производных сесквитерпеновых лактонов девясила высокого, алантолактона и изоалантолактона, с целью создания на их основе новых эффективных противоопухолевых соединений является весьма актуальной.

Необходимо отметить, что цитотоксическая активность алантолактона и изоалантолактона по отношению к опухолевым клеточным линиям была известна ранее (*Drug. Data Rep.*, 1985, 7: 490; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 1: 429; *Planta Med.*, 2001, 67: 557); поэтому задачей диссертанта было получение полусинтетических аналогов с улучшенными фармакологическими свойствами.

В рамках проведенного диссертантом исследования было синтезировано 46 новых производных природных сесквитерпеновых лактонов алантолактона и изоалантолактона, выделенных из растения *Inula helenim*; исследована их пространственная структура; установлено, что в ходе реакции присоединения аминов к природным лактонам, содержащим  $\alpha$ -метиленовую группу, образуется единственный стереоизомер с R-конфигурацией нового хирального центра.

Проведено тестирование цитотоксической активности синтезированных соединений по отношению к нескольким опухолевым клеточным линиям (MCF7, MS, HCT116 и K562). Выдвинута, косвенно подтвержденная в эксперименте,

гипотеза относительно наиболее вероятных механизмов антипролиферативного действия полученных производных сесквитерпеновых лактонов. В результате комплексного анализа полученных результатов по биологической активности исследованных в эксперименте соединений выявлены перспективные соединения-лидеры, которые рекомендованы для углубленных фармакологических исследований (включая исследования *in vivo*).

В ходе выполнения диссертационной работы С.А. Пуховым использован широкий арсенал современных физико-химических методов анализа, включая масс-спектрометрию, ЯМР и РСА - это позволило автору не только надежно охарактеризовать исходные лактоны и их аминокпроизводные, но также зафиксировать образование новой гетероциклической системы при взаимодействии эпоксиалантолактона с первичными аминами и однозначно установить их строение. Также хотелось бы отметить, что, судя по автореферату, С.А. Пухов самостоятельно выполнил работы не только по синтезу новых производных сесквитерпеновых лактонов, но и по тестированию их цитотоксической активности по отношению к ряду опухолевых клеточных линий – это большой плюс для диссертанта.

Тем не менее, при ознакомлении с работой, у меня возникло несколько замечаний.

1. На стр. 22 автореферата диссертант указывает, что: «Механизмы противоопухолевого действия сесквитерпеновых лактонов и их производных адекватно отражает термин «antineoplastы». Хотелось бы видеть в автореферате пояснения, чем этот англоязычный термин “antineoplastics” принципиально отличается от “antitumor” или “anticancer”, и какие преимущества усматривает диссертант в использовании данного термина взамен стандартного термина «противоопухолевое действие» (к слову сказать, полученные результаты позволяют говорить только о цитотоксичности по отношению к определенным клеточным линиям).

2. Поскольку противоопухолевая активность алантолактона и изоалантолактона была известна ранее и целью диссертанта было получение производных с улучшенными фармакологическими свойствами, хотелось бы видеть сопоставление количественных величин, характеризующих активность



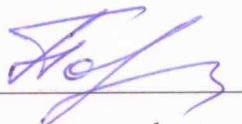
исходных соединений и новых производных, в обоих случаях полученных при одинаковых условиях эксперимента.

3. Возможно, имело бы смысл выполнить прогноз профилей биологической активности полученных производных с помощью свободно доступного веб-сервиса PASS Online, что позволило бы уточнить вероятные механизмы противоопухолевого действия (во всяком случае, для алантолактона и изоалантолактона прогноз показывает возможное наличие дополнительных механизмов действия, помимо описанных в диссертационной работе).

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не снижают общего хорошего впечатления от работы и направлены на дальнейшее совершенствование диссертанта и проводимых им исследований.

Работа является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Достоверность проведенного С.А. Пуховым исследования не вызывает сомнения. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленная работа отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а автор, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - «Биоорганическая химия».

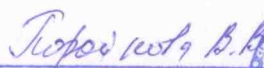
Поройков Владимир Васильевич



9 «декабря» 2016 г.

профессор, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»  
119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр.8  
тел.: +7 (499) 246-09-20,  
E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Подпись



заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карякова Е.А.

