

## Отзыв

*на автореферат диссертации Филимонова Александра Сергеевича «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.– Органическая химия 1.4.16.-  
Медицинская химия*

Химио- и лучевая терапия онкологических заболеваний часто направлена на индукцию повреждений ДНК, однако опухолевые клетки могут развивать резистентность в процессе лечения, благодаря способности клеток адаптировать свой ответ на повреждения ДНК. Система репарации ДНК противостоит действию химиотерапевтических препаратов или ионизирующему излучению, поэтому терапевтический эффект зависит от эффективности систем репарации ДНК в клетках опухоли. Направленное ингибирование ферментов системы репарации ДНК может повысить эффективность действия лекарственных препаратов, применяемых в современной медицинской практике, и понизить их концентрацию, что снижает общую токсичность лечения. Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы (TDP) - ферменты, осуществляющие репарацию необратимых комплексов топоизомеразы I (Top1) с ДНК, которые стабилизируются в присутствии известных ингибиторов Top1 (камптотecin, топотекан, иринотекан и др.). Перспективными ферментами-мишенями для лечения онкологических заболеваний (проведение сопровождающей терапии опухолей) являются ферменты TDP1 и TDP2. Подходы к разработке новых ингибиторов этих ферментов на основе усниновой кислоты описаны в автореферате диссертации Филимонова А.С.

Работа представляет собой логично построенное и успешно выполненное исследование, в котором подробно изучено влияние различных модификаций природного соединения - усниновой кислоты на биологическую активность. Автором предложены оригинальные методы химической модификации усниновой кислоты, позволившие получить ряд новых производных, содержащих фрагмент тиазола и ароматическую группу, соединенные карбамидным линкером, или гидразонотиазольный фрагмент, а также ряд (гет)арилсодержащих сульфидов, сульфонов и сульфоксидов и других аналогов. В ходе работы было показано, что производные с гидразоновым линкером являются наиболее перспективным классом соединений для дальнейшей оптимизации структуры, что было успешно подтверждено дальнейшими экспериментами. Дополнительная модификация гидразонотиазолов усниновой кислоты по кето-группе (положение C11) разными функциональными фрагментами приводила к значительному усилению ингибиторной активности до субмикромольного диапазона концентраций, также в ряду полученных соединений были обнаружены ингибиторы TDP2.

В ходе исследований по усилению действия топотекана на ряде клеточных культур было отобрано соединение-лидер енаминовое производное 11-[3-{4-гидрокси-3,5-ди-(трет-бутил)фенил}-пропан-1-ил]-(4-бромбензилиденгидразоно)тиазолусниновой кислоты (**162b**, ингибитор TDP1) для проведения исследований на животных моделях. Результаты исследований на мышах линии C57BL, которым была привита карцинома легкого Льюиса, показали снижение веса опухоли и значительное снижение числа метастазов при применении **162b** в комбинации с топотеканом. Большой научно-практической значимостью работы является получение ранее не описанных дуальных ингибиторов TDP1 и TDP2 на основе (гет)арилсодержащих гидразонотиазолов усниновой кислоты. Ряд полученных в работе дуальных ингибиторов проявил очень высокую ингибиторную активность в отношении TDP1 ( $IK_{50} = 0.018-0.080$  мкМ), при этом в ходе создания таких соединений наблюдалась явная зависимость ингибиторной активности в отношении TDP2 от строения стереоцентра ( $C^{9b}$ ) усниновой кислоты, т.к. наибольшую активность в отношении TDP2 проявляли именно  $C^{9b}(-)$ -энантимеры усниновой кислоты ( $IK_{50} = 6-9$  мкМ).

Публикация результатов работы в ведущих международных и отечественных журналах (по теме исследования опубликовано 8 статей) и представление полученных результатов на 17 отечественных конференциях свидетельствуют о высоком уровне проведенных исследований.

В качестве замечаний к автореферату необходимо отметить следующее: в работе отсутствуют указания на источники происхождения (+)- (-)-усниновой кислот, а также не приведены данные по ингибиторной активности некоторых соединений, например, для соединения **160** и его региоизомера **161**. При обозначении структур соединений автору следовало бы выбрать сквозную нумерацию, т.к. используемая трехзначная нумерация усложняет восприятие материала. Указанные замечания не снижают ценности работы, которая написана хорошим научным языком, грамотно проиллюстрирована и показывает глубокие теоретические знания автора и большой объем проделанной им экспериментальной работы. По научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов, актуальности поставленных задач, а также методическому уровню работа в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, А.С. Филимонов, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 1.4.3.– Органическая химия и 1.4.16.– Медицинская химия.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую автоматическую обработку.

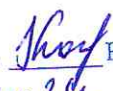


Старший научный сотрудник лаборатории  
Дизайна и синтеза биологически активных  
соединений Институт Молекулярной Биологии  
им. В.А. Энгельгардта РАН, к.х.н. М.С. Дреничев

Москва, ГСП-1, 119991, ул. Вавилова, д.32 стр. 1,  
Контактный телефон +79152598607  
Электронная почта: [mdrenichev@mail.ru](mailto:mdrenichev@mail.ru)  
28.11.2024



ВЕРНО

Ученый секретарь  Коновалова Е.В.  
«28» ноября 2024 г.