

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Цыпышева Дмитрия Олеговича «Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия

Диссертационная работа Цыпышева Дмитрия Олеговича посвящена созданию новых потенциальных ингибиторов репродукции респираторно-синцитиального вируса и фермента репарации ДНК (TDP1) на основе кумаринов и функционализированных монотерпенов, соединенных посредством гетероциклического линкера. Актуальность поставленных перед соискателем задач не вызывает сомнения в силу острой необходимости разработки и, в перспективе, введения в клиническую практику новых эффективных и безопасных противоопухолевых и противовирусных лекарственных средств, созданных на основе доступных природных соединений.

В ходе выполнения исследования Дмитрию Олеговичу удалось успешно разрешить все поставленные перед ним задачи: синтезирован набор исходных 7-гидроксикумаринов, их пропаргиловых эфиров, модифицированных терпенов (азидов и оксимов), осуществлена конъюгация перечисленных субъединиц посредством триазольного и изоксазольного линкера. Отдельного внимания заслуживает изучение противовирусной (анти-PCB) и анти-TDP1 активности синтезированных соединений, включая предполагаемые механизмы их действия (в том числе и методом молекулярного моделирования) и выявление взаимосвязи «структурно-биологическая активность», что раскрывает возможности дальнейшего планирования синтетических модификаций найденных лидирующих по титульным активностям молекул в направлении усиления/селективности их действия.

Несомненным достоинством выполненной работы являются следующие важные с теоретической и практической точки зрения результаты. Так, диссидентом убедительно показано, что синтез изоксазол-связанных конъюгатов посредством [3+2]-диполярного циклоприсоединения с приемлемыми выходами возможен только в случае оксимов бициклических или ароматических монотерпенов. Для оксимов ациклических терпенов альтернативным является подход, основанный на получении 5-хлорметилизоксазольных производных ациклических терпенов с последующей их связкой с 7-гидроксикумариновым скаффоллом. Синтез же аналогичных конъюгатов, связанных триазольным линкером, не вызывает каких-либо затруднений при использовании в качестве основной реакции катализируемого медью(I) 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC).

Необходимо отметить принципиальную важность выявленных в процессе проведения биологических испытаний данных: новые монотерпен-кумариновые конъюгаты с триазольными линкерами оказались активны в отношении PCB, демонстрируя исключительные индексы селективности (SI) и действуя на ранних стадиях заражения клеток вирусом. Среди синтезированных производных найдены наиболее перспективные – с индексами селективности 605 (PCB A) и 1147 (PCB B), соответственно. Методом молекулярного моделирования показано, что (уникальное!) снижение значений IC<sub>50</sub> (от 4 до 57 раз, что соответствует усилинию активности в том же порядке) в случае с 7-гидрокси-3,7-диметиоктильными конъюгатами, скорее всего, обусловлено образованием дополнительных водородных связей с аминокислотой Ser398 активного сайта белка F PCB.

В то же время, изоксазол-связанные кумарин-монотерпеновые конъюгаты (в отличие от триазольных) проявили способность эффективно ингибировать активность фермента TDP1. В этом ряду найдены три соединения, увеличивающие эффективность топотекана в отношении опухолевых клеток HeLa, усиливая его цитотоксический эффект, что однозначно указывает на оптимистические перспективы использования синтезированных соединений (или их структурных аналогов) в качестве компонентов комбинированной противоопухолевой терапии.

Искрывающий анализ взаимосвязи «структурно-активность», проведенный

диссертантом, продемонстрировал, что природа линкера и монотерпенового остатка существенно влияют на биологические свойства соединений: конъюгаты с триазольным линкером проявляют выраженные анти-PCB свойства, а с изоксазольным – TDP1 ингибирующую активность.

Таким образом, полученные Цыпышевым Д.О. результаты, заключающиеся: в синтезе библиотек новых кумарин-терпеновых конъюгатов, связанных триазольным или изоксазольным линкерами, на основе простых и удобных с практической точки зрения подходов, расширившие синтетический потенциал природных кумаринов и терпенов, а также подтверждение предполагаемых на основе полученных *in vitro* данных о возможных механизмах действия синтезированных производных методом молекулярного моделирования (молекулярного докинга) и анализа взаимосвязей «структура – биологическая (противовирусная и анти-TDP1 активность), свидетельствуют о достижении поставленной перед соискателем цели и, одновременно, о его высокой квалификации в областях органической и медицинской химии.

Достоверность представленных в автореферате результатов не вызывает сомнения. Сформулированные выводы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. По тексту и содержанию автореферата замечаний нет. По результатам работы опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых базах данных Web of Science и Scopus, и получен 1 патент, которые полностью отражают содержание выполненной работы.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в работе соискателя Цыпышева Дмитрия Олеговича решена задача разработки новых противовирусных и противоопухолевых агентов на основе веществ растительного происхождения, а именно – кумарин-терпеновых конъюгатов, связанных гетероциклическим линкером. Представленная работа по своей актуальности, теоретической и практической значимости соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Цыпышев Дмитрий Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Балтина Лидия Ашрафовна, д-р. хим. наук (02.00.03 – органическая химия), профессор (02.00.03 – органическая химия), ведущий научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН). E-mail: baltina@anrb.ru, тел.: +7(347)235-58-39.

Я, Балтина Лидия Ашрафовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

«01» ноябрь 2025 г.

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН). Российская Федерация, 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Телефон/факс: (347) 235-55-60, 235-60-66. E-mail: chemorg@anrb.ru.

Подпись д-ра. хим. наук Балтиной Лидии Ашрафовны

*з а в е р я ю,*  
зам. директора  
УФИХ УФИЦ РАН



/ Л.Х. Файзуллина

«*er*» *realests* 2025 г.