

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 является классическим примером междисциплинарного исследования, находящегося на стыке двух фундаментальных направлений – органического синтеза сложных природоподобных молекул и изучения биологической активности синтезированных объектов, включая установление зависимости «структура – биологические свойства».

Выбор цели и поставленных перед соискателем задач обусловлен остротой эпидемиологической обстановки, как в области вирусных инфекций (в первую очередь заболеваний, вызываемых респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), средств этиотропной химиотерапии, которых не существует), так и неутешительной статистикой онкологических заболеваний, при лечении которых одним из негативных факторов становится лекарственная резистентность (в том числе, за счет активации систем репарации ДНК). Поэтому актуальность представленной к защите диссертационной работы Цыпышева Д.О. не вызывает сомнений.

Синтетическая часть исследования разделена на несколько этапов. Первый – это синтез исходных бициклических и трициклических 7-гидроксикумаринов, исходя из простых доступных предшественников по реакции Пехмана, последующее их пропаргилирование (синтез 1,3-диполярнофильной компоненты). Затем – постадийная (в направлении к необходимым для конъюгации 1,3-диполям) функционализация (+)- α -пинена, (-)-миртеналя, куминового альдегида, гераниола, дигидроцитронеллола и некоторых других представителей класса терпенов путем реакций окисления, восстановления, галогенирования, азидирования, введения оксимной группы. Заключительная стадия конъюгации на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов или нитрилоксидов завершает получение масштабных библиотек целевых кумарин-терпеновых конъюгатов, связанных триазольным или изоксазольным линкером. В процессе выполнения этой объемной синтетической работы соискателем установлено, что изоксазол-связанные кумарин-терпеновые конъюгаты могут быть получены путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, *in situ* генерируемых из оксимов бициклических или ароматических монотерпенов, для оксимов ациклических терпенов соискателем предложен подход, основанный на алкилировании гидроксильной группы в 7 положении кумаринового остова 5-хлорметилизоксазольными производными терпенов. Обоснованным является выбор 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к пропаргильным производным 7-гидроксикумаринов для синтеза библиотеки кумарин-терпеновых конъюгатов с триазольным линкером, так как этот подход оказался наиболее успешным, как с точки зрения препаративности, так и с точки зрения выходов целевых продуктов реакции.

Нельзя не отметить, что представленную к защите работу выгодно отличают наглядно представленные результаты выполненного соискателем молекулярного моделирования, позволяющие подтвердить выдвинутое на основе *in vitro* скрининга анти-РСВ активности предположение о механизме противовирусного действия соединений лидеров (с индексами селективности 605 и 1147) за счет набора нековалентных взаимодействий с аминокислотной последовательностью белка F РСВ. Это же справедливо и в отношении представленных (в виде тепловых карт) результатов анализа взаимосвязи «структура-активность», проведенного диссертантом: действительно, природа линкера (тип гетероцикла) и строение монотерпеновой части конъюгата критически влияют на тип биологической активности синтезированных библиотек соединений: триазольные производные преимущественно обладают противовирусной активностью, изоксазольные ингибируют активность фермента TDP1. К отдельным удачам относится и обнаружение трех монотерпен-кумариновых конъюгатов, способных увеличивать цитотоксичность противоопухолевого препарата топотекана в отношении клеток рака шейки матки HeLa – перспективных в качестве потенциальных

сенситизаторов в комплексной противоопухолевой терапии.

Учитывая объем выполненной работы и ее результаты, можно сделать вывод, что поставленная перед соискателем цель достигнута, все задачи решены, а сам соискатель – Цыпышев Д.О. является зрелым и полностью сформировавшимся исследователем в областях органической и медицинской химии, одновременно владеющим методологией и навыками химика-синтетика и специалиста в сфере биоинформатики.

Автореферат Цыпышева Д.О. написан грамотным научным языком, наглядно иллюстрирован, достоверность представленных в автореферате результатов не вызывает сомнения. Замечаний по тексту и содержанию автореферата исследования нет. По результатам диссертационной работы опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных (Web of Science и Scopus), получен 1 патент РФ. Все результаты представлены на международных и отечественных научных конференциях (опубликованы тезисы 7 докладов).

Таким образом, в работе соискателя Цыпышева Дмитрия Олеговича решена задача синтеза кумарин-терпеновых конъюгатов, связанных триазольным или изоксазольным линкером – перспективных средств или компонентов терапии вирусных и онкологических заболеваний. 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.

Ковальская Алена Витальевна, канд. хим. наук (02.00.03 – органическая химия), старший 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: alenaminilbaeva@rambler.ru, тел.: +7(347)235-58-39.

Я, Ковальская Алена Витальевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.


«05» ноября 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 канд. хим. наук Ковальской Алены Витальевна

з а в е р я ю,
ученый секретарь
УФИХ УФИЦ РАН



 / В.А. Выдрина

«05» ноября 2025 г.