

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы ЦЕРФАС Марии Олеговны «Синтез новых стероидных антиэстрогенов путем направленной модификации кольца D природного гормона эстрогена», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 -органическая химия.

Создание новых высокоэффективных противоопухолевых агентов для терапии гормонозависимых форм рака молочной железы в виду их широкой распространенности и тяжести последствий является одной из актуальных задач медицинской химии. Особое внимание уделяется поиску таких соединений среди производных стероидов, благодаря их сходству с природными стероидными биорегуляторами. В частности, известно, что природный гормон эстрадиол, связываясь со своим рецептором, стимулирует пролиферацию некоторых распространенных типов опухолевых клеток. Поэтому очень важным оказывается поиск соединений, которые бы конкурировали за связывание с рецептором и при этом блокировали его активность, тем самым устраняя стимулирующие эффекты эндогенного эстрадиола на пролиферацию раковых клеток. Очевидным путем получения таких веществ является модификация природного гормона, что, например, демонстрируют стероидные антиэстрогенные препараты Экземестан и Фулвестрант, применяемые в медицине. Тем не менее, используемые в настоящее время антиэстрогены имеют ряд существенных недостатков – низкая тканевая селективность и связанные с этим побочные эффекты, низкая биодоступность, развитие резистентности опухоли к терапии. Поэтому поиск новых антиэстрогенов является актуальной задачей, а ее успешное решение имеет практическую значимость.

Работа М. О. Церфас посвящена синтезу новых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил/(алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих дополнительные алкильные и/или циклоалкильные заместители в 16- и/или 16,17-положениях и изучение взаимосвязи между их структурой и биологической активностью. Автором предложено направление модификации ядра стероидного гормона – эстрадиола, а именно, кольца D, введение в которое дополнительных углеводородных фрагментов должно повлиять на гормональную активность конечных целевых соединений, и разработана стратегия синтеза набора таких соединений. Эта стратегия основана на возможности модификации двойной связи ключевого соединения – сопряженного стероидного нитрила – и его нитрильной группы, и комбинирует целый ряд методов и подходов – реакции Кори-Чайковского и Дильса-Альдера, 1,2- и 1,4-присоединение реактивов Гриньяра, алкилирования литиевых енолятов 17-ацетилстероидов.

Для оценки биологической активности синтезированных соединений диссертант использовала МТТ-тест цитотоксической активности и ген-репортерный анализ, как метод оценки эстрогенного/антиэстрогенного потенциала соединений, показывающий влияние целевых соединений на транскрипционную активность рецептора эстрогенов α .

В результате проведенного исследования были полностью решены намеченные задачи, а именно: 1) разработаны эффективные методы синтеза и синтезирована запланированная серия соединений; 2) изучена *in vitro* противоопухолевая активность этой серии (антипролиферативная активность, влияние на транскрипционную активность эстрогенного рецептора). Дополнительно рассмотрены основные закономерности «структура-активность», характеризующие синтезированную серию как новый тип стероидных антиэстрогенов.

Содержание автореферата позволяет заключить, что автором проведена большая работа по синтезу, исследованию характеристик промежуточных и конечных соединений, оценке их биологических свойств, а ее результаты, широко представленные в форме тезисов конференций и статей в отечественных и зарубежных журналах, являются значимыми для химии и биологии стероидных соединений.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа по актуальности темы, характеру поставленных задач, уровню их решения, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последней редакции)), а ее автор, Церфас Мария Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Доктор биологических наук, профессор
Главный научный сотрудник Лаборатории
нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
E-mail: nat-kost@yandex.ru, тел.: +79165095033

Кост Наталия Всеволодовна

Почтовый адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Подпись Н.В.Кост заверяю

Специалист по кадрам



Царева М.Н.