

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. В.В. Веселовский, д.х.н. А.М. Старосотников, д.х.н. Л.Л. Ферштат, рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Варакутина Александра Евгеньевича «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных»**, (научный руководитель – д.х.н. Семенов В.В.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.- органическая химия, установила:

Диссертационная работа Варакутина А.Е. «Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Природные соединения и их производные составляют практически 80% всех противораковых препаратов, зарегистрированных с 1981 по 2020 годы.

Важным подходом к созданию новых лекарств является модификация природных цитостатиков, содержащих полиметоксифенильный фрагмент. Антипролиферативное действие подобных молекул, как правило, основано на ингибировании полимеризации белка тубулина, являющегося мономером для микротрубочек. В процессе клеточного деления интерфазные цитоплазматические микротрубочки реорганизуются с образованием митотического веретена, обеспечивающего правильную ориентацию хромосом и их расхождение по дочерним клеткам. В интенсивно делящихся опухолевых клетках нарушение динамики и/или структуры микротрубочек митотического веретена при действии веществ, селективно связывающихся с тубулином, приводит к неспособности клеток завершить деление. В аналогах природных полиметоксисодержащих молекул, таких как колхицин, комбретастин А4, подофиллотоксин и др., количество и расположение

алкоксигрупп влияет на их антимиотическую активность. Производные, содержащие метоксиметилendioксифенильный фрагмент, часто оказываются более активными.

Помимо антипролиферативной активности у подобных молекул также обнаружены и другие полезные свойства. Быстрое ферментативное расщепление метилendioксигруппы в живых организмах приводит к образованию катехолового фрагмента, что влияет на цитотоксичность, антибактериальную активность, причем молекулы приобретают сильную антиоксидантную активность. Антиоксиданты способны за счет связывания активных форм кислорода снижать риск возникновения мутаций в клетке, и таким образом, служить профилактикой опухолеобразования. Метилendioксифенильные соединения, по-видимому, служат альтернативными субстратами для ферментативной системы микросом, и тем самым снижают скорость метаболизма и продлевают действие некоторых лекарственных препаратов и химических инсектицидов.

Новизна работы заключается в проведении исследований зависимости «структура-активность» для различных производных, полученных из природных полиалкоксиаллилбензолов. Получены данные о антипролиферативной и антиоксидантной активности, выявлены наиболее оптимальные заместители для проявления биологической активности в исследуемых классах.

Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке эффективных способов получения полиалкоксизамещенных аналогов природных соединений с диоксолановым кольцом, исследовании биологической активности полученных соединений, а также оптимизации методов гидрирования с использованием блочных высокопористых пенокерамических палладиевых катализаторов.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены

данными ЯМР ^1H , ^{13}C , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения). Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (ChemicalAbstractsService) и WebofScience (ThomsonReuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнению описанных в диссертации химических экспериментов, выделению и очистке образующихся соединений. Соискатель принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные биологические результаты. Диссертант выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям и осуществлял апробацию работ на конференциях.

Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают основное содержание работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Соискатель имеет 9 публикаций, в том числе 7 по теме диссертации. Из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, (в том числе 5 по теме диссертации), 2 тезиса на всероссийских и международных конференциях (в том числе 2 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных” Варакутина А.Е. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Варакутина А.Е. к защите на диссертационном

совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (м.с.н., к.х.н. Каретников Георгий Леонидович, кафедры органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова и д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович, ведущий научный сотрудник «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена») и ведущая организация (Институт Химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Варакутина А.Е. по теме “ Синтез противоопухолевых препаратов и антиоксидантов из природных метаболитов семейства зонтичных” принято 18 сентября 2024 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф. В.В. Веселовский

д.х.н. А.М. Старосотников

д.х.н. Л.Л. Ферштат

Подписи д.х.н., проф. В.В. Веселовского, д.х.н. А.М. Старосотникова, д.х.н. Л.Л. Ферштата заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

18 сентября 2024 года



И. К. Коршевец