

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Моисеевой Александры Андреевны

«Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений и

1.4.3. – Органическая химия.

Разработка путей синтеза новых представителей лекарственных средств для химиотерапии онкологических заболеваний уже на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений современной органической и фармакологической химии. Среди лекарств отметим, например, важные и широко используемые противоопухолевые препараты как *доксорубицин*, *паклитаксель*, *метотрексат* и некоторые другие. Однако, им присущи такие недостатки, как высокая токсичность, серьезные побочные эффекты и достаточно высокая стоимость. В этом направлении известное внимание обращено на даунорубицин и другие антрациклиновые производные, которые также можно использовать в терапии опухолевых заболеваний. Сам даунорубицин не нашел удовлетворительного применения для целей онкотерапии, а вот от его производных, в частности фтор и фосфорсодержащих, можно ожидать хорошего фармакологического действия. Представленная работа как раз и относится к такому направлению. Поэтому общие задачи, поставленные Моисеевой А.А., – разработка методов химической модификации даунорубицина по даунозоаминному фрагменту с целью получения гибридных молекул различного строения и изучение их цитотоксических свойств, являются **оригинальными** и имеющими важное **практическое значение**.

Автореферат написан ясным, понятным языком, хорошо иллюстрирован, передает основное содержание проведенного исследования и производит самое благоприятное впечатление. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, спектроскопии ИК и ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P , в том числе двумерной, масс-спектрометрии и др. Хочется особо отметить, что для решения поставленных задач Моисеева А.А. применила достаточно сложные экспериментальные подходы и уместно использовала, например, 1,3-диполярное циклоприсоединение и реакцию аза-Михаэля. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а **приведенные публикации и автореферат полностью отражают существо проделанной работы**.

По автореферату существенных замечаний нет. Однако, есть пожелание рекомендовать выводы представлять в виде умозаключений, а не как перечисление этапов сделанной работы. На мой взгляд, лекарство на основе антрациклина плюс фармакофорная группа лучше называть не «гибридная» (?) молекула, а «конъюгат». На стр.12 автореферата (3-ий абзац сверху) сомнительно, что моно- и диалкилирование аминной функции у производных даунорубицина, такими объемными радикалами как c-f (на схеме 12), приведёт к желательному сохранению связывания с азотистыми основаниями ДНК при интеркаляции.

Итак, на основе автореферата можно сделать вывод, что проведенное исследование на тему «Разработка синтетических подходов к созданию

гибридных молекул с цитостатическими свойствами» представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, в которой предложены практические методы химической модификации даунорубицина по аминному фрагменту, в результате чего получены конъюгированные молекулы различного строения, в том числе содержащие и фосфор- и фторорганические фрагменты. При этом важно, что для ряда полученных производных (14 соединений) обнаружен высокий цитотоксический эффект, среди которых обнаружены и запатентованы 4 препарата-лидера, обладающие низкой острой токсичностью и широким спектром антипролиферативной активностью.

Диссертационная работа Моисеевой Александры Андреевны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует критериям п.п. 9-14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 "О Порядке присуждения учёных степеней" в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, а её автор Моисеева Александра Андреевна – заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. (химия элементоорганических соединений) и 1.4.3. (органическая химия).

Заведующий кафедрой органической химии
Института биологии и химии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
педагогический государственный университет»,
доктор химических наук
по специальности 1.4.3. (02.00.03)- Органическая химия
и 1.4.8. (02.00.08) – Химия элементоорганических соединений,
профессор

Грачев Михаил Константинович

21 октября 2021г.

119991, г.Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1, тел: +7(499)245-03-10
e-mail: mkgrachev@yandex.ru

Подпись Грачева М.К. заверяю

