

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета Васильева Александра Викторовича на диссертацию Шароновой Татьяны Валерьевны на тему «О перспективах использования ингибиторов карбоангидразы человека в противораковой терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16.

Медицинская химия.

Диссертация Шароновой Т.В. посвящена синтезу бензолсульфонамидных производных путем модификации аминогруппы в них в реакциях с диазосоединениями, а также поиску ингибиторов карбоангидразы человека для противораковой терапии.

Актуальность работы обусловлена постоянным поиском новых и эффективных лекарственных препаратов для борьбы с опухолевыми заболеваниями. Это является важнейшей задачей для медицинской химии.

В литературном обзоре диссертации представлены сведения о строении отдельных изоформ карбоангидразы человека. Рассмотрены вопросы биологических механизмов участия карбоангидразы человека в гипоксии и ацидозе клеток, что напрямую связано с развитием раковых клеток. Большая часть литературного обзора посвящена анализу данных по известным в настоящее время ингибиторам карбоангидразы человека. Это соединения следующих классов: сульфонамиды, кумарины, карбоновые кислоты и др. В обзоре хорошо освещено современное состояние в области поиска эффективных ингибиторов карбоангидразы человека и их применению в противораковой терапии. В результате анализа литературы Шаронова Т.В. делает обоснованный вывод о необходимости разработки методов синтеза новых ингибиторов карбоангидразы человека на основе бензолсульфонамидных структур. Это и послужило главной целью диссертации.

В первой части диссертационной работы осуществлен синтез замещенных бензолсульфонамидов. Сначала автором получены разнообразные диазочарбонильные соединения путем реакции диазопереноса. Затем диазосоединения вводили в реакцию NH-внедрения по аминогруппе ароматических аминосульфонамидов для получения целевых N-замещенных бензолсульфонамидов. В диссертации представлены методики получения веществ и их полная физико-химическая характеристика с помощью спектральных методов анализа.

Вторая часть диссертации посвящена исследованию биологически активных свойств N-замещенных бензолсульфонамидов. Найдено, что эти соединения проявляют хорошее ингибирующее действия на различные изоформы карбоангидразы человека. Проверка противораковой активности соединений показала, что они показывают незначительную антипролиферативную активность против клеток рака молочной железы. Следует особо отметить, что при обсуждении полученных результатов по биологической активности Шаронова Т.В. глубоко анализирует и объясняет эти свойства на основе вариациях в

структурах веществ с широким привлечением литературных сведений. Что позволило ей сформулировать важные выводы по использованию бензолсульфонамидов в этой области медицинской химии. Это выводы 3 и 4 по диссертации.

Работа прошла серьезную апробацию. По материалам исследований Шароновой Т.В. опубликовано 6 статей в ведущих международных журналах по профилю медицинской химии. Кроме этого, результаты работы были представлены на трех конференциях.

По диссертации имеются следующие замечания и вопросы.

В экспериментальной части диссертации приведены свойства многих полученных ранее диазосоединений, например, 2.5а, 2.5б, 2.7а и др. Нужно было привести литературные ссылки на эти известные описанные соединения. Данные масс-спектрометрии высокого разрешения для таких веществ также не обязательны.

В диссертации есть методика получения вещества 2.53, но не приведены его спектральные характеристики. Автор работы также не указывает было ли синтезировано это вещество ранее.

Как на молекулярном уровне автор диссертации может объяснить синергетический эффект применения бензолсульфонамидов и препарата Гефитиниб на подавление раковых клеток?

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют главные достоинства этой актуальной и интересной диссертации, имеющей большое значение для медицинской химии и поиска лекарств для борьбы с раковыми заболеваниями.

Диссертация Шароновой Татьяны Валерьевнына тему: «О перспективах использования ингибиторов карбоангидразы человека в противораковой терапии» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Шаронова Татьяна Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия,  
профессор, профессор кафедры органической химии института химии  
Санкт-Петербургского государственного университета

А.В. Васильев

09 сентября 2022 г.