

ОТЗЫВ

Яровой Ольги Ивановны - члена диссертационного совета по защите диссертации **Шароновой Татьяны Валерьевны** на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия, тема диссертации: «О перспективах использования ингибиторов карбоангидразы человека в противораковой терапии»

Диссертационная работа Шароновой Татьяны Валерьевны посвящена оценке возможности применения ингибиторов карбоангидразы человека (КАЧ) в противораковой терапии. Указанный фермент катализирует фундаментальную реакцию конверсии диоксида углерода в бикарбонат анион и играет ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах. Автором в представленной работе была поставлена непростая задача по разработке новых синтетических подходов к синтезу бензолсульфонамид-содержащих соединений в качестве ингибиторов КАЧ; изучить ингибирующее действие полученных агентов в отношении различных изоформ КАЧ с использованием биологических тест-систем; выявить антитромиферативное действие полученных ингибиторов и оценить их потенциал применения в противораковой терапии. Сразу следует отметить, что поставленная задача была успешно решена Татьяной Валерьевной при использовании современных методов и подходов медицинской химии.

Актуальность диссертационной работы Шароновой Т.В. связана с важным поиском новых фармакологически активных соединений, сочетающих в себе значительную эффективность и достаточный профиль безопасности, для создания новых лекарственных препаратов. Особенно остро стоит вопрос создания новых противоопухолевых веществ, в связи с токсичностью применяемых в настоящее время препаратов и лекарственной устойчивостью многих видов опухолей.

В работе соискателя предложены **новые эффективные подходы** к созданию ингибиторов КАЧ, основанного на использовании диазосоединений. Значительное внимание исследователя было уделено изучению ингибиторного профиля полученных соединений в отношении различных изоформ КАЧ, и определению их противораковой активности. Впервые проведено тестирование в

отношении раковых клеточных линий ингибиторов КАЧ в комбинации с противоопухолевым препаратом – гефитинибом, а также изучено их совместное влияние на миграцию раковых клеток.

Целью диссертационного исследования было продемонстрировать возможность применения рациональных подходов к созданию новых ингибиторов КАЧ для биомедицинских приложений. Задачи, поставленные исследователем, полностью соответствовали указанной цели. Пути решения поставленных задач опирались на современную методологию создания физиологически активных веществ.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит все необходимые разделы. Общий объем диссертации составляет 126 машинописных страниц и содержит 49 рисунков, 11 схем, 3 таблицы; список используемой литературы значителен – автором проработано 149 публикаций. Во введении подчеркнута актуальность исследования и сформулированы цель и задачи работы.

Литературный обзор диссертационного исследования имеет четыре основных раздела. Первая часть включает подробное описание строения IX и XII изоформ карбоангидразы человека; механизм каталитической активности и строение активного центра указанного фермента, и связь КАЧ IX и XII с гипоксией и ацидозом. В следующих двух главах рассматривается применение ингибиторов КАЧ IX и XII в качестве индивидуальных противораковых агентов и в комбинированной терапии. Заключительная глава посвящена препаратам двойного действия, направленным на ингибирование КАЧ IX, XII и других мишней, связанных с опухолями. Как показывает автор, роль КАЧ IX и XII в развитии, пролиферации, инвазии и метастазировании солидных опухолей чрезвычайно велика. И, несмотря на то, что разработано и исследовано огромное количество высокоактивных ингибиторов КАЧ IX/XII различных хемотипов в качестве индивидуальных противораковых агентов, работа в указанном направлении чрезвычайна важна и актуальна. Следует отметить, что литературный обзор написан хорошим научным языком и отлично иллюстрирован.

Содержание собственных исследований изложено во втором разделе – обсуждении результатов. Представленные данные разделены формально на два раздела - синтезу целевых соединений и проведённым биологическим исследованиям. Татьяной Валерьевной проведена значительная синтетическая

работа. Так, первоначально синтезированы исходные а-диазо- γ -лактамы, а-диазодикарбонильные и а-диазомонокарбонильных соединения. Далее описаны реакции NH-внедрения диазокарбонильных соединений в ароматические аминосульфонамиды с получением целевых продуктов. Проведено биологическое тестирование ингибиторной активности синтезированных соединений по отношению к четырем изоформам КАЧ, показано, что несколько из полученных соединений обладали более высокой ингибиторной активностью по отношению к КАЧ IX по сравнению с препаратом сравнения. Далее проведено прямое исследование противораковой активности описанных новых агентов. Проверка указанной активности соединений показала, что они показывают незначительную антиплифративную активность против клеток рака молочной железы. Важно особо отметить, что при обсуждении полученных результатов по биологической активности проведен серьезный анализ собственных результатов и опубликованных ранее свойств веществ. В экспериментальной части диссертационного исследования приведены спектральные характеристики более 50 соединений, что подтверждает значительный объем синтетической работы соискателя по поиску новых агентов. Так же в экспериментальной части присутствует описание проведения биологических экспериментов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, данные спектральных исследований, проведенных биологических испытаний получены с применением современных физико-химических методов и методик. Основные результаты опубликованы в 9 научных работах, в том числе 6 научных статьях в международных рецензируемых научных изданиях высокого уровня. Апробация работы сделана на конференциях по медицинской и органической химии.

Внимательно прочтение диссертационной работы позволяет заключить успешное решение поставленных задач и достижение цели, обозначенной соискателем. Сформулированные научные положения и выводы являются обоснованными, автореферат диссертации изложен логично и отражает содержание исследования. Список используемых публикаций оформлен в соответствии с правилами. Диссертационное исследование Шароновой Татьяны Валерьевны **соответствует заявляемой специальности 1.4.16. – «медицинская химия»**. В своей диссертационной работе соискатель представил большую химическую часть и значительное биологическое исследование. Особо хотелось отметить, что тестирование синтезированных агентов было проведено автором

самостоятельно. Все перечисленное соответствует пунктам заявляемой специальности: 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ; 3. Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности; 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в том числе двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств). 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишениями организма.

В работе отсутствуют ошибки, которые могли бы сказать на обоснованности выводов и заключений, сделанных диссертантом.

Было бы хорошо, если бы автор уточнил, какие именно соединения ранее не были описаны в литературе и синтезированы соискателем впервые. Несмотря на не очень сложные оставы синтезированных агентов, в описании спектров ЯМР H^1 и C^{13} нет отнесения сигналов атомов в структурах, что, возможно, для автора не представляло бы большой сложности.

В экспериментальной части не удалось найти спектральных данных и выхода для промежуточного соединения **2.57**. Возможно, данный агент запускался в реакцию без спектрального описания, но в таком случае корректнее было бы указать на схеме 2.11 это соединение в квадратных скобках. Также не указан способ очистки конечного продукта **2.58**.

В описании биологических клеточных экспериментов не указано в чем растворяли исследуемые соединения. Был ли это стоковый раствор агентов в ДМСО, которые потом далее разводили физраствором (средой) или использовался именно раствор в ДМСО.

На стр 82 указано, что «При использовании 2.19 в концентрации 50 μM в сочетании с гефитинибом наблюдается ингибирование миграции опухолевых клеток как за период 24 часа ($p<0,01$), так и за период 48 часов ($p<0,005$) по сравнению и с контрольными клетками, и с клетками под воздействием лишь одного гефитиниба (рис. 2.17),.... В то же время, сам ингибитор 2.19 в концентрации 50 μM также уменьшает миграционную активность клеток по сравнению с контролем в период первых суток». В тоже время, кривые, изображенные на рисунке 2.17 и отвечающие действию агента 2.19 (синяя линия)

практически совпадают с действием ДМСО (красная линия). Можно ли на основании таких данных делать вывод о том, что ингибитор 2.19 в концентрации 50 мкМ уменьшает миграционную активность клеток по сравнению с контролем в период первых суток.

Остальные небольшие стилистические замечания и опечатки не носят принципиальный характер и не влияют на высокий уровень представленной работы.

Диссертация Шароновой Татьяны Валерьевны на 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, ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных веществ НИОХ
СО РАН

Яровая Ольга Ивановна

Ольга Яровая
14.09.2022

630090 г. Новосибирск, проспект Академика
Лаврентьева, д. 9, Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Телефон:(383)330-88-50, +7913 9094763
Факс:(383)330-97-52
e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

К.х.н. Бредихин Р.А.

