

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Королева Дмитрия Владимировича на диссертацию Миколайчук Ольги Владиславовны на тему «Синтез и изучение свойств новых материалов с противоопухолевой активностью на основе полиазотистых гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

**Актуальность темы.** По определению Всемирной организации здравоохранения, рак – это группа заболеваний, характеризующихся тем, что происходит неконтролируемый рост и распространение аномальных клеток. В настоящее время существует понятие эпидемиологии неинфекционных заболеваний, к которым относятся и злокачественные опухоли [Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Токтанилиева А.Н., Керимов А.Д. Эпидемиология рака в мире // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2.]. На первом месте по смертности находятся сердечно-сосудистые заболевания, которые являются причиной смерти в 31% случаев, а злокачественные опухоли находятся на втором месте с показателем 16% [World Health Organization. Global Organization, 2018 P.45-48.]. В то же время имеет место такое явление как резистентность к химиотерапии, которая представляет собой резистентность неопластических (раковых) клеток или способность раковых клеток выживать и расти, несмотря на противораковую терапию. [Alfarouk, KO; Stock, CM; Taylor, S; Walsh, M; Muddathir, AK; Verduzco, D; Bashir, AH; Mohammed, OY; Elhassan, GO; Harguindegay, S; Reshkin, SJ; Ibrahim, ME; Rauch, C. Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp. Cancer Cell International. 2015. 15: 71. doi:10.1186/s12935-015-0221-1.]. В связи с этим тема диссертации, посвященная синтезу новых противоопухолевых материалов с противоопухолевой активностью, обладает несомненной актуальностью.

**Научная новизна и практическая значимость исследований.** В диссертации Миколайчук О. В. представлены результаты, обладающие научной новизной, имеющие практическую значимость:

- синтез и идентификация новых перспективных биологически активных соединений 1,3,5-триазинового ряда, обладающих противоопухолевой активностью;
- синтез и идентификация конъюгата оксида графена с цитостатиком;
- всестороннее изучение физико-химических свойств, полученных соединений;
- изучение растворимости и стабильности водных растворов;
- изучение биосовместимости, антиоксидантной, фотодинамической, антирадикальной активности, генотоксичности, цитотоксичности полученных соединений.

**Обоснованность и достоверность научных положений и выводов** подтверждается высокой оценкой их научным сообществом при публикации результатов в шести зарубежных журналах с высоким импакт-фактором и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

**Опробация работы** проведена на шести Российских и международных конференциях. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинил- тетразолов с молекулами адресной доставки к мишениям клеток опухоли микроокружения».

**Личный вклад автора** в диссертационное исследование сомнений не вызывает и заключается в описании оригинальных методик синтеза, изучении биологической совместимости и активности полученных конъюгатов.

**Рекомендации по использованию результатов диссертации.** Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как практическая база для лекционных курсов, посвященных медицинской химии. Для практического использования результатов необходимо провести эксперименты *in vivo*.

**Структура диссертации.** Диссертация имеет все необходимые разделы, проведен подробный анализ литературы, глава «Результаты и их обсуждение» представлена довольно полно и содержит описание всех методов исследования и полученных результатов. Выводы сформулированы корректно.

В целом диссертационная работа Миколайчук О. В. является **законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, объединенных общим подходом, обеспечивающим возможность синтеза новых противоопухолевых препаратов с низкой токсичностью и регулированием биологической активности.** Замечания по работе.

**К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания:**

1. Во введении указано, что лекарственная противоопухолевая терапия имеет три направления, а именно: химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия. Отмечается важность синтеза новых биологически активных веществ, которые автор относит к первому направлению — цитостатикам. Скорей всего созданные соединения на основе оксида графена, уменьшающие токсичность и позволяющие регулировать биологическую активность надо отнести ко второму направлению — таргетной терапии. В пользу этого факта может свидетельствовать и возможный эффект пассивной направленной доставки в зону опухоли.
2. Для идентификации стадий потери массы при термогравиметрическом исследовании следовало бы изучить отдельно вещество 1.57 и GO, а затем уже конъюгат.
3. При изучении физико-химических свойств водных растворов необходимо было подумать о том, что цитостатики, как правило, вводятся в кровоток с использованием изотонических растворов, все свойства которых сильно отличаются от водных;
4. Для приближения к практическому использованию материалов диссертации необходимо проведение экспериментов *in vivo*.

Диссертация Миколайчук Ольги Владиславовны на тему: «Синтез и изучение свойств новых материалов с противоопухолевой активностью на основе полизотистых гетероциклов» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от

19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Миколайчук Ольга Владиславовна 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.

Член диссертационного совета  
Диктор химических наук, доцент,  
Заведующий Научно-исследовательской лабораторией нанотехнологий  
Центра экспериментального биомоделирования  
Института экспериментальной медицины  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Королев Дмитрий Владимирович

03.10.2023

