

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Базанова Даниила Романовича на тему «*2,4,5-Триарилимидазолины: синтез, реакционная способность и биологическая активность*» по специальностям 1.4.16 – Медицинская химия и 1.4.3 – Органическая химия

### **Актуальность темы работы.**

Разработка новых потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний остаётся крайне актуальной задачей, несмотря на значительное количество работ в этой области. Соединения на основе имидазолинового каркаса, деструкторы p53-MDM2 – нутлины, активирующие p53-зависимый апоптоз в раковых клетках, уже нашли свое применение в противораковой терапии. Основная задача диссертационной работы Базанова Д.Р. - оптимизация структуры и синтеза аналогов именно этого класса соединений с целью улучшения растворимостью в воде и повышению эффективности терапевтического эффекта. Таким образом, работа Базанова Даниила Романовича, посвященная 2,4,5-триарилимидазолинам как биологически активным веществам и потенциальным ингибиторам белок-белкового p53-MDM2 взаимодействия, несомненно, является актуальной и практически значимой.

### **Общая структура работы.**

Работа построена традиционно и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, Заключение и Списка цитируемой литературы. Работа изложена на 146 страницах текста, список литературы включает 221 наименование.

**Обзор литературы** состоит из двух частей – преимущественно биологической и синтетической. Первая часть посвящена роли белок-белкового взаимодействия MDM2-p53 в канцерогенезе, всесторонне рассматривая различные факторы, влияющие на него, показана роль деструкторов этого взаимодействия в возможном противораковом эффекте. Базанов Д.Р. приводит примеры ингибиторов данного взаимодействия различных структурных классов и рассматривает их действие как на молекулярном уровне, приводит результаты

клинических испытаний. Во второй части описаны синтетические подходы к ингибиторам p53-MDM2 имидазолинового класса. Особо следует отметить наглядность схем и таблиц. В целом, обзор хорошо структурирован, логичен и понятен, содержит достаточное количество ссылок на работы последних лет.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем: разработаны препаративные методы синтеза замещенных цис-2,4,5-триарилимидазолинов; впервые синтезированы гидроксисодержащие имидазолины, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами; предложен метод синтеза труднодоступных 1,2-диарилэтилендиаминов путем восстановительного раскрытия имидазолинового цикла в присутствии натрия; изучена цитотоксическая, антипролиферативная активности по отношению к различным штаммам раковых клеток для большой серии полученных производных; найдены соединения, проявляющие ингибирующую активность по отношению к p53-MDM2 в микромолярных концентрациях.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений.**

Автором проделан значительный объем синтетической работы. Для идентификации новых соединений использован комплекс современных физико-химических методов анализа:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Биологические испытания в работе проведены с использованием современных методов анализа: вестерн-блоттинга, проточной цитометрии. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях с устными докладами. Наиболее важные результаты исследований опубликованы в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Таким образом, полученные результаты являются достоверными, а выдвинутые на их основе научные положения и выводы обоснованными.

**Основные достижения диссертационной работы Базанова Д.Р. состоят в следующем:** 1) разработана и оптимизирована стратегия синтеза 2,4,5-триарилимидазолинов с различными заместителями, эффективность которой подтверждена синтезом более чем 20 различных производных 2) показана

возможность селективной модификации арильных заместителей в 2,4,5-триарилимидазолинах благодаря разной реакционной способности заместителей в кольцах в положении 2 и 4,5 3) разработаны и усовершенствованы способы модификации имидазолинового фрагмента по атому азота, приводящие к повышению растворимости данных соединений в воде, а также усиливающие их биологическую активность, эффективность подтверждена более чем 40 примерами; 4) кольца разработан метод восстановления имидазолинового к двум приводящий в зависимости от условий ,металлическим натрием продуктов типам различным; 5) найдены соединения, эффективно повышающие уровень p53 в различных штаммах раковых клеток и проявляющие цитотоксичность на уровне известных соединений класса нутлинов.

### **Публикации.**

По материалам диссертационной работы опубликовано 24 работы: 5 статей в научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных Диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ, 18 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях и 1 патент.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены.** Представленные в работе **научные положения, выводы и заключения** являются обоснованными. Автореферат и публикации **отражают** основное содержание диссертации.

По работе возникли некоторые замечания и вопросы, не носящие принципиального характера:

1) Выбор дихлоруксусной кислоты для создания сложноэфирной связи автор обуславливает, в частности, тем, что дихлорацетат-ион является миметиком пируват-аниона и ингибирует киназу пируватдегидрогеназы. Не очень понятно, что автор хотел сказать фразой, которая повторяется и в автореферате «меня дыхательный цикл раковой клетки с гликолиза на привычное нормальным клеткам гликолитическое окисление». Но влияние на биоэнергетические

характеристики раковых клеток как стратегия противораковой терапии действительно представляет интерес и анализ влияния соединений на процесс гликолиза был бы полезен для этих соединений.

2) При описании результатов биологического тестирования не хватает данных по цитотоксичности на нормальных клетках

3) В тексте присутствуют названия веществ «Нутлин», «Нутлин-3». Не совсем понятно, что имеется под термином «Нутлин», если в следующих предложениях конкретизируется «Нутлин-3» или «Нутлин-3а» (страница 31).

4) Раздел 3.1.3. «Антиоксидантная активность имидазолинов» начинается фразой – «Особый интерес представляло сравнение антиоксидантных свойств, полученных галоген-, гидрокси- и алкокси-производных имидазолинов». Хотелось бы увидеть пояснение, чем обусловлен этот интерес

5) Не всегда понятно представлены результаты биологического тестирования. Так, рисунки 16 и 17 помимо картины геля с полосами белков различной интенсивности, содержат диаграммы денситометрии этих полос, что позволяет сравнить результаты, количественно оценить различия в белковой экспрессии и оценить достоверность этих различий. Но метод статистической обработки не указан ни в подписи к рисункам, ни в методах. В то же время, рисунки 11, 14, 15 и особенно 10 представляют картинки геля, где оценить визуально различия чрезвычайно трудно.

Высказанные замечания не затрагивают основные выводы работы и не ставят под сомнение ее общую положительную оценку.

**Заключение по диссертационной работе в целом.** По актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 1.4.16 – «Медицинская химия» и 1.4.3 – «Органическая химия» (по химическим наукам) и критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в

Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно приложениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Базанов Даниил Романович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – Медицинская химия и 1.4.3 – Органическая химия.

***Официальный оппонент:***

доктор химических наук,  
и.о. зав. Лабораторией биомолекулярного скрининга, главный научный сотрудник  
Института Физиологически Активных Веществ  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии  
Российской академии наук  
(ИФАВ РАН)

Шевцова Елена Феофановна

**Контактные данные:**

Тел. +7(496)524-2546  
E-mail: shevtsova@ipac.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация

03.01.04 - Биохимия (хим. науки)

**Адрес официального места работы:**

142432, Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1, ИФАВ РАН

Подпись Шевцовой Е.Ф. удостоверяю:

Учёный секретарь ИФАВ РАН

Великохатко Татьяна Николаевна