

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Егоровой Анны Петровны «Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксибензил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Егоровой Анны Петровны посвящена исследованию синтетических противовирусных соединений и сфокусирована на изучении отдельных частей скаффолда изоксазол-5-илпропоксибензил-1,2,4-оксадиазола для поиска наиболее приемлемых заместителей с целью получения неизвестных ранее высокоактивных соединений на основе данного скелета, действующих на широкий ряд изучаемых энтеровирусов и потенциально обладающих хорошим фармакокинетическим профилем. Очевидно, что биогенные угрозы, связанные с появлением новых и обусловленными мутациями изменениями штаммов известных вирусов, недооценена и, в свете последних событий, актуальность исследования не вызывает сомнений.

Диссертантом был осуществлен дизайн и синтез новых производных противовирусного препарата плеконарил, при использовании которого в клинике в большом числе случаев наблюдается резистентность. Кроме того, серьёзная проблема, ограничивающая возможности применения плеконарила в медицинской практике, обусловлена его выраженным взаимодействием с ферментами метаболизма лекарств цитохромами P450 (индуцирует изоформу 3A4 и ингибирует изоформы 2D6, 1A2, 2C9, 2C19).

А.П. Егоровой синтезировано 61 оригинальное, ранее не описанное в литературе соединение. Их структура подтверждена с применением современных методов аналитической химии (ЯМР спектроскопия, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, и др.).

Экспериментально протестирована противовирусная активность синтезированных веществ в отношении ряда энтеро- и риновирусов. Установлено, что соединение **166** действует как на плеконарил-чувствительные, так и на резистентные штаммы вирусов в приемлемых концентрациях. При этом, для данного соединения в эксперименте показана существенно более низкая индукция

изофермента СУР3А4 по сравнению с плеконарилом при сопоставимых концентрациях, а также хорошие показатели биодоступности, что свидетельствует о его преимуществах. Второе высокоактивное соединение **73б** в экспериментах на Коксаки-вирусе В3 штамма Нэнси оказалось в 10 раз активнее плеконарила, что также обуславливает целесообразность проведения его дальнейших исследований.

Результаты исследования представлены в автореферате четко и последовательно. Можно легко проследить, как на основе полученных данных взаимосвязи «структура-противовирусная активность» синтезированных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола сформировалось представление о том, какие заместители наиболее привлекательны для изучаемого скаффолда. Неоспоримым достоинством данной работы является получение соединений-лидеров, требующих дальнейшего углубленного биологического исследования.

Существенных замечаний к содержанию работы, изложенной в автореферате, нет. Однако, подобное исследование, выполненное на стыке органической химии, вирусологии и фармакологии, можно было бы дополнить хемоинформатическими расчетами, например, сконструировать ряд соединений на основе скаффолда, предсказать методами QSAR их противовирусную активность, отобрать наиболее значимые соединения и синтезировать их с целью проверки *in vitro* активности в отношении энтеровирусов. Необходимо подчеркнуть, что данное предложение носит лишь рекомендательный характер и не умаляет научной ценности проведенного диссертационного исследования.

Результаты данной работы опубликованы в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, включая *European Journal of Medicinal Chemistry* (Q1 по Web of Science) и *Molecules* (Q2 по Web of Science), что также подчеркивает высокий уровень и надежность результатов выполненного Егоровой А.П. исследования. Существенно отметить, что в трех из четырех журнальных публикаций диссертант является первым автором.

Таким образом, диссертационная работа Егоровой Анны Петровны «Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью» по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, личному вкладу автора полностью

соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор – Егорова Анна Петровна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

4 сентября 2020 года



Поройков Владимир Васильевич

Главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики

Член-корреспондент РАН (медицинская биоинформатика)

Профессор по специальностям 03.01.04 - биохимия и 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика

Доктор биологических наук по специальности 14.00.25 – фармакология

Кандидат физико-математических наук по специальности 03.00.02 – биофизика

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича» (ИБМХ)

Адрес: 119121, Москва, Погодинская ул., 10 строение 8

Тел.: +7 499 246-09-20

Электронная почта: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Подпись Егорова В.В.
заверяю Ераф
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

