

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу Е.С. Щегравиной "Новые нерацемические гетероциклические аллоколхициноиды и наночастицы на их основе: дизайн, синтез, противоопухолевая активность", представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Щегравина Екатерина Сергеевна, 1991 г.р., в 2015 г. окончила химический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (магистратура) с красным дипломом и в том же году поступила в очную аспирантуру химического факультета на кафедру органической химии (дата окончания – 01.10.2019).

Научно-исследовательская работа Е.С. Щегравиной направлена на получение новых антимитотических противоопухолевых агентов колхицинового сайта клеточного белка тубулина и разработку систем их селективной доставки к опухолевым тканям. В работе предложены и реализованы новые методы синтеза нерацемических пирролоаллоколхициноидов, фураноаллоколхициноидов, колхициноидов, содержащих дигидрофурановый цикл *D* с экзо-связью углерод-углерод. Полученные соединения проявляют цитотоксическую активность в нано- и суб-наномолярном диапазоне концентраций, вызывают остановку клеточного цикла на стадии G2/M, способствуют развитию апоптоза, эффективно ингибируют рост опухолей у мышей. Среди множества синтезированных соединений идентифицирована молекула – лидер, проявляющая цитотоксичность в субнаномолярном диапазоне наряду со сниженной системной токсичностью и характеризуется $LD_{50} = 30$ мг/кг (в то время как LD_{50} для колхицина составляет 5,8 мг/кг).

Созданы липидные пролекарства на основе активных колхициноидов и лизо-фосфатидилхолина, а также терапевтические наноразмерные липосомы на их основе. Показано, что такие частицы стабильны при включении в их состав 5% терапевтического липида, устойчивы при инкубации в биологических средах, эффективно расщепляются фосфолипазой A_2 и демонстрируют снижение цитотоксичности по сравнению с интактными колхициноидами примерно на 2 порядка.

Е.С. Щегравиной был проработан большой объем научной и патентной литературы по теме научно-квалификационной работы, изучены известные научные концепции и подходы, развиваемые в данном направлении. В ходе проведения исследований Е.С. Щегравина освоила сложные методы тонкого органического синтеза, имеет большой опыт в работе с веществами,

чувствительными к кислороду и влаге воздуха, в полной мере изучила физико-химические методы исследований (ЯМР-, ИК- и масс-спектроскопию, ВЭЖХ).

По результатам работы автором опубликованы 5 статей в высокорейтинговых международных журналах из списка рекомендованных ВАК РФ, три патента на изобретения Российской Федерации и 3 тезиса докладов на международных конференциях.

Считаю, что данная диссертационная работа "Новые нерацемические гетероциклические аллоколхициноиды и наночастицы на их основе: дизайн, синтез, противоопухолевая активность" по объёму и содержанию отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации, отличается актуальностью и новизной научных результатов, и ее автор Щегравина Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н. (02.00.03 – органическая химия), заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», учёное звание – профессор РАН

20.09 2019 г.


Фёдоров А. Ю.

Подпись Фёдорова А.Ю. заверяю
учёный секретарь ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»



 /Черноморская Л.Ю.

Контактная информация:

603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 2, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Фёдоров Алексей Юрьевич e-mail afnn@rambler.ru, тел. +7(831)462-32-32