

ФМБА РОССИИ

**Федеральное
государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического
агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина
ФМБА России)**

119435, Москва, ул.Малая Пироговская, д.1А
Тел. (499) 246-77-21 Факс (499) 246-44-09
<http://www.rerem.org>, e-mail: niihfm@fimbamail.ru

21.08.2023 № 1306

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический
центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического
агентства»
Член-корр. РАН, проф., д.б.н.
М.А. Лагарькова

«21» августа 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России)

на диссертационную работу **Щербакова Кирилла Андреевича**
«ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИАНДРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ
СТЕРОИДНЫХ ГИБРИДОВ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы выполненной работы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин старшего возраста в развитых странах. Несмотря на то, что в настоящее время разработаны эффективные лекарственные препараты для лечения рака простаты, развитие резистентности у раковых клеток требует разработки новых лекарственных средств. Для эффективной разработки требуется знания о пространственных структурах комплексов мишеней с лигандами, механизмов их связывания, влияние точечных мутаций на снижение

эффективности лекарственных препаратов, поиск ингибиторов для новых мишеней. Представленная к защите диссертационная работа Щербакова К.А. посвящена исследованию взаимодействия известных ингибиторов с цитохромом P450 17A1, новых стероидных ингибиторов с диким и мутантными вариантами андрогенового рецептора и поиском новых ингибиторов шаперона HSP90. В связи с этим актуальность работы не вызывает сомнений.

Общая характеристика и структура диссертационной работы

Диссертация Щербакова К.А. изложена на 128 страницах и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 158 литературных источников. Работа содержит 9 таблиц и 57 рисунков.

Во введении обоснованы актуальность темы, описана степень её разработки, научная, теоретическая и практическая значимость работы, описан личный вклад автора работы, сформулированы цель и задачи работы, приведены положения, выносимые на защиту и число опубликованных научных статей по материалам исследования.

В первой главе представлен обзор литературы, содержащий сведения о раке простаты и его патогенезе, подробно описаны структура и функции андрогенового рецептора, а также его роль в качестве мишени для разработки новых противоопухолевых препаратов. Также подробно рассмотрены ферменты суперсемейства цитохром P450 и шаперон HSP90. Рассмотрены методы молекулярного моделирования, такие как молекулярный докинг и молекулярная динамика.

Во второй главе описаны все использованные в работе материалы и методы. Тут следует отметить современный уровень использованных в работе как компьютерных, так и экспериментальных методов.

В третьей главе приведены результаты исследования и их обсуждение. Результаты работы изложены четко и последовательно. По итогу

проведенных исследований автор предлагает два соединения для дальнейшей экспериментальной проверки.

По результатам, представленным в диссертационной работе, опубликовано семь научных статей в журналах из числа рекомендованных ВАК РФ; а также основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены автором на двух Международных Пушкинских школах-конференциях молодых ученых «Биология – наука XXI века» в 2020 и 2023 гг.

Научная новизна и практическая значимость работы

Автором на основе анализа молекулярной динамики было предложено, что новые стероидные производные являются антагонистами дикого типа как андрогенового рецептора, так и его мутантных форм. Причем для проявления антагонистической активности этим соединениям не требуется вызывать сильного смещения регуляторной спирали.

Методом молекулярного докинга были построены модели комплексов аналогов абиратерона с ключевыми цитохромами P450, задействованными в стероидогенезе. Полученные модели позволили объяснить ряд экспериментальных данных.

Далее автором был разработан подход по поиску лигандов для новых сайтов связывания, в котором последовательно используются методы конструирования лигандов *de novo*, фармакофорного поиска, молекулярного докинга и молекулярной динамики. Подход был апробирован на примере поиска лигандов шаперона HSP90. В результате два соединения были предложены для дальнейшей экспериментальной проверки.

Из вышеизложенного следует, что диссертантом проделан большой объем работы, выполненной на высоком научном уровне. Результаты, полученные в ходе выполнения представленной диссертационной работы, несомненно, имеют практическое значение и будут способствовать

разработке новых эффективных соединений, направленных на лечение рака простаты.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Полученные результаты и методы могут быть рекомендованы для дальнейшего использования в научных учреждениях РАН, Минздрава РФ, где ведутся исследования по изучению развития раковых заболеваний и методов их лечения, в разработке новых биологически активных соединений и др., таких как в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН), Институте биохимии имени А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ и др.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Выполненное Щербаковым К.А. исследование представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные автором, могут представлять интерес для медицинской химии, биохимии, а также иметь практическое значение при создании новых биологически активных соединений.

Работа выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне. Достоверность результатов работы не вызывает сомнений. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Выводы достаточно обоснованы.

В целом, диссертационная работа производит положительное впечатление, но при её прочтении и при ознакомлении с авторефератом появилось несколько вопросов, которые требуют пояснения:

1. В автореферате указано что по материалам диссертации было опубликовано 11 научных статей из числа рекомендованных ВАК РФ изданий, а в тексте диссертационной работы это число сокращается до

7 опубликованных работ. Так сколько же работ было опубликовано по материалам диссертации?

2. При формулировании целей и задач, в первой задаче написано, что исследовать механизмы взаимодействия новых стероидных гибридов планируется методами (во множественном числе) докинга и молекулярной динамики. А в выводах по первой задаче упоминается только молекулярная динамика – на защите диссертационной работы формулировку нужно будет уточнить, чтобы она чётко соответствовала поставленной задаче.
3. В представленной диссертационной работе допущена небрежность при оформлении подписей к рисункам и таблицам. А именно: диссертация содержит 9 таблиц, но две из них обозначены как «Таблица 5». Если проследить по нумерации, то можно заметить, что отсутствует таблица номер семь; в диссертации представлено 57 рисунков, но два из них обозначены как «Рисунок 33» (см. стр. 75-76) и отсутствует «Рисунок 34» (за вторым 33 следует рисунок номер 35); первый рисунок по стилю обозначения отличается от последующих и обозначен кратко «Рис. 1.»

Указанные замечания не носят принципиального характера, не снижают научной ценности диссертационной работы Щербакова К.А., и не влияют на сделанные в работе выводы.

Заключение

Представленная к защите диссертационная работа Щербакова К.А. «Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования» по своей актуальности, новизне, высокому уровню расчетного эксперимента полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в соответствии с пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

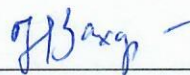
Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; от 01.10.2018 г. № 1168; от 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 №1539 и от 26.09.2022 г. №1690, а сам диссертант – Щербаков Кирилл Андреевич, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационная работа Щербакова К.А. «Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования» обсуждена, а отзыв был рассмотрен на научном семинаре лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России 17/08 - 2023 г.

Отзыв составлен 21 августа 2023 г.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России

Захаревич Наталья Владимировна



Адрес: Россия, Москва, 119435, Малая Пироговская, д. 1а.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства».

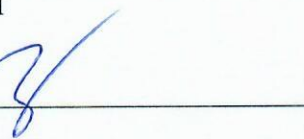
Сайт: <http://rcpcm.org/>

тел.: +7 (499) 246-7721; +79168104579; e-mail: niifhm@fmbamail.ru.

Подпись Захаревич Натальи Владимировны удостоверяю

Кандидат биологических наук, ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России

Лихнова Ольга Петровна



«21» августа 2023 г.