

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щербакова Кирилла Андреевича
«Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами
молекулярного моделирования»

Аденокарцинома предстательной железы является одним из лидирующих по смертности злокачественных новообразований у мужчин. Длительные поиски вариантов лечения рака предстательной железы (РПЖ) показали, что снижение уровня андрогенов вызывает существенную регрессию опухоли. Таким образом, андрогенный путь стал основной мишенью средств терапии РПЖ, так как играет ведущую роль в формировании и прогрессировании данного вида злокачественных новообразований. Такие препараты, как бикалутамид, энзалутамид и гидроксифлутамид (антагонистами андрогенового рецептора (AR)) хоть и могут давать хорошие результаты в начальных стадиях РПЖ, со временем вызывают обратный эффект и действуют как агонисты AR, способствуя росту раковых клеток.

Важнейшим этапом синтеза андрогенов является превращение прегненолона в 17α -ОН-прегненолон, а, затем, в дегидроэпиандростерон (ДГЭА), секретируемый семенниками и корой надпочечников. Обе реакции протекают при участии цитохрома P450 17A1 (CYP17A1). Ингибирование этого процесса имеет значительные побочные эффекты и ограниченную эффективность. В связи с этим исследователи по всему миру активно работают над поиском новых подходов к лечению аденокарциномы предстательной железы.

Поиск новых препаратов, которые могут более эффективно воздействовать на андрогеновый рецептор без вызывания агонистических эффектов, а также поиск принципиально новых мишеней для лечения РПЖ - является несомненно актуальной задачей. Кроме того, активно исследуются принципиально новые мишени для лечения РПЖ.

Диссертационная работа К. А. Щербакова представляет собой значимое и законченное исследование, в ходе которого, на первом этапе, было изучено взаимодействие новых стероидных соединений 171 и 172 с лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора (AR). Важно отметить, что данная часть работы предоставила новое понимание о стабильных комплексах между соединениями и AR (по полученным автором данным молекулярной динамики), а также предположение об их потенциальной роли в качестве антагонистов AR. Во второй части исследования было изучено взаимодействие ингибиторов CYP17A1, а именно абиратерона и галетерона, а также их 3-кето- Δ 4-метаболитов с ферментами стероидогенеза. Полученные результаты позволили прояснить механизм кооперативности связывания лигандов с некоторыми ферментами. Особое внимание уделено галетерону как потенциальному препарату для лечения рака простаты, с учетом его ограниченного влияния на работу цитохрома P450 21A1. Третья часть диссертации посвящена исследованию шаперона HSP90 как потенциальной мишени при лечении РПЖ. Автор представил оригинальный подход, заключающийся в *de novo* генерации молекул и создании фармакофорной модели для поиска потенциальных ингибиторов фосфорилирования белка по остатку Thr-90.

Таким образом, проведенная работа является не только актуальным исследованием в области молекулярной онкологии, но и имеет очевидное практическое применение в области поиска новых лекарственных средств, предназначенных для лечения аденокарциномы предстательной железы.

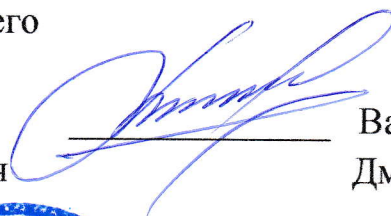
Рассмотрение положений, сформулированных в автореферате диссертации, приводит к важному выводу, что структура диссертационной работы Щербакова К.А. выстроена достаточно последовательно и логично, является фундаментальной целостной и завершенной научной работой. Материалы, представленные в автореферате, также позволяют утверждать, что соискателем проделана сложная, кропотливая работа, требующая высокой квалификации, глубокой предварительной теоретической

проработки, знаний современных подходов в молекулярном моделировании и дизайне БАВ. Таким образом, работа выполнена на высоком методическом и экспериментальном уровнях. Автореферат оформлен по классической форме, логика изложения ясна и последовательна. Несмотря на незначительные опечатки и неточности это ни в коей мере не умаляет высокой научной оценки диссертационной работы Щербакова К.А.

В соответствии с требованиями ВАК, основное содержание работы отражено в 9 печатных работах, из них 7 статьях, опубликованных в высокорейтинговых журналах, и 2 тезисов на международных конференциях. Таким образом, диссертационная работа «Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г № 842 (в редакции Постановления правительства Российской Федерации от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Щербаков Кирилл Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – «математическая биология, биоинформатика».

Кандидат химических наук (1.4.3 – органическая химия), доцент
кафедры органической химии
Федерального государственного
образовательного учреждения высшего
образования «Воронежский
государственный университет»
394018, г. Воронеж, Университетская
пл., д. 1

e-mail: francy_2007@mail.ru
тел: 8-960-109-38-56



Вандышев
Дмитрий Юрьевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)	
Вандышева Д.Д.	
начальник отдела кадров	
должность	
О.И. Зверева	1909 23
расшифровка подписи	