

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.479.04,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 февраля 2024 г. № 24

О присуждении Мартыновой Юлии Зайнитдиновне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов» по научной специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 14 декабря 2023 года (протокол № 22) диссертационным советом 24.2.479.04, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32), приказ № 519/нк от 24.03.2023 г.

Соискатель, Мартынова Юлия Зайнитдиновна, 28 апреля 1994 года рождения. В 2017 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия с присвоением квалификации «Химик. Преподаватель химии». В 2021 году окончила аспирантуру по очной форме обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки с

присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь». Диплом об окончании аспирантуры выдан Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет» в 2021 г.

Работает в должности ассистента кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Хайруллина Вероника Радиевна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

Официальные оппоненты:

1. Терещенко Константин Алексеевич, доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия), доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», профессор кафедры общей химической технологии;

2. Хамитов Эдуард Маратович, кандидат химических наук (02.00.17 – Математическая и квантовая химия), Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального

исследовательского центра Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов анализа

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа, в своем положительном отзыве, подписанном Бадиковой Альбиной Дарисовной – доктором технических наук (05.17.07 – Химическая технология топлива и высокоэнергетических веществ), профессором, заведующим кафедрой «Физическая и органическая химия», Борисовым Иваном Михайловичем – доктором химических наук (02.00.04 – Физическая химия), профессором, профессором кафедры «Физическая и органическая химия», и Куповой Ольгой Юрьевной – кандидатом химических наук (02.00.04 – Физическая химия), доцентом кафедры «Нефтехимия и химическая технология», указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи физической химии, связанной с построением валидных статистически значимых консенсус-моделей QSAR/QSPR на основе структурно разнородных органических соединений, ориентированных на количественный прогноз константы скорости в виде $\lg k_7$ для антиоксидантов и параметра pIC_{50} для ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. Диссертационная работа отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а её автор – Мартынова Юлия Зайнитдиновна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Соискатель имеет 25 научных работ, из которых 13 научных статей, из них 10 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем

ВАК РФ при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 включены в базу данных Web of Science и Scopus, 12 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Общий объем публикаций по теме диссертации 8,4 п.л., авторский вклад – 1,7 п.л. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Мартынова, Ю.З. QSAR-моделирование связи «структура – антиокислительная активность» в ряду некоторых производных бензопирана и бензофурана / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Г.Г. Гарифуллина, Д.С. Мицукова, Ф.С. Зарудий, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 573-580.

2. Мартынова, Ю.З. QSPR-моделирование антиокислительной активности потенциальных и промышленно используемых стабилизаторов из класса замещенных алкилфенолов / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Я. Герчиков, Ф.С. Зарудий, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 723-730.

3. Мартынова, Ю.З. Определение констант скорости обрыва цепи радикально-цепного окисления органических соединений на молекулах антиоксидантов методом QSPR / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Р.Н. Насретдинова, Г.Г. Гарифуллина, Д.С. Мицукова, А.Я. Герчиков, А.Г. Мустафин // Известия академии наук. Серия химическая. – 2020. – Т. 69, № 9. – С. 1679-1691.

4. Khairullina, V. QSAR Assessing the Efficiency of Antioxidants in the Termination of Radical-Chain Oxidation Processes of Organic Compounds / V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, Y. Martynova, A. Gerchikov // Molecules. – 2021. – V. 26. – 421.

5. Khairullina, V. QSPR Modeling and Experimental Determination of the Antioxidant Activity of Some Polycyclic Compounds in the Radical-Chain

Oxidation Reaction of Organic Substrates / V. Khairullina, Y. Martynova, I. Safarova, G. Sharipova, A. Gerchikov, R. Limantseva, R. Savchenko // Molecules. – 2022. – V. 27. – 6511.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет». Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) На чем базируются сформированные модели: на строении молекулы или экспериментальных данных? 2) Вы приводите простую схему окисления углеводородов по радикально-цепному механизму (рисунок 2.7, стр. 52), а для кислородсодержащих соединений она – более сложная. 3) Для каких субстратов были найдены численные значения $\lg k_7$? Какое значение брали за значение f ? 4) На слайде 9 даны значения коэффициентов детерминации и величины MAE (рисунок 3.1, стр. 60). Почему разные модели дают разные результаты? 5) Какие электронные эффекты влияют на численные значения k_7 ? 6) На слайдах 13 и 18 соискатель указывает разность двух параметров: $\lg k_{7\text{pred}}$ и $\lg k_{7\text{exp}}$ (табл. 3.24 – 3.25, стр. 101-102). В ряде случаев эта величина достигает 0,9, то есть почти 1. Насколько допустима эта разница между экспериментальными и предсказанными значениями константы скорости ингибирования в логарифмической шкале? 7) Есть ли отличия в механизме ингибирования окисления 1,4-диоксана различными добавками? 8) Насколько корректно считать Ваши ингибиторы моделями биоструктур, если окисление проводите для 1,4-диоксана, а не в живом организме? 9) На каком основании Вы говорите о биологической активности моделируемых антиоксидантов? 10) Какие соединения из пяти исследованных антиоксидантов AOI – AOV наиболее эффективные? 11) В описании научной новизны работы говорится: «...выявлены структурные фрагменты, позволяющие регулировать антиокислительную активность изученных соединений...»; также в основных положениях, выносимых на защиту фигурирует формулировка: «... результаты структурного анализа в

ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении антиокислительной активности». Тогда как в самом тексте автореферата анализа структурных фрагментов не приведено. 12) С самого начала идет обсуждение lgk_7 , а уравнения, объясняющие ее смысл, даны только на 15-ой странице автореферата. 13) Как следует из автореферата, реакция окисления 1,4-диоксана протекает в кинетическом режиме. При введении добавок подтверждено их антиокислительное действие. Возникает вопрос, можно ли значение констант для этой системы перенести на биологические системы, не вводя корректировку на стерические затруднения, появляющиеся в биологических системах? 14) На стр. 12 автореферата сказано, что идет поиск соединений с противовоспалительной активностью, тогда как во введении и в названии говорится об антиоксидантной активности. 15) В виртуальном поиске потенциальных ингибиторов ЦОГ-2 участвовало 218 диарилгетероциклических производных, непонятно, почему не все азот-, кислород- и серосодержащие соединения, содержатся в базе данных? 16) Непонятно, откуда берутся соединения АОI-АОV, 9-10, 28-30, 32b и 35a-d. По результату виртуального скрининга хитами стали ChEMBL29899, ChEMBL283178 и т.д. И откуда взялись данные об антиоксидантной, противовоспалительной и противоопухолевой активности этих соединений? 17) Не приведена структура фермента, использованная для докинга. 18) На рисунке 8, судя по названию, должна быть приведена оценка термодинамических характеристик связывания лигандов с активными центрами 15-ЛОГ, тогда как по факту на рисунке приведено просто наложение лигандов. По тексту термодинамических характеристик тоже не приведено. 19) «Лиганды АОI, АОII-АОV характеризуются достаточно высокими оценками энергии связывания с активным центром 15-ЛОГ». Что не так с АОII? Сравнения нет, характеристик нет, вывод непонятно на чем основан. 20) Непонятно, для чего и как использовалась программа Xtal Validation Plus 1.2? В тексте автореферата она не упомянута. 21) В выводе 4

написано: «Для всех отобранных в ходе QSAR/QSPR-моделирования соединений-хитов ... методом молекулярного докинга оценены численные значения энергии связывания (E_{bind}) и константы ингибирования (K_{inh}) в отношении изоформ циклооксигеназ и 15-липоксигеназы», – тогда как в тексте автореферата численные значения энергии связывания и константы ингибирования не приведены.

2. Официального оппонента, доктора химических наук, доцента, профессора кафедры общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Терещенко Константина Алексеевича. Отзыв положительный.

Имеются замечания: 1) Встречающееся впервые на стр. 7 диссертации обозначение $\lg k_7$ расшифровывается впервые только на стр. 52 диссертации, что затрудняет восприятие работы. 2) При обосновании выбора потенциальных ингибиторов окислительных процессов стоило бы обсудить риски, связанные с использованием азот-, кислород- и серосодержащих соединений. Насколько селективными могут быть ингибиторы в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 по сравнению с другими ферментами? 3) В заключении говорится о создании нового комплексного подхода к моделированию взаимосвязи «структура – биологическая активность», который основан на совместном использовании QSAR/QSPR-методов с методом молекулярного докинга. Требуются пояснения, эти методы дополняют друг друга или позволяют перепроверить друг друга? В чем роль каждого конкретного метода в рамках комплексного подхода? 4) В пункте 3.7 диссертации утверждается, что критерием высокой эффективности ингибитора, оцениваемым в рамках молекулярного докинга, является высокое сродство ингибитора с активным центром белка, которое характеризуется энергией связывания E_{bind} . В пунктах 3.4-3.6 эффективность ингибитора оценивается в рамках QSAR/QSPR-методов десятичным

логарифмом константы скорости реакции ингибиторов с пероксильными радикалами с образованием низкоактивных продуктов $\lg k_7$. Эти два критерия оценки эффективности ингибирования основаны на разных механизмах ингибирования и не обязаны коррелировать друг с другом. В то же время в п. 3.7.2 говорится, что молекулярный докинг проводился для ингибиторов, отобранных в результате виртуального скрининга из базы данных ChEMBL, с использованием моделей QSAR/QSPR. То есть логика исследований подразумевает корреляцию между E_{bind} и $\lg k_7$. Требуются разъяснения логики исследования.

5) Как автор отмечает на стр. 32 диссертации, Денисовым Е.Т. выделено 7 механизмов действия ингибиторов окисления. С учетом того, что автор рассмотрел не все возможные механизмы ингибирования, могут ли среди рассмотренных автором потенциальных ингибиторов, не попавших в список соединений-хитов присутствовать другие высокоэффективные ингибиторы, чье ингибирующее действие основано на другом механизме ингибирования?

6) Если учесть множественность механизмов ингибирования, то какое условие для отсева ингибиторов предлагает разработанный комплексный подход к моделированию взаимосвязи «структура – биологическая активность», достаточное или необходимое?

7) Экспериментальные кинетические кривые, приведенные в п. 3.6, демонстрируют суммарный эффект действия ингибиторов окисления по всем возможным механизмам (за счет реакции с пероксильными радикалами, за счет реакции с гидроксильными радикалами, за счет разложения гидропероксидов без образования свободных радикалов и т.д.). Почему автор считает, что из них возможно индивидуально идентифицировать значения именно константы скорости k_7 для проверки QSAR/QSPR моделей? Или дело в том, что данные, на основе которых строились QSAR/QSPR модели, тоже базируются на экспериментальных значениях брутто-констант скоростей ингибирования, а не на экспериментальных значениях констант скорости k_7 ?

3. Официального оппонента, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Хамитова Эдуарда Маратовича. Отзыв положительный.

Имеются замечания: 1) Цель работы размыта и широка. 2) В литературном обзоре приводится мало ссылок на специфические термины и методики QSAR/QSPR, это затрудняет понимание. 3) Не ясна логика выбора объектов исследования. Выбраны 2 задачи – 1) антиокислительная активность ингибиторов для товаров народного потребления и 2) ингибиторы фермента 15-ЛОГ и ЦОГ-1, ЦОГ-2. Почему речь идет о таких разных, не связанных объектах (страница 33 диссертации)? 4) Не описана методика подготовки белковых структур к проведению молекулярного докинга. Часто в базах данных структуры содержат «разрывы», лишние атомы, и, отдельная работа – добавление атомов водорода с учетом рН эксперимента. 5) Раздел «Обсуждение результатов» воспринимается тяжело из-за большого числа объемных таблиц, следовало обобщить и вынести большую часть в приложение. 6) Визуализация результатов молекулярного докинга приведена на низком уровне. Так, на рисунках 3.18 – 3.25 не показаны те ключевые взаимодействия, о которых написано в тексте. 7) Не хватает обсуждения структурных особенностей соединений-хитов. Почему, какие именно фрагменты молекулы привели к высокой эффективности? 8) Публикация автора № 11 в списке основных публикаций по теме диссертации вызывает сомнение, и не относится к теме данной работы.

4. Доктора химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный

исследовательский центр Российской академии наук Файзуллиной Лилии Халитовны. Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) Учитывались ли в процессе моделирования антиоксидантов, кроме пероксильных радикалов 1,4-диоксана другие радикальные интермедиаты? 2) Из текста автореферата не ясно, в чем преимущества программы GUSAR 2019 по сравнению с другими аналогами? Какие задачи позволил решить соискателю выбор этой программы для QSAR/QSPR-моделирования?

5. Доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук Балтиной Лидии Ашрафовны. Отзыв положительный. Замечаний нет.

6. Кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории функциональных материалов для электроники и медицины Отдела кинетики и катализа Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук Акбулатова Азата Фатхулловича. Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) Считаю, что статья под номером 11 в разделе «Основные публикации по теме диссертации» не соответствует поставленной цели. 2) На мой взгляд, желательно соблюдение единообразия в присвоении шифров моделируемым соединениям, представленным на рисунках 3 и 4 в автореферате соответственно.

7. Доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией структурной химии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук Халилова Леонарда Мухибовича; кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории структурной химии

Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук Тулябаева Артура Радисовича. Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) В первом абзаце раздела «Заключение» говорится, что построено 144 статистически значимые консенсус-модели QSAR/QSPR и что все они показали высокую прогностическую способность. Представляет большой интерес, какую из них автор работы рекомендует использовать для прогноза свойств: одну, две или же все 144? 2) Во втором абзаце раздела «Заключение» говорится, что проведен структурный анализ влияния природы атомов на эффективность антиоксидантов и ингибиторов, но в итоге не сказано, а каково это влияние: положительное, отрицательное или же какое-либо другое. 3) Также неудачной в разделе «Достоверность и обоснованность результатов исследований» на стр. 7 Автореферата является формулировка: «Общие выводы и конкретные результаты эквивалентны результатам, полученным другими исследователями». Возможно, автор сможет показать отличия от других исследователей с более четкой формулировкой, тем более, что они есть в выводах.

8. Доктора физико-математических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории математической химии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук Колединой Камилы Феликсовны. Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) В схеме иницированного окисления 1,4-диоксана по радикально-цепному механизму на рис. 6 автореферата диссертации рассмотрено шесть последовательно-параллельных стадий. Однако не приводятся значения всех кинетических параметров данных стадий. 2) Кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствии и присутствии добавок АОП и

АОШ получены только при температуре 348 К. Дополнительные исследования по другим температурам позволили бы определить температурные кинетические зависимости процесса.

9. Доктора химических наук, профессора, профессора кафедры физической и коллоидной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» Лефедовой Ольги Валентиновны. Отзыв положительный. Имеются замечания: 1) Значительно перегружена вступительная часть автореферата, объем которого явно превышает рекомендуемый для работ, защищаемых на соискание ученой степени кандидата наук. 2) В разделе «Заключение» целесообразно было бы более четко отразить направления, раскрывающие возможные перспективы дальнейшего развития работы.

10. Доктора химических наук, доцента, заведующего кафедрой биоматериалов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Межуева Ярослава Олеговича. Отзыв положительный. Имеется замечание: в качестве рекомендации, представлялось бы не лишним проведение развернутых исследований биологической активности выявленных потенциальных лекарств в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

11. Доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Улитина Николая Викторовича; кандидата химических наук, доцента кафедры общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Лифанова

Александра Дмитриевича. Отзыв положительный. Имеются замечания и вопросы: 1) Автор не приводит аргументаций по использованию базы данных ChEMBL. Почему нельзя одновременно использовать данные из баз ChEMBL и PubChem? 2) Подписи на графиках и сами графики очень мелкие (например, на рис. 2а, 2б, 5а, 5б). 3) На рис. 5, содержащем экспериментальные данные по кинетике окисления, отсутствуют планки погрешностей. Возникает ощущение, что кинетические эксперименты проводились однократно. 4) Обозначения индивидуальных рисунков даны латинскими символами, хотя в русскоязычных текстах общеприняты кириллические обозначения. 5) На стр. 13 автореферата автор предполагает, что соединения-хиты, отобранные в процессе виртуального скрининга с использованием консенсус-моделей M132 и M135, могут обнаружить выраженную ингибиторную активность в отношении ЦОГ-2 и в условиях *in vivo*. Однако экспериментальная проверка данного утверждения отсутствует. 6) Диссертационное исследование выглядело бы методологически более целостным, если бы соискатель применил метод молекулярной динамики в дополнение к молекулярному докингу. 7) В научной новизне говорится о 19 соединениях, для которых подтверждены антиокислительные свойства и ингибиторный эффект в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. Возникает закономерный вопрос, все ли эти соединения одновременно проявляют выраженный антиокислительный и противовоспалительный эффекты?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой профессиональной квалификацией, наличием публикаций по проблематике, связанной с темой диссертации, компетенциями в вопросах, имеющих отношение к теме работы. Ведущая организация и оппоненты не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований, к наиболее значимым результатам необходимо отнести следующее:

- С помощью построенных консенсус-моделей QSPR, ориентированных на прогноз десятичного логарифма константы скорости реакции ингибиторов с пероксильными радикалами ($\lg k_7$), предложено пять новых производных 6-гидроксихромана с выраженными антиокислительными свойствами. Антиокислительная активность этих веществ подтверждена результатами кинетических испытаний.

- На основе численных значений параметра полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}), предсказанных с использованием построенных в данной работе моделей QSAR, предложено 30 соединений-хитов с выраженной противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Для четырнадцати из них эффект ингибирования каталитической активности циклооксигеназы-2 и 15-липоксигеназы подтвержден результатами независимых биологических исследований в условиях *in vivo*.

- На основании термодинамических характеристик (энергия связывания E_{bind} , константа ингибирования K_{inh}), оцененных с использованием метода молекулярного докинга, показано, что теоретически селективными ингибиторами ЦОГ-2 могут быть соединения CHEMBL1652453, CHEMBL29423. Теоретически наибольшим сродством с активным центром 15-липоксигеназы характеризуется соединение 2,5,7,8-тетраметил-2-(3a,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента-1,7-фенантролин-4-илметил)хроман-6-ола.

Практическая значимость результатов диссертационной работы обусловлена тем, что:

1. Набор моделей для количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия

азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 можно использовать для скрининга базы данных ChEMBL, а также других виртуальных библиотек, с целью поиска новых соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди структурных аналогов изученных классов соединений.

2. Результаты структурного анализа антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия.

3. Найденные кинетические характеристики производных хроман-6-ола могут быть использованы в качестве ценного справочного материала, а также для поиска новых эффективных ингибиторов окисления в ряду изученного класса соединений.

Оценка достоверности результатов обеспечена корректностью используемых методов компьютерного моделирования, в соответствии с поставленными задачами. Валидность QSAR/QSPR-моделей подтверждается их умеренной прогностической способностью в отношении антиокислительной активности и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 для соединений тестовых выборок. В частности, надежность молекулярного докинга обеспечивается удовлетворительным совпадением расчетных и нативных положений тестовых лигандов. Общие выводы и конкретные результаты эквивалентны результатам, полученным другими исследователями.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех стадиях научно-исследовательского процесса: от постановки задачи до проведения экспериментальных работ и подготовки публикаций. Научные результаты, вынесенные на защиту, получены автором самостоятельно.

В ходе защиты диссертации было высказано критическое замечание по поводу недостаточного объяснения применимости моделей к живым объектам. Существует ли количественная связь между активностью антиоксидантов и количественной характеристикой ингибирования ферментов.

Соискатель Мартынова Ю.З. ответила на задаваемые вопросы и пояснила, что результаты молекулярного докинга не гарантируют со 100%-ной вероятностью проявления выраженного ингибиторного действия соединений в отношении белков в условиях *in vivo*. Теоретически изученные ею антиоксиданты можно рассматривать как биологически активные вещества, поскольку они на основании расчетов с использованием метода молекулярного докинга стерически комплементарны с активными центрами изоформ циклооксигеназ и 15-липоксигеназы, о чем свидетельствуют высокие значения энергии связывания (E_{bind}).

На заседании 15 февраля 2024 г. диссертационный совет принял решение за научное достижение, заключающееся в установлении количественной связи «структура-свойство» в ряду азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами, построении валидных моделей QSAR/QSPR на их основе, прогнозе и последующем экспериментальном подтверждении антиокислительных и противовоспалительных свойств для новых биологически активных веществ (БАВ), а также ряда БАВ из базы данных ChEMBL с использованием построенных моделей QSAR/QSPR, присудить Мартыновой Юлии Зайнитдиновне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов химических наук по профилю защищаемой диссертации, участвовавших в заседании; из 17 человек,

входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую
защиту 0 человек, проголосовали: за – 15, против – 0.

Председатель

диссертационного совета

Мустафин Ахат Газизьянович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Исмагилова Альбина Сабирьяновна

15 февраля 2024 г.

