

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Уфимский государственный
нефтяной технический университет»,
д.т.н., профессор Ильдус Гамирович Ибрагимов

« 17 » января 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», на диссертационную работу Мартыновой Юлии Зайнитдиновны на тему «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Рассмотрев диссертационную работу Мартыновой Ю.З. на тему «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов» в соответствии с п. 24 «Положения о присуждении ученых степеней», отмечаем следующее.

Актуальность темы исследования

Антиоксиданты широко применяются для ингибирования различных окислительных процессов в условиях *in vivo* и *in vitro*. Современные стратегии поиска новых потенциальных антиоксидантов основаны как на экспериментальном определении различных количественных характеристик антиокислительного действия для новых органических соединений, биологически активных веществ, так и на теоретических подходах, базирующихся на связи «структура-свойство». Определяющее место среди различных стратегий выбора направлений химической модификации биологически активных веществ занимает рациональный дизайн и синтез этих соединений с использованием современных методов виртуального скрининга, включая QSAR/QSPR-моделирование, поиск фармакофоров и молекулярный докинг.

Эти методы позволяют в десятки раз сократить временные затраты и удешевить разработку новых соединений с заданным набором характеристик. Для моделирования антиоксидантов эти подходы применяются в меньшей степени. Различными зарубежными и отечественными авторами неоднократно делались попытки выявить количественную связь между строением хроманов, фенолов и полифенолов с их антирадикальной активностью (АРА), в виде констант скорости отрыва атома водорода от гидроксильной и аминоксигрупп

антиоксидантов разными радикальными интермедиатами. Однако все эти исследования были направлены на моделирование узкого круга близких по строению соединений. Это связано с тем, что современные широко используемые классические подходы к расчету дескрипторов и построению на их основе регрессионных моделей (мультилинейная регрессия, метод PLS и так далее) не применимы для моделирования больших по размеру обучающих выборок с довольно разнообразными по строению наборами антиоксидантов. В этих реалиях возникает необходимость поиска новых методов расчета дескрипторов и построения на их основе регрессионных моделей, которые позволят оптимизировать, рационализировать, ускорить и систематизировать процесс построения моделей QSAR на основе антиоксидантов, отличающихся по своему строению.

В настоящее время количественное определение антирадикальных свойств природных и синтетических биологически активных веществ (БАВ) активно проводятся отечественными и зарубежными исследователями. Однако обзор научной литературы свидетельствует об отсутствии единого критерия оценки АРА органических соединений. В то же время, в качестве объективной количественной характеристики АРА потенциального антиоксиданта ведущие отечественные школы предлагают рассматривать константу скорости взаимодействия молекулы антиоксиданта с радикалом, ведущим цепь окисления, приводящего к обрыву цепи. Определение этих кинетических характеристик с приемлемой точностью доступно известными методами химической кинетики. Как отмечают ведущие отечественные специалисты, к основным достоинствам кинетических методов оценки АРА следует отнести их доступность, возможность стандартизации субстрата и режима окисления, что, в свою очередь, ведет к высокой степени воспроизводимости полученных результатов. При этом главным преимуществом такого подхода является возможность строгого кинетического описания окислительных процессов, протекающих в этих модельных системах, с определением величин констант скоростей элементарных стадий.

В связи с этим можно заключить, что установление количественной связи «структура-свойство» в ряду перспективных азот-, кислород- и серосодержащих антиоксидантов, включая соединения, обладающие противовоспалительными свойствами, с помощью метода QSAR/QSPR-моделирования с последующей разработкой прогностических регрессионных моделей, и метода молекулярного докинга, является актуальной.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Основной текст диссертации изложен на 146 страницах, содержит 37 таблиц, 37 рисунков и 8 приложений. Список литературы содержит 119 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулирована цель и решаемые задачи, определена научная новизна, практическая значимость результатов исследования, методы исследования, представлены научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор научной литературы, в котором рассмотрены известные и широко используемые современные вычислительные

методы SAR/QSAR-моделирования биологической активности, с упором на те, которые использованы в данной работе. Приведено обоснование выбора конкретных подходов для текущего исследования. Обсуждены признаки биологической активности, механизмы действия антиоксидантов и ряда ферментов, участвующих в развитии воспалительных реакций в живых системах.

Во второй главе приведено описание объектов и методов экспериментального и теоретического исследования, включая методику кинетического эксперимента, методики вычислительных экспериментов (QSAR/QSPR-моделирование, молекулярный докинг). В частности, в этой главе детально описана идеология формирования обучающих и тестовых выборок, даны их характеристики, описаны этапы построения моделей QSAR/QSPR на их основе и оценка прогностических способностей построенных регрессионных зависимостей. Описан ход вычислительного эксперимента с использованием метода молекулярного докинга.

В третьей главе рассмотрены основные результаты исследования и интерпретация теоретически и экспериментально полученных результатов. В частности, детально с учетом рекомендаций ведущих специалистов приводится объективная оценка описательной и прогностической способности консенсус-моделей QSAR/QSPR, структурный анализ биологически активных веществ, на основе которых строили эти модели, рассматриваются структуры соединений-хитов (потенциальных и фактических ингибиторов ЦОГ-2), отобранных в результате виртуального скрининга из базы данных ChEMBL с использованием построенных моделей. Обсуждаются результаты кинетического эксперимента, в котором изучена антиокислительная активность в условиях иницированного азоизобутиронитрила радикально-цепного окисления 1,4-диоксана в кинетическом режиме при 348 К. Представлены результаты исследования стерической комплементарности производных хромана с выраженным антиокислительным действием с активными центрами 15-липоксигеназы, циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2.

В Заключении сформулированы основные результаты и выводы, полученные в диссертационной работе.

В приложении приводятся статистические характеристики моделей QSAR/QSPR, оцененные с помощью программы Xternal Validation Plus 1.2. в результате сопоставления экспериментальных и теоретически предсказанных в данной работе (с использованием моделей QSAR/QSPR) значений параметров $\lg k_7$ и pIC_{50} .

Область исследования диссертации соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. «Физическая химия», ее формулы в части количественных взаимодействий между химическим составом, структурой вещества и его свойствами, а также областям исследований:

п. 4 «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования»;

п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции»;

п. 11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях, конденсированных сред и белковом окружении».

Оформление диссертации соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011. Автореферат диссертации выполнен с соблюдением установленных требований, полностью отражает ее содержание, полученные в ней практические и теоретические результаты и выводы.

Новизна полученных результатов

1) На основе структурно разнородных органических соединений построен ряд валидных статистически значимых моделей QSAR/QSPR, предназначенных для количественного прогноза параметра $\lg k_7$ для антиоксидантов и параметра pIC_{50} для ингибиторов каталитической активности 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2.

2) В результате структурного анализа различных классов азот-, кислород- и серосодержащих соединений, участвующих в формировании обучающих и тестовых выборок, который проводился с использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, идентифицированы структурные фрагменты, позволяющие модулировать антиокислительную активность изученных соединений, а также их ингибиторную активность в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2.

3) В результате виртуального скрининга с использованием построенных моделей QSAR/QSPR, предложены соединения-хиты среди различных классов органических веществ с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Для 19 из этих структур выраженные антиокислительные свойства и ингибиторный эффект в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 экспериментально подтверждены независимыми исследованиями, а также исследованиями соискателя.

4) С помощью методов химической кинетики получены количественные характеристики антиокислительной активности для пяти производных хроман-6-ол, которых в пределах погрешности совпадают с их предсказанными значениями по построенным в данной работе методам QSPR.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов, теоретических и экспериментальных исследований, обеспечивается 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 обучающих и 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.

Публикации. Основные результаты диссертации опубликованы в 25 научных работах, в том числе в 10 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, в 3 статьях в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus и в 12 тезисах докладов в сборниках Всероссийских и Международных конференций.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных автором диссертации

В диссертационной работе разработан ряд моделей, позволяющих осуществлять количественный прогноз антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2. Модели можно рекомендовать к использованию 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. Результаты структурного анализа могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия. Кинетические характеристики антиокислительной активности для производных хроман-6-ола могут являться ценной справочной информацией. Кроме того, производные хромана, изученные в данной работе, могут быть использованы в качестве стабилизаторов жидкофазного окисления в кинетическом режиме окисления. Факторы, усиливающие антиокислительные свойства, установленные в данной работе, могут быть использованы для поиска и разработки новых эффективных ингибиторов окисления в ряду изученного класса соединений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в работе результаты и выводы могут в дальнейшем найти использование

- в научных исследованиях, связанных с целью поиска новых соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди структурных аналогов изученных классов соединений. Например, в Уфимском институте химии УФИЦ РАН, Уфимском институте биологии УФИЦ РАН и других.
- в образовательном процессе в составе специальных курсов, посвященных компьютерному моделированию и разработке современных лекарственных средств с заданным профилем активности, например, в Уфимском университете науки и технологий, Уфимском государственном нефтяном техническом университете, Казанском национальном исследовательском техническом университете и других.
- при разработке новых биологически активных соединений, ориентированных на ингибирование 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2, а также при

разработке новых эффективных ингибиторов окисления в ведущих научно-исследовательских институтах РФ.

Замечания по диссертационной работе

1. На чем базируются сформированные модели: на строении молекулы или экспериментальных данных?
2. Вы приводите простую схему окисления углеводов по радикально-цепному механизму (рисунок 2.7, стр. 52), а для кислородсодержащих соединений она более сложная.
3. Для каких субстратов были найдены численные значения lgk_7 ? Какое значение брали за величину 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: lgk_{7pred} и lgk_{7exp} (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 Xternal 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.

Однако указанные замечания и вопросы не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Автореферат в полном объеме и правильно отражает содержание работы.

Заключение

Приведенные выше замечания в целом не снижают общей положительной оценки работы и не ставят под сомнение основные научные и практические результаты диссертационной работы. Диссертация Мартыновой Юлии Зайнитдиновны на соискание ученой степени кандидата химических наук 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.

Диссертационная работа Мартыновой Ю.З. и отзыв обсуждены на расширенном заседании кафедры «Физическая и органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет». Протокол заседания кафедры № 6 от «17» января 2024 года.

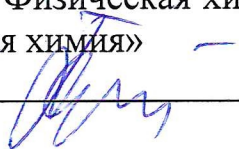
Бадикова Альбина Дарисовна

доктор технических наук (05.17.07 – Химическая технология топлива и высокоэнергетических веществ); профессор; заведующий кафедрой «Физическая и органическая химия»

 Альбина Дарисовна Бадикова

Борисов Иван Михайлович

доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия); профессор; профессор кафедры «Физическая и органическая химия»

 Иван Михайлович Борисов

Купова Ольга Юрьевна

кандидат химических наук (02.00.04 – Физическая химия); доцент кафедры «Нефтехимии и химическая технология»

 Ольга Юрьевна Купова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО «УГНТУ»)

450064, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

Тел.: +7 (347) 242-03-70 E-mail: info@rusoil.net

Сайт: rusoil.net

Подписи д.т.н., проф. Бадиковой А.Д., д.х.н., проф. Борисова И.М., к.х.н. Куповой О.Ю. заверяю

Начальник Отдела по работе с персоналом УГНТУ

 Ольга Анатольевна Дадаян

Я, Бадикова Альбина Дарисовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.479.04, и их дальнейшую обработку.

Я, Борисов Иван Михайлович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.479.04, и их дальнейшую обработку.

Я, Купова Ольга Юрьевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.479.04, и их дальнейшую обработку.