

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента Терещенко Константина Алексеевича 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

**Актуальность темы диссертации.** Диссертационная работа Ю.З. Мартыновой посвящена исследованию *in silico* связи «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов. Ключевые объекты исследования диссертации – ферменты, катализирующие окислительные процессы, циклооксигеназа и 15-липоксигеназа, действие которых должны подавлять исследуемые ингибиторы, участвуют в синтезе простаноидов, экспрессируются в трансформированных клетках и опухолях, играют важную роль в воспалительных процессах. Поиск эффективных ингибиторов циклооксигеназы и 15-липоксигеназы и исследование их биологической активности важны для решения задач подавления нежелательных окислительных процессов и борьбы с онкологическими заболеваниями в живых организмах. Поэтому тема диссертации является актуальной. Это также подтверждается поддержкой диссертационного исследования грантом РНФ №19-73-20073 «Разработка новых лекарственных средств полифункционального (противовоспалительного, противоопухолевого, противовирусного и т. д.) действия на основе производных пиримидина и других азот- и кислородсодержащих соединений» (2023-2025), выполняемого в рамках Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Диссертационная работа изложена на 146 страницах и включает 37 таблиц, 37 рисунков и 8 приложений, состоит из введения, 3 глав,

заклучения, выводов и списка использованных источников (119 наименований).

Во введении поставлена цель и задачи работы, описаны методология и методы исследования, раскрыта научная новизна работы, изложены основные положения, выносимые на защиту, сформулированы и практическая значимость работы, приведено обоснование достоверности результатов работы и научных положений, выдвигаемых на основе обобщения экспериментального материала, указан личный вклад автора, приведены сведения о структуре работы, ее апробации и публикациях по теме диссертации.

Глава 1 – литературный обзор, который хорошо структурирован, написан достаточно логично. В пункте 1.1 рассмотрены основные концепции QSAR/QSPR-моделирования. Автор подробно рассматривает все этапы моделирования, начиная от подготовки исходных данных и заканчивая непосредственно оценкой области применимости моделей. В этом пункте рассмотрены также применяемые для кодировки структуры молекул дескрипторы, 2D-QSAR метод, рассмотрена программа GUSAR2019, возможности данной программы для расчета дескрипторов, способы отбора дескрипторов в итоговые регрессионные уравнения. В пункте 1.2 приведен обзор известных ингибиторов с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами, указаны целевые ингибиторы по отношению к ферментам 15-липогсиксигеназы и циклооксигеназы-2. Литературный обзор подводит к формулированию цели диссертации и постановке ее задач.

В главе 2 рассмотрена методика эксперимента, описаны подходы к формированию обучающих и тестовых выборок для QSAR/QSPR моделирования антиокислительной и противовоспалительной активности, построению консенсусных QSAR/QSPR-моделей, приводится оценка описательной и прогностической способности QSAR/QSPR моделей.

В главе 3, обсуждении результатов, приведены оценки описательной и прогностической способности консенсусных моделей QSAR/QSPR, анализируются структуры биологически активных веществ, эффективных антиоксидантов, ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. С использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, построенных на базе программы GUSAR2019, предложено 35 соединений-хитов с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Определены области применимости построенных моделей. Удовлетворительное совпадение теоретически рассчитанных значений десятичного логарифма константы скорости реакции ингибиторов с пероксильными радикалами с образованием низкоактивных продуктов  $\lg k_{7\text{пред}}$  с аналогичными экспериментальными значениями  $\lg k_{7\text{эксп}}$  для соединений тестовых выборок и антиоксидантов свидетельствует об адекватности алгоритмов расчета и отбора дескрипторов, а также адекватности заложенных в программу GUSAR 2019 алгоритмов построения регрессионных уравнений и их объединения в консенсус-подходе. Полученные результаты открывают перспективы применения программы GUSAR2019 при реализации процедуры виртуального скрининга, проводимого с целью поиска широкого класса новых антиоксидантов, а также предсказания количественных характеристик эффективности их ингибирующего действия. Показано, что совместное использование QSAR/QSPR-подходов в сочетании с методом молекулярного докинга, позволяет разрабатывать новые структуры соединений-хитов, повышать достоверность и надежность предсказательной способности моделей.

Основные результаты диссертационной работы отражены в заключении и выводах.

**Степень обоснованности научных положений и выводов.** Научные положения и выводы представляются вполне обоснованными.

Анализ данной диссертационной работы показывает, что все исследования выполнены на высоком научном уровне с использованием современных физических методов исследования химических соединений, в частности, химической кинетики, виртуального скрининга и молекулярного докинга.

Материал диссертационной работы демонстрирует выполненный большой объем экспериментальных исследований. При этом результаты исследований изложены последовательно и логично.

Все научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на экспериментальных и теоретических исследованиях, логически вытекающих из полученных результатов. Общие выводы к диссертации изложены корректно, они являются научно обоснованными и объективно отражают ее содержание. Выводы соответствуют поставленным задачам и отражаются также в автореферате диссертации. Поставленные задачи диссертационного исследования решены в полном объеме.

**Научная новизна работы.** Впервые установлены закономерности влияния структуры разнородных органических ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 на константы скорости реакции данных ингибиторов с пероксильными радикалами с образованием низкоактивных продуктов и отрицательный десятичный логарифм концентрации полумаксимального ингибирования  $pIC_{50}$ . Проанализирована зависимость ингибирующей активности соединений по отношению к 15-липоксиогеназе и циклооксигеназе-2 в зависимости от их структуры, в частности от природы заместителей. Предложены соединения-хиты с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. На основе кинетических исследований и молекулярного докинга предложены механизмы ингибирующего действия производных хроман-6-ола, определены энергии связывания к 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 с этими ингибиторами. Модели для

количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений по отношению 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. Результаты структурного анализа антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 можно использовать для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия. Новизна работы соответствует паспорту специальности 1.4.4 Физическая химия, а именно п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции», п. 10. «Создание и разработка методов компьютерного моделирования строения и механизмов превращений химических соединений на основе представлений квантовой механики, различных топологических и статистических методов, включая методы машинного обучения, методов молекулярной механики и молекулярной динамики, а также подходов типа структура-свойства».

**Полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных трудах.** По материалам диссертации опубликовано 25 работ, и них 10 статей, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертаций, 3 статьи, индексируемые в международных базах данных Web of Science и Scopus, и 12 тезисов докладов.

По диссертации возникли следующие вопросы и **замечания**:

1. Встречающееся впервые на стр. 7 диссертации обозначение  $lgk_7$  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  $lgk_7$ . 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  $lgk_7$ . 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  $k_7$ ?

Высказанные замечания и единичные опечатки, присутствующие в работе, не портят в целом положительное впечатление от диссертационной работы.

**Заключение.** Диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой решена важная для физической химии задача установления связи химической структуры ряда азот-, кислород- и серосодержащих соединений с физико-химическими, а именно, кинетическими характеристиками, которые данные вещества проявляют в роли антиоксидантов.

Диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О

порядке присуждения ученых степеней. Автор диссертации, Мартынова Юлия Зайнитдиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.4. (02.00.04) Физическая химия),  
доцент, профессор кафедры общей химической технологии ФГБОУ ВО  
«Казанский национальный исследовательский технологический  
университет», Телефон: +7 (950) 315-10-65, e-mail: TereschenkoKA@kstu.ru

Терещенко Константин Алексеевич



25.01.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Казанский национальный исследовательский  
технологический университет». Адрес: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д.  
68. Тел.: +7 (843) 231-42-16, <https://www.kstu.ru>, e-mail: office@kstu.ru

Даю согласие на включение своих персональных данных в документы,  
связанные с защитой Мартыновой Юлии Зайнитдиновны, и их дальнейшую  
обработку.

Подпись доктора химических наук, доцента, профессора кафедры общей  
химической технологии ФГБОУ ВО КНИТУ Терещенко Константина  
Алексеевича

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО КНИТУ, к.и.н. доцент



Загидуллина И.А.