

Проректор по инновационной деятельности

Университет науки и технологий»

К.Т.Н. доцент

Г.К. Агеев

20 *23* Г.

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»

Диссертация «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов» выполнена на кафедре физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

В период подготовки диссертации соискатель Мартынова Юлия Зайнитдиновна обучалась в аспирантуре по очной форме обучения по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность Физическая химия. Работала в должности инженера I категории кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет». С 2022 г. по настоящее время работает в должности ассистента кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

В 2017 г. 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 г. 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.

Справка об обучении со сведениями о сданных кандидатских экзаменах выдана Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» в 2023 г.

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».

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертация Мартыновой Юлии Зайнитдиновны на тему «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия, является самостоятельным законченным исследованием, связанным с изучением количественной взаимосвязи «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений с целью

разработки теоретических основ создания потенциальных лекарственных препаратов, обладающих с антиокислительными и противовоспалительными свойствами. Для решения этой задачи использована методология QSAR/QSPR и метод молекулярного докинга.

Актуальность работы. Исследование связи между структурой и реакционной способностью разных классов органических соединений представляет собой одно из важнейших направлений современной физической химии.

Для торможения нежелательных процессов свободно-радикального окисления повсеместно используют минорные добавки веществ, называемых антиоксидантами. Это группа разных классов органических соединений, которые способны вступать в химические реакции с радикальными и перекисными продуктами окисления и таким образом либо подавлять, либо существенно замедлять развитие свободно-радикальных процессов в различных системах, способных к окислению. Для эффективного и направленного действия антиоксидантов необходимо определять количественные характеристики в виде констант скорости стадий механизма, ответственных за эффект торможения. Механизм радикально-цепного окисления органических соединений в присутствии антиоксидантов весьма сложен и требует значительных временных затрат и привлечения уникальных и дорогостоящих методов физико-химического эксперимента. В то же время, известны методы математического моделирования, применение которых позволяет получить необходимые величины констант скорости и не требующие исследования механизма реакции. Одним из таких методов является метод моделирование QSAR/QSPR, который широко применяется при разработке соединений-лидеров биологически активных соединений, в том числе и лекарственных препаратов.

Определяющее место среди различных стратегий выбора направлений химической модификации биологически активных веществ занимает

рациональный дизайн и синтез этих соединений с привлечением современных методов виртуального скрининга, включая QSAR/QSPR-моделирование, фармакофорный поиск и молекулярный докинг.

В связи с этим, задача установления количественной связи «структура-свойство» в ряду некоторых азот- и серосодержащих соединений, дает возможность решить проблему поиска биологически активных веществ с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- построен комплекс валидных статистически значимых моделей QSAR/QSPR на основе структурно разнородных органических соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами;

- в результате структурного анализа в ряду различных классов азот-, кислород- и серосодержащих соединений, проведенного с использованием данных консенсус-моделей QSAR/QSPR, были выявлены структурные особенности, позволяющие модулировать антиокислительную активность органических соединений, а также их активность в отношении 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2;

- в результате виртуального скрининга с использованием построенных моделей QSAR/QSPR были предложены соединения-хиты среди различных классов органических соединений с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Для 15 из них эффект ингибирования каталитической активности циклооксигеназы-2 и 15-липоксиогеназы подтвержден результатами независимых биологических исследований в условиях *in vivo*. Для 5 производных 6-гидроксихромена, отобранных в ходе виртуального скрининга, выраженная антиокислительная активность подтверждена результатами кинетических испытаний.

– Для всех отобранных в ходе QSAR/QSPR-моделирования соединений-хитов, включая антиоксиданты и соединения из базы данных ChEMBL, методом молекулярного докинга оценены численные значения энергии связывания (E_{bind}) и константы ингибирования (K_{inh}) в отношении изоформ циклооксигеназ и 15-липоксигеназы.

Научная и практическая значимость работы:

– набор моделей для количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 рекомендуется использовать для скрининга базы данных ChEMBL, 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 могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных препаратов с целью повышения их терапевтического действия, а также при модификации структур нестероидных противовоспалительных средств и других биологически активных веществ с целью оптимизации комплекса их терапевтических свойств;

– соединения-хиты с потенциально выраженным противовоспалительным и антиокислительным эффектом могут быть перспективны для разработки на их основе новых лекарственных средств многопрофильного действия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов теоретических и экспериментальных исследований обеспечивается корректностью используемых методов компьютерного моделирования в соответствии с поставленными задачами.

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях таких, как Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.); IX Международной молодежной научно-практической конференции «Математическое моделирование процессов и систем» (Стерлитамак, 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, 2020 г.); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020); XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 2021 г.); XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021» (Saint Petersburg, 2021); 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021 г.); XXVIII symposium "Bioinformatics and computeraided drug discovery" (Moscow, 2022); XI международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022 г.), I Региональная научная студенческая конференция с международным участием, посвященную 195-летию А.М. Бутлерова «Актуальные вопросы химии 21 Века» (Казань, 2023 г.).

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов» соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. Физическая химия, а именно: пункту 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; пункту 9 – Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции; пункту 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 среды и белковом окружении.

Личный вклад автора.

Автор участвовал во всех стадиях научно-исследовательского процесса: от постановки задачи до проведения экспериментальных работ, обработки данных и их интерпретации, подготовки публикаций. Все выводы основаны на данных, полученных автором.

По теме диссертации опубликовано 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.

Список основных публикаций по теме диссертации

В рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации:

1. Хайруллина, В.Р. QSAR-моделирование антагонистов субъединицы $\alpha 4\beta 2$ нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора крыс в ряду некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений / В.Р. Хайруллина, Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова), С.Р. Рахматуллина, Ф.С. Зарудий // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 367-372.

2. Хайруллина, В.Р. Анализ взаимосвязи «структура-активность» в ряду некоторых производных 5-этилуридина с выраженной противогерпетической активностью / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова)**, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 960-965.

3. Хайруллина, В.Р. QSAR-моделирование некоторых производных урацила с выраженной ингибиторной активностью в отношении дезоксиуридинфосфорилазы / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова)**, К.Р. Янгирова, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 987-993.

4. **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.

5. **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.

6. Хайруллина, В.Р. Стерическая комплементарность конъюгатов некоторых производных 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой с тимидилаткиназой вируса простого герпеса человека первого типа / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Мартынова**, Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 975-981.

7. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование ингибиторов дезоксиуридинтрифосфатазы в ряду некоторых производных урацила / Ю.З.

Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 103-113.

8. **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.

9. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование ингибиторов тимидинкиназы в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 клеток HELA / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 55.

10. Хайруллина, В.Р. Перспективы поиска новых ингибиторов тимидилатсинтазы в ряду производных хиназолина / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Мартынова**, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 89–90.

В ведущих рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus:

11. **Martynova, Y.Z.** Quantitative structure-property relationship modeling of the C60 fullerene derivatives as electron acceptors of polymer solar cells: Elucidating the functional groups critical for device performance / Y.Z. Martynova, V.R. Khairullina, Y.N. Biglova, A.G. Mustafin // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2019. – V.88. – P.49-61.

12. 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.

13. 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.

Результаты диссертационной работы обсуждались на научных семинарах кафедры физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий». Основные положения диссертации Мартыновой Ю.З. представлены на конференциях международного и всероссийского уровня.

Диссертационная работа Мартыновой Юлии Зайнитдиновны является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой и отвечает критериям п.п. 9-11, 13, 14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертации отсутствуют заимствованный материал без ссылок на автора и (или) источник заимствования, результаты научной работы, выполненных соискателем ученой степени в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Диссертация Мартыновой Юлии Зайнитдиновны на тему «Связь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих ингибиторов окислительных процессов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на заседании кафедры физической химии и химической экологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

Присутствовало на заседании 16 чел., из них докторов наук 6 чел.

Протокол № 2 от «18» сентября 2023 г.

Thymer

11