

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертационную работу  
**Миколайчук Ольги Владиславовны** на тему «Синтез и изучение свойств  
новых материалов с противоопухолевой активностью на основе  
полиазотистых гетероциклов», представленную на соискание ученой степени  
кандидата химических наук по научной специальности

### 1.4.16. Медицинская химия

В диссертационной работе О.В. Миколайчук разработаны методы синтеза, изучены физико-химические свойства и биосовместимость конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинилтетразолов с молекулами адресной доставки. Конечная цель исследования — разработать методику синтеза и установить биосовместимость и биоактивность этих 1,3,5-триазинилтетразолов для целей биомедицины.

Актуальность темы диссертационной работы основана на выявлении недостатков в лекарственной противоопухолевой терапии, то есть необходим поиск новых химических веществ с цитостатическими свойствами для адекватного применения их в таргетной терапии. В настоящее время остается открытым вопрос о молекулярно-клеточном механизме действия химического соединения [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метанола (соединение 1.57) и его биосовместимость. Важной задачей является также синтез углеродных сорбентов с использованием полиазотистых гетероциклов на основе 1,3,5-триазинов с целью их применения в химиотерапии и для таргетной доставки лекарственных препаратов в живых организмах. Ясно, что необходимо отдельное изучение технологической простоты и эффективности синтеза таких соединений. Контроль результатов синтеза при этом может осуществляться хроматографическим разделением полученных продуктов и методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

Новизна и научная значимость результатов диссертации О.В. Миколайчук во многом имеют приоритетный характер и заключаются в следующем: 1) разработаны синтетические подходы к получению полиазотистых гетероциклов на основе 1,3,5-триазинов, являющихся потенциальными цитостатическими препаратами; 2) разработан метод синтеза нековалентного конъюгата на основе оксида графена с повышенным содержанием кислородсодержащих функциональных групп (до 85 %) и соединения 1.57 (загрузка препарата составляет 61 %); 3) получен массив экспериментальных данных и проведено комплексное изучение физико-химических свойств соединения 1.57, а именно температурных и концентрационных зависимостей плотности, вязкости, скорости звука и показателя преломления; 4) установлено, что синтезированное соединение 1.57 и его тетразолированное производное (соединение 3.6) являются неустойчивыми в слабокислой среде и гидролизуются с раскрытием диоксанового цикла. Подтверждена гемсовместимость (мемранотропность) соединения-лидера. Результаты исследований могут быть ключевыми

при использовании в доклинических испытаниях потенциальных лекарственных препаратов химиотерапии.

Предъявленные соискателем ученой степени результаты исследования включают добрые экспериментальные данные, которые согласуются с современными представлениями химии и медицины, а также физики низкоразмерных систем. Соискатель на достаточно высоком метрологическом уровне использовал такие методики исследования, как спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, термогравиметрия, ЯМР-спектроскопия, а также методы измерения активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и тромбинового времени (ТВ) свертывания плазмы крови и др. Результаты, полученные различными экспериментальными методиками, согласуются друг с другом и подтверждают основные выводы диссертации.

Материалы диссертации опубликованы в 6 статьях в научных реферируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также в 6 докладах (тезисах в сборниках материалов международных и всероссийских конференций), что соответствует требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», и свидетельствует об их высокой научной значимости. Оформление литературных источников из списка соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. В целом материалы диссертации излагаются понятным языком. По объектам и предметам исследования, а также по полученным результатам диссертационная работа О.В. Миколайчук соответствует специальности 1.4.16. Медицинская химия.

#### Замечания по диссертации:

1. В содержании работы следовало бы выделить раздел, в котором описываются экспериментальные и теоретические методы для получения и исследования физико-химических свойств новых материалов.

2. В главе 4 «Экспериментальная часть» обсуждается синтез производных 1,3,5-триазинов и производных тетразола, свойства которых и частично синтез описаны в главе 3 «Результаты и обсуждение». Было бы более логично сперва описать синтез (после главы 2), а затем представлять и обсуждать результаты измерений физическими методами.

3. Соискатель впервые упоминает соединение 1.57 на стр. 27 в главе 1, в которой следовало бы показать химическую структуру 1.57.

4. В главе 2 структуры 1.57-1.60 следует перенумеровать 2.1-2.4. Отмечу, что на схеме 2.1 структура 1.57 — это оксид графена (GO) функционализированный триаминотриазином (ТАТ), а не соединение 1.57, синтезированное соискателем.

5. На стр. 34 дана ссылка на схему 1.22, которой нет в главе 1.

6. На стр. 38 на рис. 3.2 структура соединения 1.57 не совпадает с изображением структуры 1.57 на схеме 3.1, то есть на рис. 3.2 показан один лишний атом кислорода.

7. Название главы 2 «Наноформы лекарственных препаратов» предполагает, что автор представит все химические структуры исследуемых веществ, однако отсутствует и химическая формула структуры 1.57.

8. На стр. 44 (рис. 3.3) масштаб кривой соединения 1.57 не соответствует шкале графика. Следует выровнять значения пиков графика 1.57 по соответствующим значениям шкалы.

9. На стр. 46 (рис. 3.5) в начале графика значения величины ТГ больше 100%.

10. На стр. 53 (таблица 3.3) значения AAD (среднего абсолютного отклонения) указаны в процентах. Абсолютное отклонение обычно указывается в абсолютных единицах измерения, а относительное — в процентах.

11. На стр. 51 перед формулами (3.4)-(3.7) следует указать ссылку на источник литературы под номером 93 вместо 94.

12. На стр. 62 из равенства (3.18) следует, что начальная концентрация  $c_w$  равна нулю.

13. На стр. 70 в подписи к таблице 3.8 используется обозначение  $n$ , а в таблице —  $N$ .

14. На стр. 73 (рис. 3.25) и на стр. 90 (рис. 3.39) следовало бы показать стрелками соответствие зависимостей (линий на графике) осям (правой или левой).

15. На стр. 75 в формуле (3.21) « $\ln k_i$ » следует заменить на « $\ln(k_i/\text{мин}^{-1})$ », так как  $k$  является размерной величиной.

16. На стр. 76 (рис. 3.28) и на стр. 95 (рис. 3.44) подпись по вертикальной оси « $\ln k/\ln \text{мин}^{-1}$ » следует заменить на « $\ln(k_i/\text{мин}^{-1})$ ». В таблице 3.9 « $k \cdot 10^{-3}/\text{мин}^{-1}$ » следует заменить на « $k/(10^{-3} \text{ мин}^{-1})$ » или « $k \cdot 10^3/\text{мин}^{-1}$ ». На стр. 94 в таблице 3.16 « $k \cdot 10^{-4}/\text{мин}^{-1}$ » следует заменить на « $k/(10^{-4} \text{ мин}^{-1})$ » или « $k \cdot 10^4/\text{мин}^{-1}$ ».

17. На стр. 77 (рис. 3.29) показаны зависимости оптической плотности Радахлорина в присутствии соединения 1.57 для различных времен облучения. Не ясно для какой конкретно концентрации соединения 1.57 приведены показанные на рисунке зависимости.

18. На стр. 91 (рис. 3.40) нет пояснений, что означают вертикальные стрелки и нет указаний на соответствие кривых концентрациям соединения 3.6.

19. Глава 4 посвящена в основном описанию приготовления растворов и синтеза производных 1,3,5-триазинов, производных тетразола и гибридных триазинилтетразолов, что логично было бы увидеть после обсуждения наноформ лекарственных препаратов (в рамках или после главы 2), а не после обсуждения их физико-химических свойств (после главы 3).

20. Аббревиатура РФЭС встречается впервые в тексте на стр. 44 без расшифровки. Расшифровка метода «рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии» появляется только на стр. 112, что не соответствует правилам изложения (подачи) научного высказывания.

21. В списке публикаций считаю необходимым отражать и тезисы представленных на конференциях докладов для подтверждения аprobации результатов исследования. В некоторых литературных источниках из списка не указаны или частично указаны номера страниц. Также, например, не ясен источник цитируемой литературы под номером 14.

Диссертация Миколайчук Ольги Владиславовны на тему: «Синтез и изучение свойств новых материалов с противоопухолевой активностью на основе полиазотистых гетероциклов» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Считаю, что Миколайчук Ольга Владиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия за новые, достоверные и значимые результаты экспериментальных исследований при разработке технологии синтеза конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинилтетразолов с молекулами адресной доставки к мишениям клеток опухоли, позволившие:

- 1) отработать методику синтеза цитостатического препарата (соединение 1.57) и его тетразолированного производного (соединение 3.6);
- 2) идентифицировать конъюгат оксида графена с цитостатическим препаратом 1.57, используя современные физико-химические методы;
- 3) провести анализ физико-химических свойств водных растворов соединения 1.57 и его тетразолированного аналога;
- 4) установить биосовместимость и биологическую активность производных 1,3,5-триазина и конъюгата на его основе,

что в совокупности является заметным вкладом в развитие экспериментальной базы медицинской химии (химиотерапии и терапии) на основе конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинилтетразолов.

Член диссертационного совета  
в Санкт-Петербургском государственном университете,  
иностранный член РАН,  
член-корреспондент НАН Беларуси,  
доктор физико-математических наук,  
профессор кафедры физики  
полупроводников и наноэлектроники  
Белорусского государственного университета Н.А. Поклонский  
Н.А. Поклонский

(г. Минск, Республика Беларусь)  
16 октября 2023 г.

