

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета **Яровой Ольги Ивановны** на диссертацию **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 специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Диссертационная работа Миколайчук Ольги Владиславовны посвящена синтезу полиазотистых гетероциклов на основе 1,3,5-триазинов, являющихся потенциальными цитостатическими агентами и изучению их физико-химических и биологических свойств.

Актуальность диссертационной работы Миколайчук О. В. связана с важным поиском новых фармакологически активных соединений, сочетающих в себе значительную эффективность и достаточный профиль безопасности, для создания новых лекарственных препаратов. Особенно остро стоит вопрос создания новых противоопухолевых веществ, в связи с токсичностью применяемых в настоящее время препаратов и лекарственной устойчивостью многих видов опухолей.

В работе соискателя предложены новые эффективные подходы к созданию полиазотистых гетероциклов на основе 1,3,5-триазинов, а именно показана возможность использования реакции ацилирования гидроксиметильной группы соединения 2,4,6-замещенного 1,3,5-триазина галогенангидридами тетразолилуксусных кислот для синтеза целевого соединения. Значительное внимание исследователя было уделено комплексному изучению физико-химических свойств синтезированных целевых агентов и нековалентного конъюгата на основе оксида графита с повышенным содержанием кислородсодержащих функциональных групп с агентом 1.57.

Целью диссертационного исследования было продемонстрировать возможность применения рациональных подходов к созданию новых цитостатиков для биомедицинских приложений. Задачи, поставленные исследователем, полностью соответствовали указанной цели. Пути решения поставленных задач опирались на современную методологию создания физиологически активных веществ.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 144 страницах и состоит из перечня используемых сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, экспериментальной части и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 133 наименования. Диссертация содержит 23 таблицы, 63 рисунка и 31 схему. Во введении подчеркнута актуальность исследования и сформулированы цель и задачи работы.

Литературный обзор диссертационного исследования имеет два раздела. Первый посвящен методам синтеза замещенных 1,3,5-триазинов и биологическим свойствам, в первую очередь цитотоксическим, описанных ранее в литературе

агентов этого класса. Второй раздел посвящен разработке способов получения наноматериалов для биологических исследований. Следует отметить, что литературный обзор написан хорошим научным языком и достаточно иллюстрирован.

Содержание собственных исследований изложено во втором разделе – обсуждении результатов. Представленные данные разделены формально на два раздела - синтезу целевых соединений и проведённым физико-химическим и биологическим исследованиям. В экспериментальной части диссертационного исследования приведены спектральные характеристики девяти соединений, описание целевого конъюгата GO с 2,4,6-тризамещённым-1,3,5-триазином 1.57. Так же в экспериментальной части присутствует описание проведения большого набора физико-химических исследований и описание биологических экспериментов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, данные спектральных исследований, проведенных биологических испытаний получены с применением современных физико-химических методов и методик. Основные результаты опубликованы в 6 научных статьях в международных рецензируемых научных изданиях высокого уровня. Апробация работы сделана на конференциях по медицинской и органической химии.

Внимательно прочтение диссертационной работы позволяет заключить успешное решение поставленных задач и достижение цели, обозначенной соискателем.

Список используемых публикаций оформлен в соответствии с правилами. Диссертационное исследование **Миколайчук Ольги Владиславовны** соответствует заявляемой специальности 1.4.16. – «медицинская химия». В своей диссертационной работе соискатель представил химическую часть и значительное физико-химическое и биологической исследование. Особо хотелось отметить, что тестирование синтезированных агентов было проведено автором самостоятельно. Все перечисленное соответствует пунктам заявляемой специальности: 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ; 4 Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик; 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишениями организма.

В работе отсутствуют ошибки, которые могли бы сказать на обоснованности выводов и заключений, сделанных диссидентом. В тоже время хотелось обратить внимание на следующие моменты, изложенные в диссертационном исследовании. Так, было бы хорошо, если бы автор уточнил, какие именно соединения ранее не были описаны в литературе и синтезированы соискателем впервые.

На стр 42 диссертационного исследования написано «Таким образом, была показана возможность использования реакции ацилирования гидроксиметильной группы соединения 3.6 галогенангидридами

тетразолилуксусных кислот» в то время как речь, по-видимому идет про ацилирование вещества 1.57.

В таблице 3.4 для всех данных приведены значения показателя преломления до 5 знака после запятой кроме двух значений. С чем это связано и какова достоверность таких измерений?

На стр 68 автор обсуждает связывание агента 1.57 с альбумином и делает вывод о том, что «*Таким образом, при введении соединения 1.57 в кровоток, ЧСА не будет с ним взаимодействовать и, следовательно, выполнять транспортную функцию. Данный факт может являться причиной высокой системной токсичности соединения 1.57.*» В тоже время про системную токсичность ранее не было сказано и не понятно изучалось ли это или нет.

На стр 72 автор пишет «*Изучение плавления ДНК методом УФ-спектроскопии в присутствии соединения 1.57 показало, что температура плавления ДНК практически не меняется, хотя возрастает ширина перехода (Рис. 3.25), что свидетельствует о наличии взаимодействия. Аналогичный вид кривой плавления наблюдается при взаимодействии цисплатина с ДНК при аналогичных соотношениях. Таким образом, можно предположить, что связывание в обоих случаях осуществляется с основаниями ДНК.*» Проводился ли автором эксперимент с цисплатином или это литературные данные? В таком случае необходимо добавить ссылки на опубликованное исследование.

Особые вопросы вызывает изучение цитотоксичности исследуемых агентов и конъюгата. Так, на стр 83-84 приведено исследование цитотоксичности агента 1.57, графики выживаемости приведены для трех клеточных линий на рисунке 3.34, а в таблице 3.11 приведены данные для 5 клеточных линий. Не указана размерность в таблице, не приведен доверительный интервал. Значение IC_{50} для соединения 1.57 в таблице 3.11 для клеточной линии SK-HEP-1 приведено 22.2 (по видимому мкМ), в то время как в таблице 3.17 для этого вещества значение составляет 53.55 мкМ. В таблице также не приведен доверительный интервал. Были ли независимые исследования и насколько воспроизводимы результаты по цитотоксичности? При изучении цитотоксичности конъюгата GO-1.57 на стр 108-109 приведенные на рисунке 3.57а) данные не совпадают с данными, приведёнными в тексте. А именно, автор указывает, что «*Из представленных данных следует, что максимальная цитотоксичность GO-1.57 была достигнута на клеточной линии HeLa при $IC_{50} = 2,5$ мкМ.*», в то время как изменение выживаемости, приведенное на рисунке 3.57, по крайней мере, на взгляд рецензента, показывает более высокое значение.

Остальные небольшие стилистические замечания и опечатки не носят принципиальный характер и не влияют на высокий уровень представленной работы.

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*», соискатель Миколайчук Ольга Владиславовна заслуживает присуждения ученой

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.
Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории
физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Яровая Ольга Ивановна

 16.10.2023

630090 г. Новосибирск, проспект Академика
Лаврентьева, д. 9, Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Новосибирский
институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
(НИОХ СО РАН)

Телефон:(383)330-88-50, +7913 9094763

Факс:(383)330-97-52

e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

К.х.н. Бредихин Р.А.



 16.10.2023