

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу
Протас Александры Владимировны на тему:
«Свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные
кислоты как перспективные скаффолды в синтезе новых биологически
активных веществ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия

Александра Владимировна Протас окончила магистратуру Белорусского государственного педагогического университета имени Максима Танка (г. Минск) в 2012-м году. В период 2009 - 2013 г.г. работала учителем химии в школе, а в период 2014 - 2015 г.г. - ассистентом кафедры биохимии Белорусского государственного университета. С 2015 г и по настоящее время она является аспирантом кафедры химии природных соединений Института химии СПбГУ. За время обучения в аспирантуре СПбГУ А.В. Протас продемонстрировала уверенное владение навыками тонкого органического и металлоорганического синтеза, разнообразными физико-химическими методами, применяемыми для установления структуры и исследованию свойств свободных и координированных ионами металлов азотсодержащих гетероциклов. Она успешно работает с разнообразной научной информацией, умеет ставить и выполнять сложные исследовательские задачи, а также обобщать полученные результаты и делать выводы. В процессе работы Александра проявила заметный педагогический талант. Она помогала в чтении лекций, проведении семинарских и лабораторных работ, а также оказывала содействие в организации и выполнении выпускных квалификационных работ бакалавров и студентов.

Диссертация А.В. Протас посвящена синтезу и исследованию свойств (физико-химических и биологических) нескольких серий свободных и координированных ионами платины и палладия производных тетразола-тетразолилуксусных кислот. Данные соединения можно рассматривать как аналоги некоторых природных аминокислот и ожидать их значительной биологической активности. Тетразолы являются известными фармакофорами и широко используются при разработке лекарственных средств. На основе тетразолов был получен ряд высокоэффективных лекарственных препаратов различного действия, действующих на сердечно-сосудистую, нервную системы и проч. Тетразолилуксусные кислоты и их производные обладают хорошей растворимостью в водных средах, могут выступать в качестве кислоты или основания, а также обладают способностью эффективно участвовать в различных межмолекулярных взаимодействиях, что особенно важно для потенциальных лекарственных веществ. Однако до настоящего времени систематических исследований в данной области практически не было. Таким образом, цель работы - создание перспективных биологически

активных веществ на основе свободных и координированных с ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусных кислот - представляется актуальной, обладающей научной новизной.

В ходе выполнения работы А.В.Протас Из соответствующих нитрилов и аминов были синтезированы несколько серий тетразол-1-ил- и тетразол-5-илуксусных кислот, а также их эфиров и амидов, содержащих различные заместители в тетразольном цикле ($R = H, Alkyl, CH_2CH_2OH$). Строение и состав полученных соединений доказаны комплексом физико-химических методов ($^1H, ^{13}C\{^1H\}$ ЯМР- и ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ монокристаллов, синхронный термический анализ, элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения). Была исследована частичная рацемизация тетразолов, степень которой зависит от структуры исходного субстрата и условий реакции. На основе полученных тетразольных лигандов были синтезированы *транс-комплексы* ионов Pt(II), Pd(II). Автором настоящей работы были исследованы и оптимизированы условия проведения данного процесса, а также структура и свойства полученных металлокомплексов. Согласно данным РСА, во всех случаях в координации с ионами Pd(II) и Pt(II) участвуют исключительно наиболее основные M(4)-атомы пиридинового типа тетразольного цикла.

Эффективность взаимодействия комплексов с ДНК - потенциальной биологической мишенью действия - изучена с помощью методов электронной спектроскопии, вискозиметрии, электрофореза, а также теоретически методом молекулярный докинга. Установлено, что взаимодействие данных комплексов с ДНК может осуществляться посредством связывания с N⁷ атомом гуанина полинуклеотида, а также посредством связывания по малой борозде ДНК. Эффективность связывания координированных с ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусных кислот с белками была оценена на примере сывороточного альбумина. Экспериментальными и теоретическим методами показано, что связывание исследуемых металлокомплексов с альбумином происходит преимущественно с гидрофобной частью кармана сайта связывания в субдомене ПА, а эффективность этого связывания находится в эффективном диапазоне.

Антипролиферативная активность была оценена *in vitro* в отношении ряда клеточных линий рака человека, а также противовирусная активность - в отношении вируса гриппа А H1N1. Для некоторых соединений показаны значительная активность. Таким образом, свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные кислоты могут рассматриваться как перспективные скаффолды при разработке новых высокоэффективных противовирусных и противоопухолевых средств.

Работа прошла широкую апробацию на нескольких международных конференциях: IV международной конференции по неорганической и координационной химии: «Advances in synthesis and complexing» (Москва, 2017); XXVII Международной Чугаевской конференции по координационной химии, по медицинской химии (Нижний Новгород, 2017); IV Международной

конференции химии «МедХим-2017» (Казань, 2017); X Международной конференции молодых ученых по химии (Санкт-Петербург, 2017); Конференции «Медицинская и биоорганическая химия» в рамках кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016) и др. Результаты работы опубликованы в пяти статьях, рекомендуемых ВАК и входящих в базы цитирования WoS, Scopus.

Вышеотмеченное свидетельствует о высокой квалификации соискателя - А.В. Протас, Результаты диссертационного исследования представляют заметный практический интерес и обладают научной новизной.

Считаю, что работа А.В. Протас на тему «Свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные кислоты как перспективные скаффолды в синтезе новых биологически активных веществ» выполнена на современном научном уровне, содержит новое решение актуальной научной проблемы и соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия.

06.04.2018

Научный руководитель:
профессор кафедры химии
природных соединений
Института химии СПбГУ



проф., д.х.н. Р.Е. Трифонов

Тел.: 8-921-988-54-43
Адрес для переписки:
190020, Санкт-Петербург,
Нарвский пр., д. 9, кв. 28

Подпись Р.Е. Трифонова заверяю:

06.04.18

