

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

А.В.Сикорский

28.05 2018 г.



### ОТЗЫВ

ведущей организации – учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на диссертационную работу *Протас Александры Владимировны* «Свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные кислоты как перспективные скаффолды в синтезе новых биологически активных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности **02.00.10 - биоорганическая химия**

Отзыв подготовлен на основании устного доклада соискателя, заключения экспертов – кандидата химических наук, доцента Лахвича Ф.Ф. и кандидата медицинских наук, доцента О.Н. Ринейской, и обсуждения на расширенном заседании научного собрания профессорско-преподавательского состава кафедры биоорганической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет» с присутствием сотрудников кафедры биологической химии, кафедры общей химии, кафедры фармацевтической химии, проведенного согласно приказу ректора от 15.05.2018 г. № 314

**Актуальность исследования, конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Диссертационная работа Протас Александровны Владимировны «Свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные кислоты как перспективные скаффолды в синтезе новых биологически



**активных веществ»** посвящена синтезу и изучению физико-химических и биологических свойств нескольких серий производных тетразола, а также их координированных ионами платины и палладия комплексов.

Тетразольный фрагмент является известным фармакофором. Полифункциональность, гидрофильность и амфотерность тетразолов обеспечивают различный характер межмолекулярных взаимодействий тетразолсодержащих лигандов с биологическими мишенями, и на основе производных тетразолов ранее были разработаны лекарственные средства различных групп, в частности проявляющих противоопухолевую и противовирусную активность. Различные группы исследователей включали тетразольный фрагмент в качестве фармакофора в структуры потенциальных биологически активных веществ. Диссертант в обзоре литературы приводит результаты данных исследований. Однако до настоящего времени не проводилось систематических исследований по синтезу и комплексному изучению биологической активности (взаимодействия с биологическими мишенями, а также противовирусной и цитотоксической активности на культурах клеток) тетразолуксусных кислот и их координационных комплексов на основе переходных металлов как изостерических аналогов природных аминокислот. В рамках рассматриваемой работы были синтезированы несколько серий данных производных и установлена зависимость между их строением и биологической активностью. Предполагается, что практическая реализация результатов исследования приведет к созданию новых эффективных лекарственных препаратов на основе относительно недорогих исходных веществ и незатратных синтетических технологий. Таким образом, **актуальность исследования** определяется как разработкой препаративных и имеющих общий характер методов синтеза свободных и координированных ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусных кислот, так и установление зависимости между строением синтезированных соединений и их биологической активностью, что в перспективе может стать основой для создания новых лекарственных средств.

**Научная новизна** рассматриваемого исследования заключается в том, что при непосредственном участии автора представленной диссертационной работы впервые были синтезированы несколько серий тетразол-1-ил- и тетразол-5-илуксусных кислот и их производных, содержащих различные заместители в тетразольном цикле. На основе данных лигандов были разработаны препаративные методы получения *транс*-комплексов с ионами платины и палладия. Строение и состав полученных соединений (лигандов и координационных комплексов) доказаны с помощью современных физико-

химических и физических методов (ЯМР- и ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ монокристаллов, синхронный термический анализ, элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения). В рамках исследования были изучена биологическая активность полученных соединений с помощью ряда физических и физико-химических методов (УФ-спектроскопия, флуориметрия, спектроскопия кругового дихроизма) и *in silico* (молекулярный докинг). При этом было установлено, что взаимодействие полученных соединений с ДНК может осуществляться посредством связывания по малой борозде ДНК, а наиболее благоприятными сайтами связывания ионов платиновых и палладиевых комплексов является гидрофобная часть кармана в субдомене ПА (полость вокруг Trp-213). В рамках пилотного исследования *in vitro* подтверждена потенциальная антипролиферативная активность полученных соединений в отношении различных клеточных линий рака человека.

**Научная новизна** полученных результатов определяют **практическую значимость** диссертационного исследования. Так, синтезированные тетразолилуксусные кислоты и их производные, а также координационные комплексы на их основе с ионами Pt(II), Pd(II) могут рассматриваться как перспективные скаффолды при разработке новых высокоэффективных противовирусных и 5 противоопухолевых средств. Оптимизированные методы синтеза таких соединений могут быть использованы в масштабном лабораторном и опытно-промышленном синтезе.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на **конкретном и достоверном** материале и базируются на результатах корректно проведенных научных экспериментов, включающих использование экспериментальных синтетических методов и разнообразных физико-химических методов исследования, и представляют собой научно установленные факты. По совокупности выводы аргументированы и логически следуют из теоретических и экспериментальных результатов, изложенных в диссертации, в связи с чем являются **обоснованными и достоверными**.

**Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки**

**Объектом диссертационного исследования** являются тетразол-1-ил- и тетразол-5-илуксусные кислоты и их производные, тетразолильные аналоги аминокислот, а также их комплексы на основе платины(II) и палладия(II).



Данный факт, безусловно, определяет диссертационную работу как исследование в области химических наук.

Предметом исследования определены как химические реакции (азидирования природных аминокислот, их аналогов и производных; реакции комплексообразования с их участием), так и изучение структурных и физико-химических характеристики данных соединений, в том числе при взаимодействии с биологическими объектами. При этом диссертант использовал большой набор физических, физико-химических и биологических методов исследования, что позволило установить структуру полученных соединений и характер их взаимодействия с биологическими объектами, а также выявить корреляцию строения лигандов и их комплексов (включая комплексы с биологическими мишенями) с их биологической активностью. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о соответствии диссертационного исследования паспорту специальности **02.00.10 - биоорганическая химия**

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Данные о личном вкладе соискателя, приведенные в автореферате диссертации, а также выполненная автором апробация результатов работы на конференциях и съездах национального и международного значения, большое количество публикаций (5 статей, рекомендуемых ВАК и входящих в базы цитирования WoS, Scopus и 7 тезисов докладов), свидетельствуют о его достаточной научной квалификации.

Публикации и представление результатов исследования на конференциях в полном объеме отражают результаты исследования и раскрывают содержание диссертационной работы. Автореферат в полной мере отражает содержание, основные положения и выводы диссертационной работы.

Полученный в рамках проведения исследования профессиональный опыт, владение современными химико-синтетическими, физическими, физико-химическими и молекулярно-биологическими методами исследований, способность правильно интерпретировать полученные результаты, а также логичность построения исследования и обоснование положений диссертации, выносимых на защиту, свидетельствуют о соответствии соискателя ученой степени кандидата химических наук по специальности **02.00.10 - биоорганическая химия.**

## Замечания

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы Протас А.В., экспертиза выявила отдельные недостатки и недоработки.

- ◆ На взгляд экспертов, содержание ряда разделов носит несколько незаконченный вид. Так, после окончания обзора литературы было бы целесообразно резюмировать те результаты, которые были получены ранее и те проблемы, которые не решены, и, исходя из этого, определить цель исследования. В представленном виде обзор литературы выглядит несколько оторванным от цели основного исследования. Многие разделы главы 3 содержат описание проведенных экспериментов без детального обсуждения полученных результатов. В главе 3 отсутствует раздел, посвященный обсуждению результатов исследования противовирусной активности синтезированных соединений; данный этап исследования нашел отражение в разделе 2.10 и в выводах.
- ◆ В работе на с. 6 приведен перечень условных обозначений, содержащий 14 позиций, включая распространенные аббревиатуры типа ДМСО, ДМФА, ЯМР и т.п. В то же время в тексте диссертации присутствуют десятки других менее распространенных аббревиатур. По мнению экспертов, при наличии подобного раздела диссертации, он должен включать все сокращения.
- ◆ Названия глав и разделов должно в полной мере отражать содержание. По мнению экспертов, данное требование не в полной мере учтено в наименованиях «Другие типы» (раздел 1.5.), «Взаимодействие комплексов с ДНК (раздел 2.8) и др. Название раздела 3.1 не в полной мере отражают специфику и значимость проведенных исследований, последнее, однако, нашло отражение в тексте главы. Окончание главы 2 на с. 81 содержит характеристику использованных синтетических и аналитических методик; оно следует непосредственно после раздела 2.12.2 и, скорее, было бы уместно во вступлении к главе после разделов 2.1 и 2.2. В оглавлении Глава 3 имеет наименование «Обсуждение результатов», а в тексте диссертации - «Синтез тетразолилуксусных кислот и их производных», хотя глава посвящена не только синтезу, но и изучению взаимодействия полученных соединений с биологическими мишенями. Названия разделов 3.1 и 2.3 совпадают. Содержание введения раздела 3.1 было бы целесообразно



перенести в главу 1. При определении структуры и объема работы (с.11) автор упоминает аналитический обзор (что, по мнению экспертов, является более удачным). Однако в оглавлении и содержании название главы 1 определено, как «Литературный обзор».

- ◆ Имеются некорректные или излишне обобщающие утверждения. На с. 135 содержится фраза «...для понимания метаболического механизма для данных комплексов». Очевидно, что термин применим для процесса (патологического), но не комплекса. На с. 86 вместо обсуждения сохранения энантиомерной однородности автор ошибочно упоминает энантиоселективность.
- ◆ В работе прослеживается непоследовательность в использовании номенклатурных правил и рекомендаций ИЮПАК. Так, присутствуют названия с неправильным расположением локанта, например, 2-пропанол (с. 47). Используются устаревшие названия, такие как хлористый метилен (с. 55), «ледяная уксусная кислота» (с. 53 и далее многократно в экспериментальной части). Автор указывает, что использует реактивы определенной степени чистоты. И, если написано, что в синтез вводится уксусная кислота, априори подразумевается, что она чистая. Использование устаревшего термина «ледяная» для указания степени чистоты представляется неуместным. Можно предположить, что это связано с использованием при работе над диссертацией различных и многочисленных источников литературы, в которых авторы не всегда придерживаются принятых ИЮПАК рекомендаций. В главе 2.8 используется термин «концентрация» ДНК. При этом концентрация должна измеряться в единицах моль/дм<sup>3</sup>.
- ◆ Список литературы оформлен не единообразно. Только часть ссылок содержит название публикаций. Некоторые ссылки приведены в стиле подчеркивания. В номерах отдельных ссылок по тексту перепутаны номера (напр. вместо 141-143 приведено 181-183).
- ◆ Имеются неточности в схемах. Многие схемы диссертации, написанной на русском языке, содержат английские слова (reflux, furyl, ethyl 4-chlorobutanoate, methanol, wavelength, и др.). В ряде схем элементы одного уровня (например, символы элементов) набраны разным шрифтом и кеглем. В некоторых схемах пропущена нумерация отдельных соединений.
- ◆ В тексте имеются стилистические каламбуры, например, «исключительно наиболее основные» (с. 10); «функциональные группы могут

использоваться в качестве исходных субстратов» (с. 17); «на печени крыс значения  $IC_{50}$  находятся...» (с.26); «...были синтезированы из Бейлис-Хиллман аллиламины...» (с.43); «ацилирование из пиперонитрил...» (с. 47); «УФ-спектры ультрафиолетового поглощения (с. 51); «раковые клетки рака...» (с. 78); «живых клеток..» (с.79); «...азотистым основанием ДНК, таким как гуанин  $N^7$ ...» (с. 104).

Имеются опечатки и орфографические ошибки (с. 8, 11, 29, 30, 35, 37, 43, 46, 47, 48, 49, 74, 105, 122

Однако указанные недостатки являются несущественными и не влияют на общее впечатление и оценку представленной работы.

### **Заключение**

Заслушав и обсудив доклад Протас А.В. на тему «Свободные и координированные ионами Pt(II), Pd(II) тетразолилуксусные кислоты как перспективные скаффолды в синтезе новых биологически активных веществ» и ознакомившись с диссертацией и авторефератом, констатируем, что рецензируемая работа представляет собой завершённое научное исследование на актуальную тему, выполненную автором самостоятельно. Работа вносит существенный вклад в развитие фундаментальной и прикладной биоорганической химии, так как позволяет глубже понимать взаимоотношения между структурой и биологической активностью ряда вновь синтезированных соединений, обладающих противоопухолевой и антивирусной активностью, открывает новые возможности для синтеза лекарственных биологически активных соединений. Впервые синтезированы несколько серий тетразол-1-ил- и тетразол-5-илуксусных кислот и их производных, содержащих различные заместители в тетразольном цикле, а также комплексы с палладием и платиной на их основе. Существенную научную и практическую ценность представляет изучение характера взаимодействия вновь синтезированных соединений с биологическими объектами (ДНК, альбумином), а также изучение корреляции между пространственным строением и биологической активностью. Полученные результаты определяют использование полученных соединений в качестве удобных лигандов (скаффолдов) для дизайна и получения новых лекарственных средств. Последний факт определяет и экономическую значимость полученных результатов, которая заключается в возможности получения широкого спектра соединений с выраженной биологической ак-



тивностью на основе относительно недорогих исходных веществ и низкокзатратных химических методов синтеза.

Работа удовлетворяет всем требованиям, установленным п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертации. Автор диссертационного исследования – Протас Александра Владимировна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия.

Личный вклад автора диссертации состоит в активном участии в формулировке целей и задач работы, анализе и систематизации данных литературы, в планировании эксперимента, в получении экспериментальных данных, в интерпретации полученных результатов, а также в подготовке докладов и написании статей.

Работа оформлена в соответствии с общепринятыми правилами, грамотно и логически последовательно изложена, что убедительно свидетельствует о высокой квалификации автора. Встречающиеся в диссертации опiski и неудачные выражения несколько не снижают значимости работы и не влияют на общее впечатление и оценку представленной работы.

Основные результаты исследования представлены в 6 международных и всероссийских конференциях и опубликованы в 5 статьях и 6 тезисах доклада. Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации. Содержание самой диссертации представлено на сайте научной части Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия может быть присуждена за разработку методов синтеза серий тетразол-1-ил- и тетразол-5-илуксусных кислот и их производных, содержащих различные заместители в тетразольном цикле; их комплексов с палладием (II) и платиной (II) на их основе, а также за установление природы взаимодействия указанных соединений с потенциальными биологическими мишенями. Полученные результаты определяют использование синтезированных соединений в качестве удобных субстратов для дизайна и получения новых лекарственных средств.

*Доклад соискателя Протас А.В. и отзыв оппонирующей организации, подготовленной экспертами, заслушаны и обсуждены на расширенном на-*

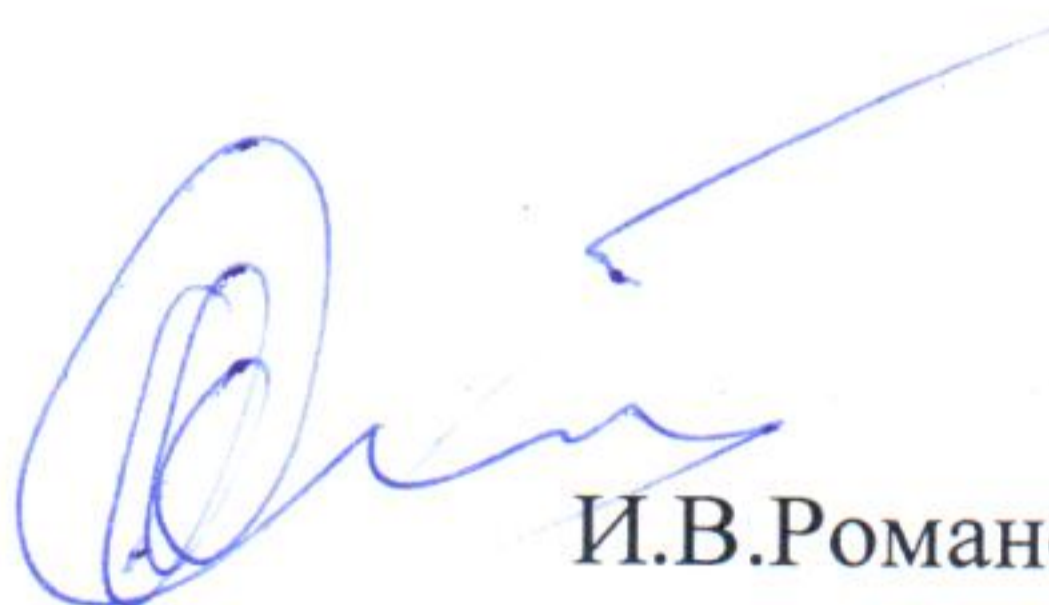


учном собрании кафедры биоорганической химии БГМУ 28.05.2018 г. (протокол № 12). Присутствовало на научном собрании 15 человек, из них: кандидатов наук – 13 (химических – 6, медицинских – 4, биологических – 1, фармацевтических – 2).

Проведено открытое голосование, в котором приняли участие сотрудники, имеющие ученую степень. Результаты голосования: «за» – 13, «против» – нет, «воздержавшихся» – нет.

**Председатель**

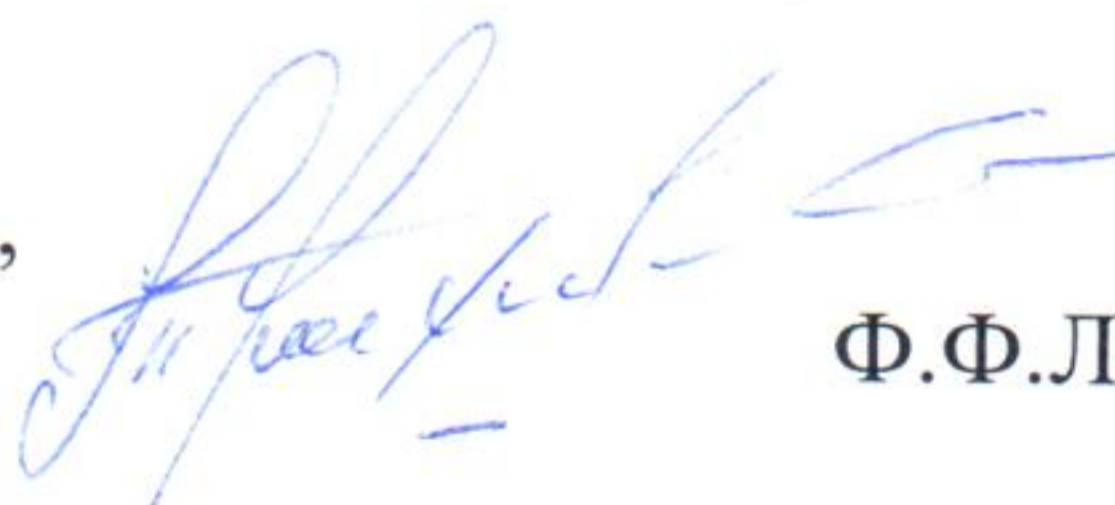
Профессор кафедры  
биоорганической химии УО БГМУ,  
кандидат медицинских наук, профессор



И.В.Романовский

**Эксперт**

Доцент кафедры  
биоорганической химии УО БГМУ,  
кандидат химических наук, доцент



Ф.Ф.Лахвич

**Эксперт**

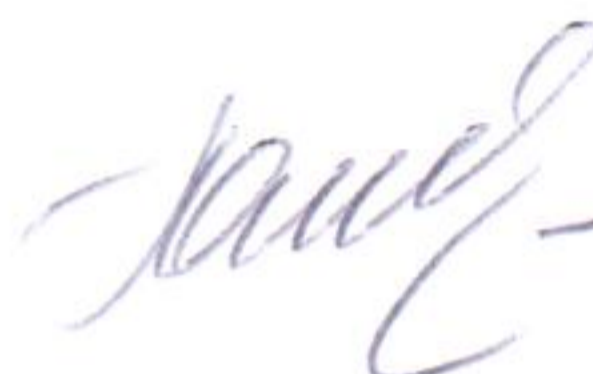
Заведующий кафедрой  
биоорганической химии УО БГМУ,  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н.Ринейская

**Секретарь**

Доцент кафедры  
биоорганической химии УО БГМУ,  
кандидат химических наук, доцент



Г.П.Фандо

И. В. Романовского  
Ф. Ф. Лахвича  
О. Н. Ринейской

Подпись Г. П. Фандо заверяю  
Начальник отдела кадров  
Белорусского государственного  
медицинского университета

