

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича на диссертацию **Марухленко Аллы** на тему: «**Токсикометрические, стерические и термодинамические дескрипторы координационных соединений цинка в прогнозировании их биологической активности**», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы выполненной работы. Среди приоритетных направлений в области развития современной фармации можно выделить необходимость поиска и разработки новых биологически активных соединений. Основными предпосылками для этого является ряд проблем, связанных с обеспечением эффективности и безопасности клинического использования лекарственных препаратов: зачастую их невысокая биодоступность, наличие побочных реакций, развитие резистентности.

Методы компьютерного молекулярного дизайна позволяют ускорить процесс исследования, минимизировать ошибки и повысить результативность поиска новых эффективных веществ. В частности, один из подходов непрямого моделирования - построение количественных корреляций «структура-активность» - нашел широкое применение в прогнозировании показателей биологической активности. При этом сопоставляют числовые параметры, характеризующие структуры соединений и данные о физико-химических и биологических свойствах уже синтезированных веществ для получения зависимости «топологический дескриптор-биологическая активность».

Стратегия координации органических лигандов является эффективным инструментом для получения биологически активных молекул, поскольку они, образуя комплексные соединения с ионами d-элементов, приобретают новые фармакологические свойства. Топологические дескрипторы отличаются своей простотой и широкой вариабельностью в возможности описания исследуемой молекулы, однако вопрос их функциональности в отношении прогнозирования свойств лекарственных веществ хелатной природы в литературе освещен недостаточно. К тому же, существующие алгоритмы расчета топологических индексов не учитывают образование связей по донорно-акцепторному механизму между катионом металла и молекулой органического лиганда при построении топологических матриц. Диссертантом в рамках представленного исследования был адаптирован алгоритм расчета топологического индекса Балабана для координационных соединений цинка с аминокислотами. Кроме того, в настоящей работе предложен комплексный подход для прогнозирования активности хелатных соединений цинка, позволивший выявить взаимосвязь между показателями токсичности, стерическими и термодинамическими дескрипторами молекул и выделить среди координационных комплексов цинка с аминокислотами молекулу-кандидата. Все это свидетельствует об **актуальности темы диссертационной работы.**

Достоверность и новизна результатов диссертации. Основные достижения диссертанта, определяющие их новизну, состоят в том, что для прогнозирования физико-химических свойств и биологической активности хелатных соединений цинка предложен новый комбинированный подход на основе взаимосвязи между стерическими, термодинамическими и токсикометрическими дескрипторами молекул. При этом существующий алгоритм расчета топологического индекса Балабана был адаптирован для работы с матрицами координационных соединений. Результаты, полученные на стадии прогнозирования, позволили выделить соединение-лидер при исследовании ингибирующего действия хелатных соединений цинка на процесс образования биопленок в стандартных и патогенных тест-культурах бактерий.

Диссертантом в рамках представленного исследования изучена оптическая активность водных растворов хелатного комплекса цинка с метионином, а также показано формирование обратной экспоненциальной зависимости между значениями углов вращения плоскости поляризованного света и концентрацией иона-комплексобразователя в растворах. Кроме того, для синтезированного метионината цинка описано явление полиморфизма, наблюдаемое в кристаллических структурах диморфов L-метионина. В ходе работы была разработана и валидирована методика количественного определения цинка в составе метионината цинка с применением метода рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Немаловажно, что полученная методика исключает возможность существования матричных эффектов, наблюдаемых при рентгенофлуоресцентном анализе металлоорганических соединений.

Полученные диссертантом результаты свидетельствуют о том, что поставленные задачи были решены.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием аттестованного современного высокотехнологичного оборудования для проведения физико-химического анализа исследуемых субстанций – ИК-спектроскопии, комплексометрического титрования, рентгенофлуоресцентной спектроскопии, динамического светорассеяния, поляриметрии, термогравиметрического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и рентгеновской порошковой дифракции. При проведении микробиологических экспериментов были применены стандартизированные методики, стандартные штаммы бактерий, организованы контрольные измерения. Экспериментальные данные обработаны с помощью оригинального программного обеспечения аналитических приборов. Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций не вызывает никаких сомнений.

Ценность для науки и практики результатов работы. Полученные в ходе исследования данные о физико-химических и биологических свойствах фармацевтической субстанции, а также разработанная и валидированная методика количественного определения цинка могут послужить основой для

создания проекта фармакопейной статьи на субстанцию и использованы для контроля качества при ее производстве.

Предложенный комбинированный подход количественной корреляции между структурой и свойствами хелатных соединений цинка может позволить провести прогнозирование биологических свойств перспективных координационных соединений d-элементов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования WOS и Scopus и 1 работа в рецензируемом журнале, входящем в перечень РУДН.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на представительных конференциях различного уровня: международная научная конференция 9th Semmelweis International Students' Conference 2019/2020 (Венгрия); V Всероссийская научная конференция «Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2020» (Россия); международная научная конференция «XII International scientific conference #SCIENCE4HEALTH2021», (Россия); V Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы», (Россия); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Россия); а также на научных семинарах кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН.

Оценка содержания диссертации. Представленная на отзыв диссертация состоит из введения, обзора литературы и выводам по ним, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 286 источников. Полный объем диссертации составляет 173 страницы, в том числе 38 рисунков и 22 таблицы.

В первой главе, представляющей собой литературный обзор, приводится общая характеристика цинка как биогенного d-элемента, его химическая характеристика как металла-комплексообразователя, охарактеризованы металлорганические соединения цинка как перспективные системы доставки лекарственных средств, приведены современные методики синтеза координационных соединений цинка, примеры их применения, описаны методы определения свободного и координационно связанного цинка в составе молекул лекарственных средств. Отдельное внимание уделено использованию топологических дескрипторов в оценке и прогнозировании свойств координационных соединений.

Следующие две главы представляют экспериментальную часть диссертационной работы: содержат описание выполненных экспериментов и дают основание полагать, что объем практических исследований достаточен для подтверждения выводов диссертации. Представленный материал включает прогнозирование физико-химических и биологических свойств координационных соединений цинка и биогенных аминокислот, изучение ингибирующе-

го действия хелатных соединений цинка на процесс образования биопленок в стандартной тест-культуре бактерий с последующим выделением молекулы-кандидата, исследование антибактериальной активности отобранной молекулы в отношении стандартных тест-культур бактерий, а также ее влияния на формирование биопленок в культуре патогенных штаммов, синтез хелатного комплекса цинка с аминокислотой (молекулы-кандидата) и характеристику его физико-химических свойств, разработку и валидацию методики количественного определения цинка в составе его хелатного комплекса с аминокислотой методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Все полученные результаты представлены в виде графиков и таблиц, что облегчает восприятие информации, и сопровождаются обсуждением.

Диссертационная работа построена логично, общие выводы соответствуют результатам проведенного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации. Автореферат диссертации и диссертационная работа Марухленко Аллы соответствует заявленной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Замечания по работе. Работа представляет собой многостороннее современное исследование, выполненное на высоком теоретическом и инструментальном уровне. Возражений принципиального характера к диссертационной работе нет. Вместе с тем необходимо высказать ряд замечаний и пожеланий к рецензируемой работе:

1. Чем было обусловлено выбранное число параллельных определений на каждом уровне концентраций при проведении валидации методики рентгенофлуоресцентного определения цинка в субстанции по показателю «Линейность»?

2. Диссертантом осуществлен синтез образцов метионината цинка и определены их всесторонние химико-фармацевтические свойства при использовании различных физико-химических и физических методов. Какие нормы качества субстанции могут быть предложены на основе этих исследований? Какие примеси могут присутствовать в фармацевтической субстанции?

3. Чем может быть обусловлено формирование фракции наночастиц метионината цинка в растворах его образца, установленное при исследовании дисперсионного состава растворов?

4. В работе встречаются некоторые опечатки и отклонения от правил оформления, так, например, на стр. 83-84, 110-111 подписи к рисункам 12 и 33 перенесены на следующие страницы.

Указанные замечания не снижают ценность проведенных исследований. Работа оставляет при чтении хорошее впечатление, в частности, за счет оформления экспериментального материала, представленного в диссертации при небольшом количестве опечаток.

В целом Марухленко Аллой выполнено интересное, законченное научное исследование, в котором изучены различные аспекты поставленной научной проблемы и очерчены перспективы ее дальнейшего развития. Выбранные объекты исследования, найденные решения и закономерности открывают широкие горизонты для дальнейшей работы в области фармацевтической разработки новых лекарственных средств на основе хелатных комплексов цинка.

Заключение. Диссертационная работа Марухленко Аллы «Токсикометрические, стерические и термодинамические дескрипторы координационных соединений цинка в прогнозировании их биологической активности», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной задачи по прогнозированию и оценке биологической активности хелатных комплексов лекарственных соединений с ионами цинка, выявлению их химико-фармацевтических свойств, а также контролю их качества методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии.

Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор, Марухленко Алла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

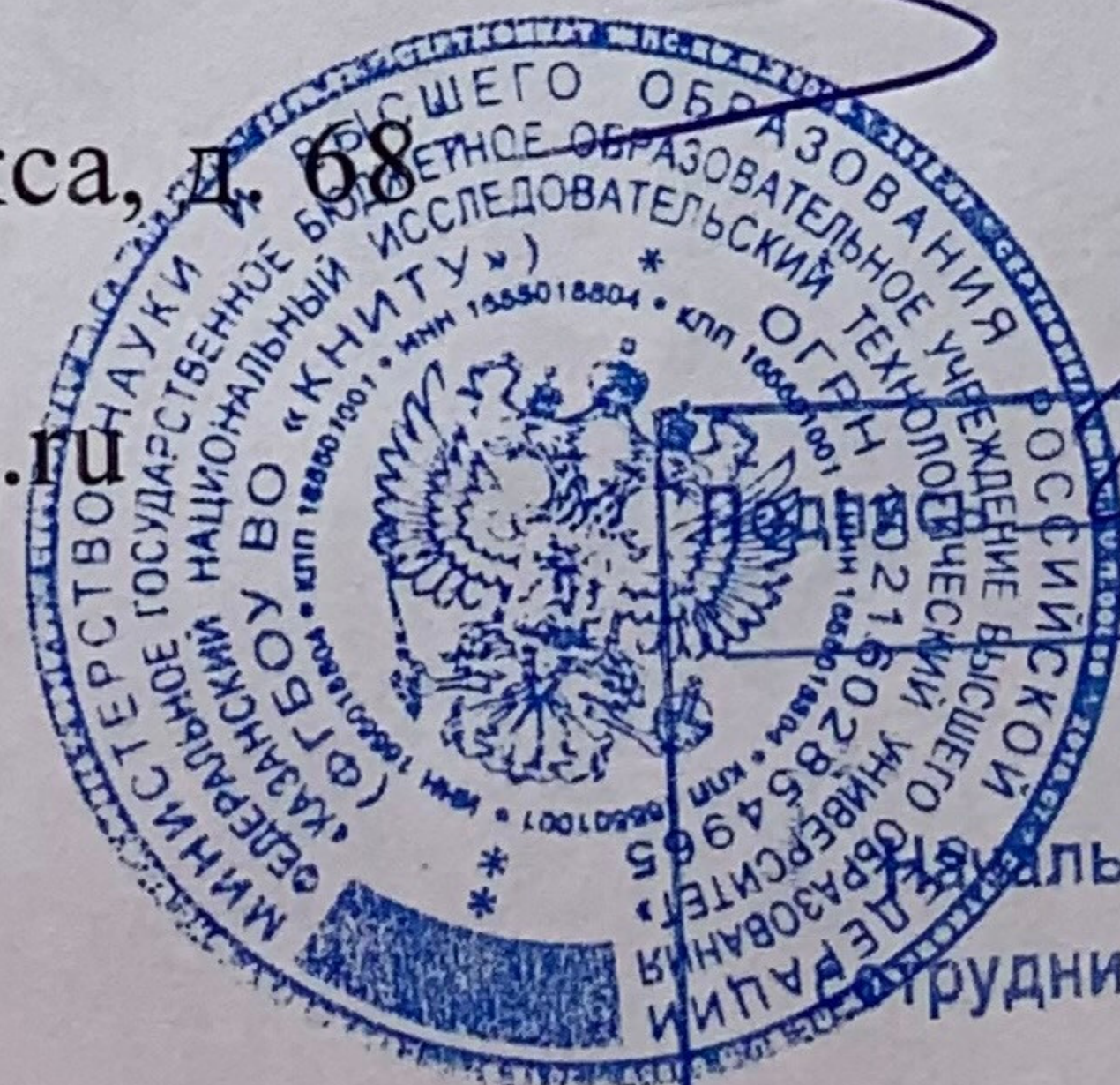
Профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», доктор химических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Гармонов Сергей Юрьевич

420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

Тел.: + 7 (843) 231-89-10

Электронная почта: serggar@mail.ru



Сергей Юрьевич Гармонов
 удостоверяю.
 начальник отдела по работе с
 сотрудниками ФГБОУ ВО «КНИТУ»
 А.Р. Уренцова
 «02» 05 20 23