

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Сяткина Сергея Павловича 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

Известно, что цинк – это эссенциальный микроэлемент, т.к. играет ключевую роль в физиологических процессах, выполняя каталитические, структурные и регуляторные функции. Несмотря на то, что он присутствует во всех тканях и биологических жидкостях организма человека, в отличие от многих других микроэлементов, он не имеет функциональных резервов в организме. Дефицит цинка в пище сопровождается каскадом патологических реакций организма, в частности от неспецифических клинических симптомов до нарушения функций иммунной системы или развития тяжелых неврологических и психических расстройств.

Прием цинксодержащих биологически активных добавок эффективным способом восполняет его недостаток в организме. Неорганические соединения цинка (соли и оксиды) характеризуются высокой токсичностью и низкой биодоступностью для макроорганизма. Использование его хелатных соединений позволяет решить эти проблемы. Кроме того, в некоторых случаях это может усилить терапевтическую активность лекарственных средств, выступающих в роли хелаторов.

Актуальная задача поиска эффективных лигандов решена в данной диссертационной работе с использованием методов непрямого компьютерного моделирования путем количественной корреляции в системе «структура» - «свойство». Для прогнозирования активности хелатных

соединений цинка и биогенных аминокислот был разработан комбинированный подход, Это позволило выявить взаимосвязь между структурой соединений, их физико-химическими свойствами и параметром биологической активности веществ, т.е. стерическими (индекс Балабана), термодинамическими ($\log P$) и токсикометрическими ($^{obs}E_a$) дескрипторами молекулы соответственно. Полученные результаты на стадии прогнозирования позволили определить молекулу-кандидата и выявить отсутствие антибактериального действия метионината цинка при его возможном использовании в качестве цинксодержащей биологически активной добавки.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Научная новизна данной диссертационной работы обеспечена достаточным объемом исследований, в частности:

- разработкой комплексного подхода для прогнозирования биологической активности и оценки физико-химических свойств координационных соединений цинка на основе взаимосвязи между молекулярными дескрипторами молекулы;
- адаптацией существующего алгоритма расчета топологического индекса Балабана для координационных соединений d-элементов;
- проведением ККСА-анализа хелатных соединений цинка с аминокислотами и выделением перспективной субстанции (метионината-цинка), обладающей способностью ингибировать формирование биопленок в стандартной тест-культуре с *E. coli*;
- изучением ингибирующего влияния метионината цинка на образование биопленок в культурах уропатогенных штаммов;
- характеристикой физических и физико-химических свойств субстанции (оптическая активность, полиморфизм);
- разработкой и валидацией методики количественного определения цинка в составе метионината цинка с применением метода рентгенофлуоресцентной спектроскопии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений и выводов определяется значительным объемом экспериментального материала, применением современных методов исследования, обсуждением полученных результатов с привлечением большого числа литературных источников, статистической обработкой результатов экспериментальных исследований.

Представленные в диссертационной работе результаты получены с использованием современных инструментальных физических и физико-химических методов анализа таких, как динамическое светорассеяние, поляриметрия, термогравиметрический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК-, рентгенофлуоресцентная спектроскопия, рентгеновская порошковая дифракция. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием оригинального программного обеспечения оборудования, а также пакета OriginPro 2017 (OriginLab, США) для статистической обработки экспериментальных результатов.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты кандидатской диссертации Марухленко Аллы представляют интерес для науки и практики.

Значение результатов данной диссертационной работы для науки выражается в том, что теоретические положения диссертации предлагают новый подход непрямого математического моделирования для прогнозирования физико-химических и биологических свойств координационных соединений d-элементов на стадии их разработки.

Практическая значимость результатов заключается в использовании предложенного метода на этапе разработки новых фармацевтических субстанций-кандидатов хелатной природы, в том числе, в качестве замены некоторых стадий их доклинических исследований. Выделенная в результате ККСА-анализа молекула-кандидат может быть использована в качестве цинксодержащей биологически активной добавкой. Более того, полученные в

ходе исследования данные о ее физических и физико-химических свойствах могут быть использованы в процессе создания фармакопейной статьи для контроля качества субстанции.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 работ в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и WOS, и 1 работа в рецензируемом журнале, входящим в перечень РУДН.

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

В целом положительно оценивая диссертационную работу, хотелось бы получить пояснения. Так, зачем в диссертационной работе проводилось определение минимальной ингибирующей концентрации водного раствора метионината цинка, если в исследовании антибактериальной активности субстанции в отношении стандартных тест-культур бактерий были получены отрицательные результаты?

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, выполнена на современном научно-методическом уровне, вносит теоретический и практический вклад в прогнозирование биологической

активности и оценку физико-химических свойств координационных соединений d-элементов при разработке лекарственных препаратов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная 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 23.09.2019г., а её автор, Марухленко Алла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор биологических наук (03.00.04 - биохимия), профессор



Сяткин Сергей Павлович

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 8

Тел.: + 7 (495) 787-38-03 вн. 19-44

Электронная почта: syata@mail.ru

«27» апреля 2023 г.

Подпись Сяткина С.П. удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института РУДН

кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Т.В.