

2

**РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА УрФУ 1.4.06.09
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

от «11» ноября 2024 г. № 19

о присуждении Воздвиженской Ольге Андреевне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные биомишени» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите диссертационным советом УрФУ 1.4.06.09 «23» сентября 2024 г. протокол № 12.

Соискатель, Воздвиженская Ольга Андреевна, 1994 года рождения, в 2018 г. окончила ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению подготовки 04.04.01 Химия;

в 2022 г. окончила очную аспирантуру ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки (Органическая химия);

работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории медицинской химии ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург).

Диссертация выполнена в лаборатории медицинской химии ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор, Краснов Виктор Павлович, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория асимметрического синтеза, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Утепова Ирина Александровна – доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Химико-технологический институт, кафедра органической и биомолекулярной химии, профессор.

Яровая Ольга Ивановна – доктор химических наук, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория физиологически активных веществ, ведущий научный сотрудник;

Рожкова Юлия Сергеевна – кандидат химических наук, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, лаборатория синтеза активных реагентов, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 7 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science; 1 патент РФ на изобретение. Общий объем опубликованных работ по теме диссертации – 7.22 п.л., авторский вклад – 0.97 п.л.

Основные публикации по теме диссертации:

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. Vozdvizhenskaya O.A. N-[omega-(Purin-6-yl)aminoalkanoyl] Derivatives of Chiral Heterocyclic Amines as Promising Anti-Herpesvirus Agents / V.P. Krasnov, V.V. Musiyak, **O.A. Vozdvizhenskaya**, G.A. Galegov, V.L. Andronova, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.N. Charushin // Eur. J. Org. Chem. 2019. V. 2019. Is. 30. Pp. 4811–4821. 0,69 п.л./0,07 п.л. (Scopus, Web of Science)

2. Воздвиженская О.А. Антивирусный эффект нового конъюгата пурина LAS-131 в отношении вируса простого герпеса 1 типа (Herpesviridae:

alphaherpesvirinae: simplexvirus: human alphaherpesvirus 1) in vitro / В.Л. Андропова, Г.А. Галегов, В.В. Мусияк, **О.А. Воздвиженская**, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65. № 6. С. 373–380. 0,44 п.л./ 0,07 п.л. [Vozdvizhenskaya O.A. Antiviral effect of novel purine conjugate LAS-131 against Herpes simplex virus type 1 (Herpesviridae: Alphaherpesvirinae: Simplexvirus: Human alphaherpesvirus 1) in vitro / V.L. Andronova, G.A. Galegov, V.V. Musiyak, **O.A. Vozdvizhenskaya**, G.L. Levit, V.P. Krasnov // Voprosy virusologii. 2020. V. 65. Is. 6. Pp. 373–380 (Scopus, Web of Science)]

3. Воздвиженская О.А. Синтез и противогерпетическая активность новых конъюгатов пурина с 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2Н-[1,4]бензоксазином / **О.А. Воздвиженская**, В.Л. Андропова, Г.А. Галегов, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // Химия гетероциклических соединений. 2021. Т. 57. № 4. С. 490–497. 0,50 п.л./0,08 п.л. [Vozdvizhenskaya O.A. Synthesis and antiherpetic activity of novel purine conjugates with 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine / **O.A. Vozdvizhenskaya**, V.L. Andronova, G.A. Galegov, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. V. 57. Is. 4. Pp. 490–497. 0,50 п.л./0,08 п.л. (Scopus, Web of Science)]

4. Воздвиженская О.А. Новые конъюгаты пурина с N-гетероциклами: синтез и противогриппозная активность / В.П. Краснов, В.В. Зарубаев, Д.А. Груздев, **О.А. Воздвиженская**, С.А. Вакаров, В.В. Мусияк, Е.Н. Чулаков, А.С. Волобуева, Е.О. Синегубова, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, Г.Л. Левит, В.Н. Чарушин // Химия гетероциклических соединений. 2021. Т. 57. № 4. С. 498–504. 0,44 п.л./0,04 п.л. [Vozdvizhenskaya O.A. Novel purine conjugates with N-heterocycles: synthesis and anti-influenza activity / V.P. Krasnov, V.V. Zarubaev, D.A. Gruzdev, **O.A. Vozdvizhenskaya**, S.A. Vakarov, V.V. Musiyak, E.N. Chulakov, A.S. Volobueva, E.O. Sineguobova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.N. Charushin // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. V. 57. Is. 4. Pp. 498–504. 0,44 п.л./0,04 п.л. (Scopus, Web of Science)]

5. Vozdvizhenskaya O.A. Synthesis and Cytotoxic Activity of the Derivatives of N-(Purin-6-yl)aminopolymethylene Carboxylic Acids and Related Compounds / V.P. Krasnov, **O.A. Vozdvizhenskaya**, M.A. Baryshnikova, A.G. Pershina, V.V. Musiyak, T.V. Matveeva, K.V. Nevskaya, O.Y. Brikunova, D.A. Gruzdev, G.L. Levit // Molecules. 2023. V. 28. Is. 4. 1853. 0,81 п.л./0,08 п.л. (Scopus, Web of Science)

6. Vozdvizhenskaya O.A. Large Subunit of the Human Herpes Simplex Virus Terminase as a Promising Target in Design of Anti-Herpesvirus Agents / V.P. Krasnov, V.L. Andronova, A.V. Belyavskiy, S.S. Borisevich, G.A. Galegov, O.F. Kandarakov, D.A. Gruzdev, **O.A. Vozdvizhenskaya**, G.L. Levit // *Molecules*. 2023. V. 28. Is. 21. 7375. 1,38 п.л./0,15 п.л. (Scopus, Web of Science)

7. Vozdvizhenskaya O.A. Combined Effect of Basic Antitherpetic Drugs with a New Inhibitor of the Terminase Complex of Herpes Simplex Virus Type 1 in Vero Cell Cultures / V.L. Andronova, G.A. Galegov, **O.A. Vozdvizhenskaya**, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *Dokl. Biol. Sci.* 2024. V. 517. P. 55–58. Усл. п. л. 0,46. 0,46 п.л./0,08 п.л. (Scopus, Web of Science).

Патент

8. Патент РФ № 2760305. 4-[(Пурин-6-ил)аминополиметиленкарбонил]-производные 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2Н-[1,4]бензоксазина, обладающие противоопухолевой активностью / В.П. Краснов, **О.А. Воздвиженская**, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, М.А. Барышникова, А.Г. Першина, О.Я. Брикунова, В.Н. Чарушин В.Н; заявитель и патентообладатель ИОС УрО РАН – заявл. 26.04.2021; опубли. 23.11.2021. (1,60 п.л./0,2 п.л.)

На автореферат поступили отзывы:

1. **Климочкина Юрия Николаевича**, доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет». Без замечаний.

2. **Шкляева Юрия Владимировича**, доктора химических наук, профессора, заведующего отделом органического синтеза «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь. Без замечаний.

3. **Островского Владимира Ароновича**, доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». Содержит замечания по заключению № 2, которое носит характер констатации; необходимостью дополнения данных докинга (Рис.7) величинами энергии связывания (скоринг), а также указания конкретной компьютерной платформы, которую,

6

в ходе сотрудничества с коллегами из г. Уфа, применяли для молекулярного моделирования.

4. **Шпрах Зои Сергеевны**, доктора фармацевтических наук, ведущего научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва. Без замечаний.

5. **Кононова Леонида Олеговича**, доктора химических наук, заведующего лабораторией гликохимии ФГБУН Институт органической химии Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва. Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их широкой известностью своими достижениями и исследованиями в области органической химии, наличием публикаций в ведущих рецензируемых изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук соответствует п. 9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи по синтезу и исследованию биологической активности новых конъюгатов пурина и его аналогов с гетероциклическими аминами и адамантами, имеющей значение для развития органической химии.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Разработаны методы получения новых конъюгатов пурина и его структурных аналогов с рядом аминов различной структуры, соединенных остатком ω -аминоалкановой кислоты.

2. Показана возможность применения разработанных подходов к синтезу конъюгатов пурина и его аналогов в энантиомерно чистом виде.

3. Изучен процесс взаимодействия акрилата, образующегося из 4-(3-аминопропаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазина, с различными аминами по механизму реакции аза-Михаэля.

4. Изучены свойства полученных соединений в отношении вирусов герпеса и гриппа, бактерий, грибов, а также здоровых и опухолевых клеток.

5. Проведен анализ связей «структура–активность», выявлен ряд зависимостей между структурой конъюгата и биологической активностью.

6. Впервые установлена мишень противогерпетического действия соединения-лидера – большая субъединица терминазы ВПГ.

7. На основании исследования механизма действия соединения-лидера установлено, что соединение является ингибитором биосинтеза ДНК.

В ряду исследованных конъюгатов пурина и его аналогов найдены соединения с высокой противовирусной, антибактериальной, противоопухолевой активностью. Для наиболее активных соединений проведены расширенные исследования механизма действия. Выявленные закономерности связей «структура–активность» представляют значительный интерес для поиска и синтеза новых соединений, проявляющих биологическую активность.

На заседании 11 ноября 2024 г. диссертационный совет УрФУ 1.4.06.09 принял решение присудить Воздвиженской О.А. учёную степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет УрФУ 1.4.06.09 в количестве 19 человек, в том числе 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
УрФУ 1.4.06.09

Русинов Владимир Леонидович

Ученый секретарь
диссертационного совета
УрФУ 1.4.06.09

Поспелова Татьяна Александровна



11.11.2024 г.