

ОТЗЫВ

официального оппонента Утеповой Ирины Александровны
на диссертационную работу Воздвиженской Ольги Андреевны
«Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные
биомишени», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы

Диссертационное исследование Воздвиженской Ольги Андреевны направлено на разработку, развитие методов синтеза новых типов конъюгатов пурина и родственных производных, изучению их строения и физиологической активности. Пуриновые основания играют весомую роль в жизнедеятельности организмов, входят в состав основных биологических молекул и многих фармацевтически значимых молекул. Пурин и соединения на его основе сегодня уже применяются в терапии различных заболеваний. Все возрастающая распространенность вирусных инфекций, в том числе вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1), возрастающая лекарственная устойчивость известных возбудителей заболеваний и возникновение угрозы неизвестных вирусов делает актуальным поиск новых терапевтических агентов в рядах производных пурина и родственных соединений для использования в клинической практике. Кроме этого, стремительный ежегодный рост числа онкологических заболеваний в мире, высокая токсичность существующих химиотерапевтических препаратов по отношению к нормальным клеткам, и, как следствие, возникновение серьезных побочных эффектов, вторичных злокачественных новообразований, ухудшение качества жизни пациентов обуславливает все возрастающую потребность для поиска новых эффективных соединений с высокой токсичностью в отношении опухолевых клеток и приемлемой переносимостью в терапевтических дозах. До представленного исследования данные об использовании такого рода конъюгатов в качестве терапевтических агентов в отношении вируса простого герпеса являлись малоизвестными, что связано, вероятно, с отсутствием достаточно общих методов их синтеза. Исходя из вышеизложенного, тематика диссертационной работы Воздвиженской Ольги Андреевны является высоко актуальной, а результаты этой работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение в области органического синтеза и медицинской химии.

Структура и объем диссертации

Диссертация Воздвиженской О.А. написана на 167 страницах и построена традиционным образом: введение, литературный обзор по синтезу, биологической активности высших ω -аминокислот (Глава 1), обсуждение полученных диссертантом результатов (Глава 2), экспериментальная часть (Глава 3), заключение и список использованной литературы, включающий 164 наименований.

Литературный обзор к диссертационной работе Воздвиженской О.А., посвященный синтезу и биологической активности высших ω -аминокислот, написан на 68 страницах, содержит 121 ссылку на отечественные и зарубежные источники. Обзор состоит из 3 больших разделов:

1. Методы синтеза высших ω -аминокислот;
2. Биологическая активность высших ω -аминокислот;
3. Использование ω -аминокислот для структурной модификации биологически активных соединений и изучения связи «структура–активность».

Весомость списка использованной литературы свидетельствует о тщательности проведенного анализа ранее опубликованных данных по разрабатываемой тематике. На основе анализа ранее опубликованных данных и, учитывая имеющийся в коллективе лаборатории экспериментальный опыт, Воздвиженской О.А. был обоснован выбор предложенных в работе эффективных подходов для синтеза целевых соединений.

Вторая глава содержит результаты собственных систематических исследований, посвященных синтезу разнообразных по строению конъюгатов пурина и исследованию их противовирусной, антибактериальной и противоопухолевой активностей. В каждом разделе подробно обсуждены способы синтеза исходных соединений, целевых продуктов, проанализированы результаты синтетических исследований и биологических испытаний. В работе предпринята попытка установления механизма действия конъюгатов, проведены квантово-механические расчеты.

В главе 3 диссертации представлены экспериментальные методики синтеза исходных соединений и целевых продуктов, а также их физико-химические характеристики. Экспериментальная часть работы выполнена на профессиональном уровне с привлечением современного набора методов физико-химического анализа, в том числе и для исследования структуры энантимерно обогащенных соединений.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования сомнений не вызывает, так как для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N , масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), данных элементного анализа, ВЭЖХ, в том числе на хиральных неподвижных фазах. Анализ состава, чистоты и физико-химических свойств полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

Научная новизна и практическая значимость

Воздвиженской О.А. с применением оригинальных синтетических подходов получены новые конъюгаты пурина с фрагментом 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазина, содержащие в качестве линкера остатки высших ω -аминокислот; синтезирован широкий круг конъюгатов пурина – аналогов соединения-лидера, в которых фрагмент 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазина заменен на различные по строению амины (неаннелированные, бензаннелированные, в том числе содержащие атомы фтора), производные адамантана. Разработаны подходы к получению энантимерно чистых конъюгатов пурина и его аналогов и предложены методы их анализа. В работе изучена биологическая активность полученных соединений, проанализированы связи между их структурой и активностью. Получены аналоги активных соединений путем введения углеводных и псевдоуглеводных фрагментов в положение N(9) пурина для увеличения их растворимости и биодоступности. Показана возможность применения разработанных синтетических подходов к получению конъюгатов на основе 6,7-диметоксихиназолина и 7-дезапурина. Получены новые данные о механизме противогерпетического действия соединения-лидера, в том числе с использованием методов молекулярного моделирования.

Практическая значимость представленного исследования связана с выявлением среди конъюгатов соединений с высокой противовирусной, антибактериальной, противоопухолевой активностью и получением новых данных по механизму их биологического действия, что открывает возможности для создания на их основе новых эффективных лекарственных препаратов. Кроме этого, показано, что разработанные методы получения конъюгатов легко поддаются масштабированию, что имеет особое значение для углубленного изучения их биологической активности, в том числе в опытах на животных и для создания технологических процессов.

Личный вклад соискателя связан с тем, что она участвовала в определении задач исследования, проведении лабораторного эксперимента, анализе полученных спектральных данных, апробации и подготовке к публикации результатов работы.

Апробация работы и публикации. Результаты работы Воздвиженской О.А. опубликованы в пяти международных, авторитетных химических журналах и прошли апробацию на международных и Российских конференциях.

Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в семи статьях, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science; 13 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях (V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии, г. Владикавказ, 2018 г.; Международной научно-практической конференции MOSM, г. Екатеринбург, 2018 г., г. Екатеринбург, г. Пермь, 2023 г.; VI Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», г. Пермь, 2019 г.; 4-я Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2019», г. Екатеринбург, 2019 г.; Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», г. Красновидово, 2020 г.; Chemistry Conference for Young Scientists “ChemCYS 2020”, Бельгия 2020 г.; XXX Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», г. Екатеринбург, 2020 г.; Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» OrgChemBioTech2020, г. Екатеринбург, 2020 г.; VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium, г. Ставрополь, 2022 г.; XVII Всероссийской научно-практической конференции «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы», г. Москва, 2023 г.), получен 1 патент РФ.

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

1. Не указаны полные условия проведения биологических испытаний, в некоторых случаях отсутствуют типы клеток, виды препаратов сравнения, доверительные интервалы, что затрудняет анализ полученных результатов.
2. В экспериментальной части не указаны условия регистрации спектров ЯМР. Почему спектры соединений зарегистрированы преимущественно при 100 °С?
3. Была ли выявлена зависимость между физиологической активностью соединений и их пространственной конфигурацией?
4. Почему соединение **23** образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении (S*,S*)/(R*,S*) 8:2?
5. Была ли осуществлена оптимизация синтеза соединения **40**? Что являлось критерием выбора для синтетической модификации 6,7-диметоксихиназолина? Как он соотносится с пурином и деазапурином?

Необходимо отметить, что замечание и вопросы являются непринципиальными и не влияют на концепцию и научные значения результатов, полученных в диссертационном исследовании Воздвиженской О.А. Результаты диссертации представляют несомненный интерес и могут быть использованы в практических исследованиях и учебных курсах в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Уральском Федеральном университете им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва).

Заключение

Диссертационная работа Воздвиженской Ольги Андреевны «Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные биомишени» является высоко актуальным, законченным, научно-обоснованным исследованием, отличающимся

