

ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича
на диссертационную работу Агеевой Александры Андреевны
«ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ –
МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.04 – физическая химия

Изучение молекулярных механизмов взаимодействия лекарственных препаратов с биологическими мишенями является важной задачей, поскольку делает теоретически возможным осуществление направленного дизайна новых лекарств или, что не менее важно, улучшения существующих. Конкретные задачи представленной работы были поставлены на основе анализа ранее полученных результатов и включали углубленное изучение обладающего антиаритмическими свойствами алкалоида лаппаконитина и его производных и конъюгатов анальгетика напроксена с производными аминокислот в условиях фотоактивации. Учитывая высокую востребованность антиаритмических препаратов и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, поставленные задачи, безусловно, являются важными и актуальными.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 116 страницах. Она построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, трех глав, посвященных обсуждению результатов, выводов и списка цитируемой литературы (126 источников).

В очень полезном **литературном обзоре** рассмотрены возможности применения физических методов, прежде всего, ХПЯ, в том числе, в сочетании с флуоресцентной спектроскопией, для установления элементарных механизмов с помощью модельных фотоиндуцируемых

процессов на примерах статинов, нифедипина, лаппаконитина и напроксена. Именно на основании литературного обзора сделан выбор проблем, на решение которых направлена представленная диссертация.

В экспериментальной части описываются методы исследований и приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. **Высокая достоверность** полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов.

Далее приведены описание и анализ **основных результатов**, полученных автором. В третьей главе обсуждаются данные по исследованию фотоиндуцированного разложения лаппаконитина и ряда его производных, выявлено решающее влияние заместителей в антраниловом фрагменте и у алкалоидного атома азота реакционную способность.

Четвертая и пятая главы посвящены изучению фотоиндуцированных взаимодействий диастереомерных пар, содержащих остатки (*R*)- или (*S*)-напроксена и одного из производных аминокислот, метилового эфира (*S*)-триптофана или имитирующего дипептид фрагмента, несущего модифицированный остаток (*S*)-пролина. Это наиболее объемная часть работы, в результате которой впервые выявлены различия в распределении спиновой и электронной плотности в парамагнитных интермедиах, что может быть одной из возможных причин различной биологической активности различных энантиомеров лекарственных препаратов, а также обнаружено обращение конфигурации хирального центра напроксена в составе диастереомерных конъюгатов.

Научная новизна и практическая значимость работы связаны с впервые изученными механизмами фотоиндуцированных превращений лекарственных препаратов и их производных, которые могут моделировать протекающие в живых организмах процессы.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах, индексируемых в базах данных SCOPUS и Web of Science, и

рекомендованных ВАК РФ, и тезисы 12 докладов на конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке научным сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** четко сформулированы, они являются обоснованными и полностью отражают полученные результаты.

Публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация и автореферат хорошо написаны и легко читаются. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания

Хотя работа лишена принципиальных недостатков; тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания и комментарии:

1. В работе никак не обоснован выбор в качестве объектов исследования именно этих производных лаппаконитина. Насколько принципиально наличие ацетиленовых мостиков в этих соединениях? Было бы очень интересно сравнить данные о биологической активности этих производных, если они есть, с предположениями, сделанными в настоящей работе на основе изучения стабильности в условиях облучения.
2. При образовании радикала из энантиомерно чистого напроксена появляется плоский атом углерода, обратное присоединение к которому атома водорода может приводить к образованию хирального центра в (*S*)- или (*R*)-конфигурации. При использовании индивидуального напроксена, содержащего один хиральный центр, вероятность образования обоих энантиомеров должна быть одинакова и долю подвергшегося рацемизации напроксена было бы легко вычислить, умножив содержание второго энантиомера на два.

В случае диастереомеров, второй хиральный центр может способствовать предпочтительному образованию одного из энантиомеров, в том числе, и исходного. Исходя из имеющихся данных, возможно ли оценить конверсию напроксена и, соответственно, величину и направление асимметрической индукции под воздействием (*S*)-триптофана?

3. В работе допущен ряд опечаток и присутствуют неудачные выражения, в том числе, и во введении. Так, стереохимические дескрипторы по тексту не выделены курсивом, как это положено по правилам IUPAC, хотя в автореферате эта ошибка исправлена. Есть не удачные фразы: «результаты рентгеноструктурного анализа в твердости» (введение, стр. 8), «вторая по величине мишень» (стр. 17). Алкалоиды нельзя называть «нейромедиаторами» (введение, стр. 8), нейромедиаторы - это вполне конкретная группа соединений эндогенного происхождения.
4. В конце четвертой главы приведено утверждение, что «этот результат может быть полезен для интерпретации спонтанных изменений оптических конфигураций аминокислот в составе белков, которые находят у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона» (стр. 88). Не очень понятно, как это связано с результатом работы, ведь обращение конфигурации наблюдалось не в аминокислотном фрагменте.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический характер или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

В целом, диссертация Агеевой Александры Андреевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в изучение механизмов взаимодействия биологически активных соединений с биомолекулами. Работа полностью соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.04 – «Физическая химия» в

области исследований: п. 9. Элементарные реакции с участием активных частиц; п. 10. Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции.

На основании проведенного анализа, можно констатировать, что представленная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор, Агеева Александра Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия),
профессор РАН,
главный научный сотрудник лаборатории
физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН),
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

24.02.2020



Волчо Константин Петрович

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт
органической химии СО РАН**

Контактный телефон НИОХ СО РАН: (383)330-88-50; E-mail:
benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН,

кандидат химических наук

24.02.2020



Official stamp: **НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФИЗИКИ РАСТВОРОВ СО РАН**
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФИЗИКИ РАСТВОРОВ СО РАН»
ОГРН 102-3830000000

Бредихин Роман Андреевич