

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук**

СТЕНОГРАММА

Заседание Диссертационного совета 24.1.037.01
22 декабря 2021 года

Защита диссертации
на соискание учёной степени кандидата химических наук

Белозеровой Ольги Александровны

По теме: **«Синтез и биологическая активность природного
лигнана севанола и его аналогов»**

Специальность 1.4.9 - «Биоорганическая химия»

Москва - 2021

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.037.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 22 декабря 2021 года

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., академик РАН Иванов Вадим Тихонович

Учёный секретарь
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников Владимир Александрович

Из 30 членов совета присутствует 23 человека, из них докторов по профилю диссертации – 7.

1. Академик РАН, д.х.н.	Иванов Вадим Тихонович	(1.4.9)
2. Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(1.4.9)
3. Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(1.5.6)
4. Д.б.н.	Ажикина Татьяна Леодоровна	(1.5.3)
5. Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(1.5.6)
6. Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(1.5.3)
7. Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(1.5.6)
8. Академик РАН, д.х.н.	Габибов Александр Габибович	(1.5.6)
9. Академик РАН, д.б.н.	Деев Сергей Михайлович	(1.5.3)
10. Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(1.5.3)
11. Академик РАН, д.х.н.	Донцова Ольга Анатольевна	(1.5.3)
12. Член-корр. РАН, д.б.н.	Завриев Сергей Кириакович	(1.5.6)
13. Д.б.н.	Зарайский Андрей Георгиевич	(1.5.3)
14. Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(1.5.6)
15. Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(1.5.3)
16. Академик РАН, д.х.н.	Мирошников Анатолий Иванович	(1.5.6)
17. Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(1.4.9)
18. Д.х.н.	Румш Лев Давыдович	(1.5.6)
19. Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(1.5.3)
20. Д.х.н.	Смирнов Иван Витальевич	(1.4.9)
21. Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(1.4.9)
22. Член-корр. РАН, д.х.н.	Цетлин Виктор Ионович	(1.4.9)
23. Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(1.4.9)

Иванов В.Т., председатель: У нас есть все основания приступить к работе, у нас кворум. И пора уже обсудить повестку дня и принять решение по ней и действовать. Повестка дня предлагается вам абсолютно традиционная: здесь есть защиты, две защиты кандидатских диссертаций, плюс принятие к защите двух работ и утверждение комиссии еще по одной работе, поступившей к нам с желанием защититься на ученом совете. Я считаю, что нет оснований менять повестку дня, она абсолютно приемлемая, привычная. Действуем. Нет возражений? Не вижу возражений. Итак, первая работа. Белозерова Ольга Александровна. Владимир Александрович доложит нам материалы личного дела.

Олейников В.А., учёный секретарь: *(Зачитывает материалы из аттестационного дела Белозеровой Ольги Александровны)*

Иванов В.Т., председатель: Я надеюсь, вопросов нет или предложений по поводу какой-то коррекции. Обычно всё здесь стабильно. Не вижу. Тогда слово диссертанту. Ольга Александровна, 20 минут на доклад.

Белозерова О.А., соискатель: *(излагает основные положения диссертационной работы)*

Иванов В.Т., председатель: Спасибо за доклад. Наверняка возникли вопросы какие-то. Николай Владимирович, прошу. Желательно в микрофон.

Бовин Н.В.: Ольга Александровна, два вопроса по очереди, если мне позволят.

Иванов В.Т., председатель: По очереди, да.

Бовин Н.В.: Первый вопрос относительно синтеза. Рассматривалась ли такая схема синтеза, когда сначала делается димеризация, а уже потом фрагменты лимонной кислоты присоединяются к такому димеру? Если нет, то почему?

Белозерова О.А., соискатель: Да, на самом деле мы рассматривали такую схему синтеза. Сначала мы уже разработали эту методику, опубликовали, но последующие наши исследования по дальнейшей оптимизации предполагали получение изначально, я, наверное, пролистаю, чтобы было удобнее. Мы предполагали изначально получение эпифиловой кислоты по данному методу, описанному для синтеза эпифиловой кислоты, но в данном случае мы пробовали использовать метоксисметильные группы. И затем мы предполагали уже провести реакцию конденсации с изолимонным спиртом. Но мы больших экспериментов по этому поводу не проводили, и я не могу сказать достоверно, что это будет работать или нет, мы еще не попробовали. То есть будет ли это эффективнее, чем уже разработанная методика синтеза.

Бовин Н.В.: Спасибо. И второй вопрос. Наличие шести карбоксильных групп в составе этой молекулы и не просто в составе молекулы, а сгруппированных фактически в кластер, предполагает возможность взаимодействия с катионами металлов. Насколько проработана эта часть свойств севанола? И изучали ли Вы сами или кто-то другой возможность в принципе связывания ионов двух-, трехвалентных металлов и возможное участие механизма действия этой молекулы?

Белозерова О.А., соискатель: Спасибо за вопрос, это очень хороший вопрос. При проведении димеризации у нас все-таки карбоксильные группы были защищенными, поэтому маловероятно, что связывался он именно с карбоксильными группами. Что касается гидроксильных частей, формирование комплекса, безусловно, вероятно, но я не думаю, что он сильно влиял на механизм димеризации, потому что я его вижу немного по-другому. Что в данном случае хлорид железа инициирует радикальную реакцию ввиду его восстановления.

Бовин Н.В.: Нет, я о другом спрашиваю. Я спрашивал, уже у конечной молекулы севанола, как

она относится к ионам металлов, образует ли комплексы. Как это комплексообразование могло бы влиять или известно, что влияет, на механизм действия севанола.

Белозерова О.А., соискатель: Мы пробовали делать солевую форму, во время доклинических испытаний мы пробовали делать солевую форму с натрием в результате титрования. И она образовывалась, ну, чтобы, ну, так же делают лекарственные препараты. То есть это была натриевая соль, она образовывалась, а с другими металлами мы не пробовали комплексы образовывать.

Бовин Н.В.: И те, кто занимается биологической активностью севанола, они тоже?

Белозерова О.А., соискатель: Нет, таких запросов не поступало.

Бовин Н.В.: В эту сторону не смотрели.

Белозерова О.А., соискатель: Нет, не поступало запросов по формированию комплексов.

Бовин Н.В.: Спасибо.

Белозерова О.А., соискатель: Спасибо Вам за вопрос.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо. Есть ли еще вопросы? У меня вопрос такой. Вы показали, что был проведен *in silico* докинг севанола с ASIC1a-каналом, правильно? Вот он, на слайде. А есть возможность экспериментально посмотреть взаимодействие мишени с севанолом? ЯМР исследования какие-то возможны и известны ли?

Белозерова О.А., соискатель: Да, конечно, и было бы более логично и, мне кажется, правильнее посмотреть это рентгеноструктурным анализом или с использованием электронной микроскопии, тогда бы мы могли более точно увидеть, что происходит в ионном канале при использовании севанола. Но мы этого не сделали пока еще.

Иванов В.Т., председатель: А может быть, в литературе что-нибудь есть?

Белозерова О.А., соискатель: В литературе нет, мы не встречали таких данных.

Иванов В.Т., председатель: В литературе ничего нет, да? То есть это еще всё впереди. Спасибо. Есть ли еще вопросы? Да, прошу.

Долгих Д.А.: Скажите, пожалуйста, препаратов такого рода, в принципе, довольно много. Вы сравнивали в своем исследовании с диклофенаком. Вот не могли бы Вы немного более подробно сказать, и с другими если препаратами сравнивать, и особенно ежели Вы упираете на то, что его активность примерно такая, может быть, чуть выше, может быть, чуть ниже, но побочные эффекты, Вы надеетесь, что они будут меньше. Вот по этому поводу что-нибудь скажите, пожалуйста. И, в соответствии с этим, может быть, какие-то перспективы доклиники, клиники вы видите? Спасибо.

Белозерова О.А., соискатель: Спасибо за вопрос. Начну сначала. Да, мы сравнивали именно внутри нашей группы лабораторной только с диклофенаком, но я читала на самом деле по данным по ингибированию ASIC-каналов для ибупрофена и аспирина, и ингибирование ASIC-

канала было значительно меньше, чем у севанола. Таким образом, я могу сделать предположение, что, возможно, севанол активнее, чем известные НПВС, которые широко распространены сейчас в аптеках. Что касается побочных эффектов, то мы их, естественно, не измеряли пока еще, это всё впереди. Но при проведении доклинических испытаний мы не наблюдали высокой токсичности, то есть севанол обладал четвертым классом токсичности, мыши чувствовали себя в порядке. И поэтому мы делаем основание, что пока ярких побочных эффектов не наблюдается. Наблюдались некоторые аллергические реакции, но при введении уже дозы где-то в районе двух грамм, это уже, конечно, вряд ли кто будет такое использовать. Ну, и клинические испытания более подробно покажут, проявляются побочные эффекты или нет, это всё в процессе исследования должно быть выявлено. Спасибо.

Иванов В.Т., председатель: Еще вопросы? Николай Владимирович, прошу, что-то еще осталось.

Бовин Н.В.: Вы не пробовали испытывать биологические свойства рацемата севанола? То есть не отдельно двух стереоизомеров, а рацематы. Я к тому, как Вы, наверное, поняли, клоню, что если использовать в качестве лекарства синтетический препарат, можно ли использовать рацемат.

Белозерова О.А., соискатель: Очень хороший вопрос.

Бовин Н.В.: То есть не будет никаких побочных действий?

Белозерова О.А., соискатель: Спасибо большое за него. На самом деле для доклинических испытаний мы использовали именно диастереомерную смесь, и было показано, что диастереомерная смесь и севанол они значимо друг от друга не отличались. И, естественно, мы выбрали смесь 1:3, и даже там было поставлено от 2:3 до 1:3, то есть есть возможность для дальнейшего препарата использовать именно эту диастереомерную смесь без уменьшения обезболивающего, противовоспалительного его эффекта.

Иванов В.Т., председатель: Не вижу больше вопросов. Спасибо, можете немножко отдохнуть. Дальше по процедуре защиты я имею право предоставить слово научному руководителю, если он хочет охарактеризовать диссертанта. Есть желание?

Кублицкий В.С., научный руководитель: Да, конечно.

Иванов В.Т., председатель: А, Вы в удаленном варианте? Давайте.

Кублицкий В.С., научный руководитель: Да, я в удаленном варианте. Спасибо. Хочу поблагодарить всех участников данного заседания за внимание, за участие. Хочу немного отступить от характеристики диссертанта, хочу немного об истории рассказать работы. Данная работа начиналась как совместный проект по поиску эффективных и в то же время безопасных анальгетических препаратов, и данная работа проводилась в двух лабораториях – нейрорецепторов и нейрорегуляторов и также биофармацевтики под руководством Дейгина

Владислава Исааковича. И основная часть работы была выполнена как раз на базе лаборатории биофармацевтики. И это большая заслуга также Дейгина Владислава Исааковича, потому что он нам помогал в выполнении этих исследований и помогал с базой реактивной, с интеллектуальной базой и также с приборным парком.

Ну, а теперь что могу сказать про Белозерову Ольгу Александровну? Начало работы было достаточно, сложно было сказать, насколько сложная это будет работа. Но в процессе работы мы открыли для себя, что синтез этого вещества представлял собой достаточно сложный процесс. Перед ней появлялись всё новые и новые задачи, с которыми она эффективно справлялась. Она показывала высокую трудоспособность. Также стоит отметить ее высокие интеллектуальные качества, творческие способности, которые потребовались для решения сложных синтетических задач во время этого исследования. Также стоит отметить выдающуюся трудоспособность Ольги Александровны, потому что она в рамках работы лаборатории выполняла не только задачи по своей диссертации, а также участвовала в других научных проектах. Она отлично сходится с коллегами, участвует в решении совместных задач и помогает в любых научных вопросах, которые требуются от нее. Я считаю, что данная работа полностью соответствует критериям, которые представляются к таким работам высшей аттестационной комиссией, и вполне заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

Иванов В.Т., председатель: Ну, это уже пусть скажут рецензенты и оппоненты, а самое главное, голосование наше. Спасибо за информацию. Мы двигаемся дальше по процедуре. Дальше серия отзывов. Для начала заключение организации, где выполнялась работа.

Олейников В.А., учёный секретарь: *(излагает заключение организации, где выполнялась диссертация).* Так, во-первых, заключение организации. Выполнялась в нашем институте, в Институте биоорганической химии. И тут, естественно, начинается заключение с того, что даются некие биографические данные, о которых мы уже слышали. Я еще раз повторяю, что в 2011 году она закончила Менделеевский институт и затем работала у нас в институте. Работа выполнена под научным руководством Кублицкого Вадима Сергеевича, старшего научного сотрудника. Тема диссертации утверждена на нашем ученом совете 3 апреля 2019 года, обсуждалась на семинаре эта работа, и по итогам обсуждения сделано заключение, что работа, изложенная в ее диссертации, тема диссертации весьма актуальна. Основные результаты работы получены лично автором. В работе были использованы, кроме личных данных, которые получены лично автором, были использованы экспериментальные данные, полученные совместно с лабораторией ЯМР нашего института. Далее, что важно, Белозерова разработала метод полного синтеза севанола, что позволило подтвердить структуру, ранее определенную для севанола, выделенного из природного образца. Разработала не опубликованный ранее

метод получения ключевого интермедиата севанола. В общем, здесь перечисляется то, что мы сегодня слышали, те достижения, которые были. Подчеркивается, что диссертация Белозеровой обладает новизной, практической значимостью, выполнена на высоком экспериментальном уровне, выводы полностью отражают результаты работы. Ну, и в соответствии с правилами, в заключении подчеркивается, что тема диссертации и содержание соответствуют специальности «биоорганическая химия» отрасли наук «химические науки». И подчеркивается, что данная работа соответствует и рекомендуется к защите на соискание ученой степени. Заключение принято на открытом заседании отдела биомолекулярной химии. Присутствовало на заседании 17 человек, единогласно все за, подписано замдиректора... Да, составлено Царьковой Александрой Сергеевной, старшим научным сотрудником Лаборатории химии метаболических путей. Подписано замдиректора Ямпольским Ильей Викторовичем. Утверждено директором нашего института, академиком Александром Габировичем Габировым.

Иванов В.Т., председатель: Замечаний нет, поэтому можем...

Олейников В.А., учёный секретарь: А это на самом деле просто заключение пока. Да.

Теперь отзыв ведущей организации. *(Зачитывает отзыв ведущей организации, отзыв положительный)*. Ведущая организация это Первый московский государственный медицинский университет имени Сеченова Минздрава России, и отзыв полностью положительный. Естественно, начинается с того, что подчеркивается актуальность работы. Пишется, что в настоящее время одной из важных задач, стоящих перед исследователями в области разработки новых фармацевтических препаратов, является поиск и создание новых активных соединений, обладающих высоким терапевтическим эффектом, при этом низкой токсичностью для живого организма. И поиск таких является задачей, которая представляется необходимой и актуальной проблемой на данный момент.

Решаемый автором работы комплекс синтетических, электрофизических и прикладных задач без сомнения является приоритетным для развития биоорганической химии природных соединений и их последующего внедрения в фармацевтическую отрасль. Далее важно здесь, что благодаря проделанной Белозеровой работе по разработке и оптимизации синтеза природного лигнана севанола были проведены доклинические испытания перспективного лекарственного препарата севанол, обладающего противовоспалительным и обезболивающими свойствами.

Цель работы состояла в разработке оптимального метода синтеза, целью работы, кроме того, являлось исследование структурно-функциональной связи между проявляемой активностью молекулы севанола и его аналогов и эффективностью ингибирования каналов зависимых.

Далее, изложена структура работы классическая, 152 страницы. Введение, обзор литературы, обсуждение результатов. Введение – определена актуальность исследования, научная новизна.

Литературный обзор проведен детально, и анализ отечественных и зарубежных работ. Основная глава работы посвящена изложению и обсуждению собственных результатов. Первый раздел, где разработка методов синтеза, всего три раздела в этой работе. Экспериментальная часть содержит все требуемые данные, что позволяет при необходимости воспроизвести результаты автора. Далее опять научная и практическая значимость. Шесть пунктов перечисляется подробно научная значимость этой работы.

И вот, наконец, мы добрались до недостатков. Вместе с тем, диссертационная работа не лишена некоторых недостатков, которые связаны не с качеством проделанных исследований, а скорее относятся к недочетам, обусловленным комплексным охватом работы, не носят принципиального характера, и эти недостатки могут быть отнесены к пожеланиям для дальнейшего их развития.

1. Глава 2, посвященная литературному обзору, а именно раздел 2.6, на мой взгляд, слишком много уделено внимания описанию структуры протон-чувствительного ионного канала и его функционированию. Данный раздел можно было бы существенно сократить и уделить основную часть внимания рассмотрению структур, являющихся регуляторами изучаемых ASIC-каналов.

2. В тексте работы встречаются опечатки в названиях и номенклатуре изучаемых соединений, которые не влияют на понимание описания процесса синтеза, а скорее связаны с невнимательностью автора при создании текста диссертационной работы.

3. Недостаточно подробно описан подбор защитных групп для метода синтеза ключевого интермедиата три-трет-бутилового эфира изолимонной кислоты. Проблема в том, что введение других защитных групп и к каким результатам это приводило. Или же изначально выбранные трет-бутиловые группы в качестве защит не предусматривали альтернативного варианта.

4. В разделе 3.2 на схеме 39 отражены структуры, которые были исследованы в диссертационной работе, однако там оказывается структура s358, описания как синтеза, так и биологических свойств которой в самой работе не приведено. На аналогичной схеме 29 во введении к главе 3 данная структура не обнаруживается. Что это за структура? Является ли она также неким не исследованным продуктом реакции димеризации ключевого мономера? Проявляла ли она ингибирующую активность?

5. В разделе 3.2.3, посвященному синтезу производных аналогов севанола, s414 и EA на схеме 43 не обозначена стереохимия получаемых соединений, однако в автореферате данная ошибка уже исправлена, поэтому данный недочет является невнимательностью автора при формировании схемы в диссертационной работе.

6. В целом цифровые обозначения изучаемых аналогов путают читателя и не позволяют с первого взгляда понять, о какой структуре в данный момент идет речь. Возможно, стоило бы

отразить структурные изменения в самом названии разделов, посвященных синтезу той или иной структуры аналога севанола.

7. В разделе 3.3.3, посвященном описанию анальгетического эффекта севанола и тестах *in vivo*, не хватает сравнения проявляемой обезболивающей активности с уже существующими на фармацевтическом рынке обезболивающими препаратами. Отражение сравнительной характеристики позволило бы более детально понять конкурентную способность севанола по сравнению с существующими соединениями. Есть ли данные и проводились ли исследования, указывающие на то, является ли севанол лучше или на таком же уровне по сравнению с аналогичными препаратами?

Ну, и далее. Высказанные замечания никоим образом не умаляют. Список организаций, где может быть использованы результаты данной работы. Изложение диссертации – три научные работы, три статьи в высокорейтинговых зарубежных журналах. Автореферат и публикации достаточно полно отражают основное содержание работ. И далее общая характеристика. Таким образом, диссертация соответствует всем положениям ВАКа о диссертациях, а сама претендент заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия». Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании научного семинара Института трансляционной медицины и биотехнологий Первого МГМУ имени Сеченова и подписано Трухан Владимир Михайлович, заместитель директора Института трансляционной медицины и биотехнологий. Отзыв утвержден проректором по научно-исследовательской работе Московского государственного медицинского университета имени Сеченова Л.В. Бутнару.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо. Были замечания, и у Вас есть возможность на них ответить. Прошу.

Белозерова О.А., соискатель: 1. Что касается опечаток и неточностей, которыми, некорректностью написания публикаций, некорректностью написания некоторых названий соединений, а также некорректностью некоторых схем, то это в результате моей невнимательности. И в дальнейшем я постараюсь это учесть и более внимательно относиться к написанию научных трудов и публикаций.

2. Что касается вопроса про трет-бутильные защитные группы, которые были выбраны, использовали ли мы другие еще группы для того, чтобы попробовать. Трет-бутильные группы, как я уже рассказывала, в самой презентации были выбраны по принципу ортогональности, и многие защитные группы были исключены для безопасности сохранения основной структуры севанола. Также в качестве защитных групп мы на самом деле попробовали еще аллильные группы, но было много проблем с ними, было неудачное удаление, осмоление реакционной смеси, низкие выходы, и мы отказались от этой идеи. И так как с трет-бутильными группами

хорошо всё получалось, то мы с ними и работали дальше.

3. Что касается соединения s358, то это был побочный продукт димеризации кофейной кислоты при проведении при комнатной температуре. Он не имел отношения к аналогам севанола, однако, да, он проявил ингибирующую способность по отношению к ASIC-каналам. В данный момент он находится на исследованиях у наших коллег в Лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов.

4. По вопросу сложности цифровых обозначений, то, возможно, действительно, они затрудняют понимание, однако цифровые обозначения соответствуют молярным массам, и мне они казались уже очевидными и родными, поэтому я их использовала. Но при докладе на презентации я попыталась это искоренить и донести более подробно для уважаемых членов диссертационного совета.

5. Также был вопрос про сравнение обезболивающего эффекта с известными препаратами ранее, про это я тоже уже рассказала в своей презентации, что да, мы сравнивали с диклофенаком, и существенного отличия противовоспалительного и анальгетического эффекта мы не замечали. У меня всё.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо. Двигаемся дальше. Поскольку нет отзывов, поступивших на автореферат, я сразу предоставляю слово официальным оппонентам. Николай Юрьевич Кузнецов, доктор химических наук, ИНЭОС.

Кузнецов Н.Ю., оппонент: *(Излагает отзыв. Отзыв положительный)* Уважаемые председатели, члены диссертационного совета, коллеги, прежде всего, я хочу сказать, что диссертация Ольги Александровны Белозеровой относится к области полного синтеза, то есть это такие фундаментальные исследования, которые достаточно редки сейчас. В первую очередь это связано с тем, что в данной области достаточно сложно для выполнения. И, кстати, руководитель сказал, что она ему показалась простой, а оказалась потом совсем не простой. И второе то, что такие работы на самом деле достаточно редко получают грантовое финансирование. К счастью для диссертантки, здесь всё в порядке.

Надо сказать, что на сегодняшний день природные соединения среди низкомолекулярных природных соединений являются основой для создания наиболее селективных и эффективных лекарственных веществ. В первую очередь это касается антибиотиков, противоопухолевых препаратов, анальгетических средств. Почему я говорю «на сегодняшний день»? Потому что до недавнего времени так называемый high throughput screening, то есть высокопроизводительный скрининг, рассматривался как основным методом создания этих самых лекарственных препаратов. Согласно самой статистике фармацевтических компаний выход до практического применения со стадии клинических испытаний у природных соединений достигает порядка 30%, в то время как у скрининговых соединений это в районе 2-3%. То есть по деньгам разница

огромная, и, казалось бы, зачем это нужно, давайте будем синтезировать природные молекулы или их аналоги. Но, к сожалению, даже крупные компании, в общем-то, все эти проекты около 10 лет назад свернули. И это не просто так. То есть в первую очередь это связано с тем, что синтез природных соединений очень сложный, и, как правило, с трудно предсказуемыми последствиями по синтезу, чтобы это можно было масштабировать. И второй момент то, что подстройка таких систем тоже достаточно сложная. То есть природа уже настолько хорошо настроила эти молекулы, что для, например, модификации каких-то фармацевтических показателей, требуемых для применения на человеке, эта задача практически иногда бывает неразрешима.

Хочу сказать, что на самом деле именно благодаря академическим группам и малым каким-то фирмам эта тема с природными молекулами продолжает развиваться. Действительно, очень важно, я считаю, также эту работу крайне важной и нужной, особенно для нас, и считаю, что необходимо поддерживать такие работы, по крайней мере, в России. Потому что это один из самых эффективных способов получения новых лекарственных веществ.

Теперь перехожу непосредственно к диссертации. Сами лигнаны это довольно обширное семейство природных молекул, там более 1 000 членов, которые обладают самыми различными биологическими свойствами. Наиболее известные представители это подофиллотоксин, который неимоверной обладает токсичностью, противовирусными свойствами, синтезировано сотни его аналогов в мире. Но уже его изучают 60 лет практически. Но, несмотря на такое длительное время, до сих пор еще не создан препарат, который бы вошел в клинику. И, тем не менее, такого рода соединения являются очень перспективными. И количество публикаций и патентов, связанных с лигнанами, растет в геометрической прогрессии. Очевидно, что чем-то это должно закончиться. Мы, скорее всего, получим какие-то интересные лекарственные препараты.

В патофизиологии многих состояний, помимо самих нарушений, непосредственно функциональных, играют роль воспалительные эффекты, ассоциированные с этими состояниями. И, конечно, противовоспалительные препараты, скажем так, широкого спектра действия или какие-то с низким индексом побочных эффектов имеют огромное значение. И, поскольку рН-чувствительные ASIC-каналы, можно сказать, относительно все-таки новая мишень для такого рода препаратов, я считаю, что диссертация Ольги Александровны имеет хорошую актуальность, потому что это новое достаточно направление. И я не вижу здесь никаких сомнений в актуальности.

Скажу несколько формальных вещей. Во-первых, автореферат полностью отражает содержание диссертации. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к научным квалификационным работам. И, естественно, соответствует паспорту получаемой

специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия». Основное содержание изложено в трех публикациях, одна из них в журнале первого квартиля, так что здесь тоже всё в порядке. В соответствии со сформулированной целью диссертационной работы Ольга Александровна разрабатывала новый метод полного синтеза природного лигнана севанол. Здесь коллега задавал вопрос относительно эпифиловой кислоты. Дело в том, что, естественно, то, что они делали, это рацемическое соединение, а севанол, естественно, это энантиомерно чистые соединения. И, конечно, по всем требованиям FDA и, наверное, европейских регуляторов вы можете использовать только энантиомерно чистые продукты, если там есть хиральный центр. И если коллеги, у них всё получится, то нам нужны именно энантиомерно чистые вещества.

В ходе работы было синтезировано 9 конечных продуктов, и, естественно, это стало возможным благодаря разработке достаточно эффективной стратегии формирования этого дигидронафталинового каркаса. Я остановлюсь только на наиболее важных достижениях. Сразу скажу, что сама синтетическая часть, всё, что связано с выбором моделей, использование защитных групп, других каких-то вещей, это всё выполнено на самом высоком профессиональном уровне. И здесь у меня вопросов нет.

Основное достижение - это то, что они сократили известный синтез из изоцитрата трет-бутилового эфира на 5 стадий. Метод Кало они использовали как базу и сделали свой новый метод. И причем, не знаю, хорошо это или плохо, но эффективность метода, в общем-то, не поменялась. То есть конечный выход 53-60% примерно такой же и сохранился. Далее они исследовали конденсацию этого изоцитрата с кофейной кислотой. Это вроде бы простая реакция образования сложного эфира, собственно, в чем проблема? Существует масса методов, но в природных соединениях всё немного иначе, чем мы обычно видим в статьях простых. Потому что строение молекул, и пространственное и функциональное, таково, что всё это влияет на реакционную способность этих центров реакционных. И предсказать, какая она будет, совершенно невозможно на основании тех знаний, которые мы имеем. И здесь требуется большая скрининговая работа, подбор условий реакции. Но она с этим справилась.

И, в третьих, конечно, это димеризация этих производных кофейной кислоты, уже эфиров с использованием хлорида железа. Тут тоже им удалось добиться достаточно хорошего выхода, 41%. Они также перепробовали множество условий, и я считаю, это действительно достижение. Причем, это не просто какая-то была реакция случайная, они смогли расширить эту методологию и на все остальные свои производные. То есть эта система работает. Они получили причем смесь для стереомеров 3:1 в одном случае и смогли это дело разделить, спектр, вы видели, чистый, без всяких примесей. Естественно, смогли наработать даже и граммовое количество фармацевтической, можно сказать, субстанции.

Было синтезировано, как я уже говорил, 9 соединений. В чем была цель? То есть они изучали

важность тех структурных фрагментов, которые были в молекуле. Карбоксильные группы, фенольные гидроксильные группы, самой этой димерной структуры. Что именно является важным для проявления биологической активности? Полученные соединения изучались на этих ASIC-каналах методом электрофизиологии на ооцитах лягушки. Хочу сказать, что в вашем институте, по-моему, это единственная лаборатория, которая занимается электрофизиологией. Потому что аналогичные работы для вируса гриппа, также проверяется электрофизиология, ингибирующая активность на М-каналы вируса гриппа, они нигде не проводятся здесь в России. Так что я вам как-то рекомендую это дело немного развить. Потому что это будет хорошая общая помощь для этих исследований вирусных.

Что они выяснили? Что сам севанол, его изомер изосеванол диастереомер обладают примерно, отличаются по активности, но достаточно близко. А вот их диастереомерная смесь она практически незначительно отличается от чистого севанола. Это хорошо. Что касается, например, соединения, где карбоксильные группы полностью закрыты, перметилированный аналог, он абсолютно не имеет активности. Естественно, это говорит о том, что для данного соединения карбоксильные группы играют критически важное значение для проявления активности.

Также они пытались исследовать возможный механизм действия севанола, то есть проводились эксперименты по конкурентному ингибированию фенил-аргининовым тетрапептидом и севанолом. И, в общем-то, можно сказать точно, что центральный вестибуль этого ASIC-канала является местом связывания обоих соединений. Они могут перекрываться каким-то образом, не обязательно в одном и том же месте. Но это происходит, скорее всего, именно там. И также методом докинга было показано, что действительно карбоксильные группы оказывают важное влияние на связывание с этим активным центром.

Также были проведены исследования биологической активности *in vivo* на мышах, и, в общем-то, важным результатом стало то, что наибольшая активность у севанола оказалась при пероральном применении, а это, как вы понимаете, очень важно для дальнейшего использования в практике, очень удобный для исследователя результат. Я хочу обобщить немного, что, безусловно, данная работа имеет весомое очень практическое значение, и представленные в работе положения и выводы обоснованы.

И у меня возникло несколько дискуссионных вопросов по данной диссертации. Я позволю их себе зачитать.

1. В ходе оптимизации и разработки синтеза три-трет-бутилизоксидтрата 3, при аллилировании и алкилировании трет-бутил-бром-ацетатом там возникает новый хиральный центр. В диссертации, к сожалению, ничего не сказано по тому уровню диастереоселективности, который возникает в методе Кало, там более 90% соотношение диастереомеров. Если

переводить на DE, то это, конечно, не очень хорошо, там порядка 80% с чем-то. Очень интересно было бы узнать у диссертанта, что у них получилось, и сравнить.

2. В случае синтеза аналога севанола s590 также не указано было соотношение диастереомеров. Я допускаю, что там оно, скорее всего, такое же при димеризации, как у севанола, 3:1, но стоило это все-таки указать.

3. Очень любопытным мне показался результат, когда они использовали селилирующие группы для защиты фенольных колец. Там у них не удалось их деблокировать с помощью TBAF в безводном THF. Для меня немного это не понятно, то есть авторы как-то не углубляются в этот вопрос, потому что это, в общем-то, самый ходовой деблокирующий агент. Тем более там нет никакой воды, которая может привести к побочным реакциям, в частности, к гидролизу их этого эфира промежуточного. Поэтому было бы интересно выслушать соображения на эту тему.

4. Феррум-катализируемые реакции димеризации изоцитрата является одной из ключевых стадий. И согласно литературным данным, которые автор приводит в литературном обзоре, вероятный механизм это радикальная димеризация. Но там приведено это в плане биосинтеза, и там нет никаких солей железа, которые образуют комплексы с фенольными, с катехиновыми кольцами, там очень прочные комплексы. И, конечно, хотелось бы также понять, как это влияет на эти комплексы, на механизмы и вообще как эта реакция протекает, она протекает в растворе, потому что, я так понимаю, там осадок образуется, или это водородный какой-то процесс. В общем, хотелось бы здесь небольшое пояснение.

5. Еще у меня такой вопрос возник. Содержание севанола в траве, в чабреце, сухое, из предыдущих работ коллег, там порядка 1,5%, то есть достаточно большое содержание. И мне интересно, насколько проще синтезировать севанол или все-таки его выделять из возобновляемого природного сырья экстракцией и разделением. Тем более, это не деревья какие-то тисовые, которые созревают 20 лет, а это трава.

6. Также хотелось бы знать, являются ли ASIC-каналы единственной мишенью севанола и родственных соединений в организме. Ведь лигнаны все-таки достаточно биологически активные соединения и имеют, как правило, широкий спектр активности. И хотя диссертант сказала, что они сами по себе не токсичны, но, может быть, они какую-то другую токсичность к патологическим объектам проявляют. Это тоже было бы интересно знать.

7. Из результатов докинга севанола в центральном вестибюле мы видим на картинке, что там задействованы две карбоксильные группы. Автор проверяла, проводился докинг с производным яблочной кислоты, где тоже две карбоксильные группы. Но ее активность оказалась ниже, чем севанола. И поэтому мне интересно, проводился ли докинг с этим производным, где именно две карбоксильные группы, которые по данным докинга и являются наиболее функционально

значимыми.

8. В разделе «анальгетическая активность севанола», с одной стороны, указывается, что терапевтическое действие перорально статистически значимо, начиная уже с 0,1 мг/кг, это в случае уксусной кислоты, тогда как из графика можно сделать вывод, что даже дозировка 0,01 мг/кг уже тоже значима. Там допустимые эти значения на графике. С одной стороны, это, конечно, здорово. И почему автор говорит, что значима больше дозировка? Хотелось бы тоже понять.

Какие-то ошибки, опечатки в экспериментальной части, я их не буду зачитывать. Единственное, я хочу зачитать несколько фраз, это характеризует диссертантку как сурового синтетика, но, конечно, не стоит приводить в научных публикациях такие вещи. Я в положительном смысле это все-таки зачитываю. «Колонка для аналитики реакций синтеза интермедиатов», немножко жаргонизм, конечно, нужно было сказать «колонка для аналитического разделения продуктов реакции». Или, например, «изучение вклада стереомеризации в биологическую активность». В общем, видно, что человек хорошо освоил синтез, и это очень здорово, и я надеюсь, что в будущем Ольга Александровна покажет еще более интересные результаты. Но стараться надо более внимательно относиться к написанию всяких таких бумажных дел.

Я считаю, что цель работы, безусловно, достигнута и задачи этой работы были решены. И в заключение, диссертационная работа Белозеровой Ольги Александровны «Синтез и биологическая активность природного лигнана севанола и его аналогов» по объему, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, научной обоснованности химических и технологических решений в области разработки методов синтеза фармацевтически значимых лигнанов соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, с изменениями Постановлений Правительства), предъявляемым ВАК Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Белозерова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия». Всё, спасибо за внимание.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо за анализ, за выполненную работу. Ольга Александровна, Вам слово для ответов на замечания.

Белозерова О.А., соискатель: Ну, во-первых, я бы хотела поблагодарить Николая Юрьевича за такой вдумчивый и интересный отзыв и за все вопросы, они мне очень понравились. Спасибо Вам большое. И это точно улучшит мою дальнейшую работу над научными трудами. И я хочу отметить, что я избавилась от термина «деблокирование», что, в принципе, уже успех, я считаю. Что касается вопросов по сути.

1. Про вопрос стереохимической модели процесса синтеза трет-бутил-изоцитрата-3. Вероятно, что после образования аниона атака алкилирующим агентом происходит со стороны гидроксильной группы, которая является более меньшей по размеру, чем трет-бутильная часть на диэфире L-яблочной кислоты. Соответственно, после проведения реакции получения три-трет-бутилового изоцитрата мы действительно видели смесь изомеров. Мы ее разделяли и в итоге мы получали на самом деле нужного изомера 85%. И это, в принципе, более-менее бьется с данными публикации Кало. Ну, и всё, что я могу сказать по этому вопросу.
2. По вопросы соотношения диастереомеров при синтезе s590, действительно, он был в отношении 1:3, я это не привела по невнимательности. И варьировалось от 1:3 до 2:3, как и в результате димеризации получения севанола напрямую тоже.
3. По поводу Вашего интересного вопроса про десилилирование. Мы брали TBAF в виде тригидрата. Безусловно, мы проводили реакцию в безводном THF. Но образовавшийся в результате фенолят давал щелочь, которая, собственно, и приводила к гидролизу сложных эфиров. Возможно, использование кислоты в данном случае помогло бы нам избежать эту проблему, но уже время не воротись, и как получилось, так получилось.
4. По вопросу реакции димеризации, тоже очень интересный вопрос. Она была гомогенная. И предположительный механизм я описывала в литературном обзоре, я его придерживаюсь, что хлорид железа 3+ восстанавливается до железа 2+ и инициирует радикальную реакцию, в результате чего феноксирадикалы вступают в реакцию сочетания друг с другом и далее уже его таутомер внутримолекулярно циклизуется. И таким образом мы получаем цикловой дигидронафталиновый скелет. Я придерживаюсь скорее этой теории механизма реакции. И что касается комплексообразования, то я уже как упоминала, да, я об этом думала. Скорее всего, оно имеет место быть, но я не думаю, что оно сильно влияет на проявляемый механизм димеризации и как-то может мешать образованию нужного продукта. В рамках дискуссии я думаю, как-то так.
5. Что касается вопроса про высокие показатели компонента в природном ресурсе чабреца, его привязанность к ареалу обитания и к сезонным изменениям, возможно, будет затруднять извлечение севанола из природного ресурса. Также мы пробовали другие чабрецы, собранные на Байкале, на Алтае, даже в Италии собранные, в Подмосковье, какие чабрецы мне коллеги и друзья привозили, те и попробовали. Нигде мы севанола не обнаружили. То есть даже севанол, собранный вблизи Еревана, не показал наличие компонента севанола, соответственно, я могу сделать пока вывод, что только в чабреце армянском он каким-то образом образуется. Вероятно, какой-то ареал обитания на это все-таки влияет.
6. По вопросу других мишеней севанола, безусловно, ASIC-каналы не являются единственной мишенью. Существует как минимум еще одна мишень, однако более подробно о ней знают мои

коллеги из лаборатории Нейрорецепторов и нейрорегуляторов, и они в данном направлении сейчас двигаются и исследуют.

7. По поводу докинга тоже очень интересный вопрос. Докинг и корреляция данных с производным s590. Докинг мы не проводили с производным s590, к сожалению. Однако, если порассуждать о вкладе карбоксильных групп в активность ASIC-канала, то можно предположить при тщательном рассмотрении модели, уже в программе, что, возможно, в формировании ионных связей с аргинином участвуют не все 6 карбоксильных групп, очевидно. И, скорее всего, только 4 из них. И важное значение имеет пространственное расположение этих групп. И возможно, что остаткам эфира яблочной кислоты конформационно труднее взаимодействовать с этими аргининовыми остатками. И в зависимости от их точного расположения меняется афинность к рецептору. Досконально мы этот вопрос еще не исследовали, я думаю, более логично и уместно будет провести данные по изучению структуры рентгеноструктурным анализом или электронной микроскопией, чтобы более понятно увидеть, каким образом севанол встраивается в протон-чувствительный ионный канал.

8. По вопросу терапевтического действия севанола, в автореферате и диссертации на самом деле так и указано, что в тестах с использованием CFA она является статистически значимой от 0.1 мг/кг, это при термической гиперчувствительности, а вот при тестах в кислот-индуцированной боли она уже как раз статистически значима от 0.1 мг/кг.

9. Ну и конечно, в процессе написания был допущен ряд ошибок, невнимательностей. Я набралась опыта и в дальнейшем буду писать более внимательно все такие научные труды и текстовые работы для лучшего понимания читателей. Спасибо большое.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо за Ваши соображения и ответы. Я передаю слово второму оппоненту, профессору Вацадзе Сергею Зурабовичу, Институт органической химии имени Зелинского. Это будет удаленный вариант. Правильно я понимаю?

Вацадзе С.З., оппонент: *(Излагает отзыв. Отзыв положительный)* Да, добрый день. Спасибо большое за представление, глубокоуважаемый председатель, уважаемые члены совета, дорогие гости. Несмотря на то, что лишен возможности видеть всех очно, но и через компьютер тоже не самый оптимальный вариант, тем не менее, постараюсь быстро рассказать свои впечатления и выводы по данной работе. Как это часто бывает, если выступают и зачитываются отзывы приличные, хорошего качества, в которых максимально полно характеризуют работу, а в данном случае это у нас рецензия места работы, это отзыв ведущей организации, отзыв Николая Юрьевича, я думаю, я постараюсь, не повторяясь, заострить какие-то моменты, которые либо были тем или иным образом пропущены, либо мне понравились в этой работе. С вашего позволения не буду зачитывать отзыв, хорошо?

Про актуальность два слова. Да, понимание механизмов действия биологически активных

молекул и синтетических аналогов это одна из самых ключевых задач в современной медицине и биологии, биоорганической химии. Это с одной стороны. С другой стороны, поиск соединений, которые надо изучать для этих целей, это, допустим, анализ биологически активных природных соединений, синтез каких-то аналогов это тоже очень важный компонент для получения значимых данных о влиянии тех или иных структурных факторов на проявляемую биологическую активность. И в этом плане лигнаны, неолигнаны, о которых уже говорилось, природные полифенольные соединения, которые обладают зарегистрированным, хорошим, большим спектром активности, не буду ее зачитывать, она есть в автореферате, в диссертации, можно найти и в соответствующих публикациях, которые перечислены в литературном обзоре. И, скорее всего, основным механизмом действия является с точки зрения структуры наличие одной, а скорее все-таки нескольких ОН-групп, присоединенных к бензольному кольцу, такие полифенольные структуры, которые легко вступают, допустим, в химические реакции с источником радикалов, и тем самым совершенно четко их протекторная функция может выполняться. Они могут окисляться. В нашем случае, в случае севанола, здесь наличествует, кроме 4 гидроксильных функций в свободном соединении, еще и 6 карбоксильных, 6 кислотных функций, что, безусловно, должно сказываться и на взаимодействии с какими-то биологическими объектами, в том числе с биологическими жидкостями. И достаточно хорошо, что пероральный способ показал, что соединение, по крайней мере, в какой-то концентрации доходит до целевых клеток. Опять же, был вопрос про взаимодействие с ионами металлов. Но очевидно, здесь оно должно происходить, и на этом можно строить отдельные, уже не биологические, а, скажем, каталитические, материаловедческие вещи, не буду отклоняться в эту сторону. Но совершенно понятно, что объекты сложные, полифункциональные. И даже при отсутствии наличия атомов азота, как в коллоидах и других похожих природных соединениях, здесь всё достаточно непросто, включая несколько стереоцентров в молекуле нашего продукта. Если их посчитать, 6 стереоцентров. Задача, которая была поставлена, разработать метод синтеза. И, не вдаваясь в подробности, могу лишь сказать, что действительно получен был синтетический аналог. И что интересно, если проследить источник, назовем так, хиральности для каждого стереоцентра, то они приходят из двух фрагментов изолимонной кислоты, а соответственно, изолимонная кислота по выбранному методу синтеза приходит из природной L-яблочной кислоты. Что, скорее всего, предполагает следующую возможность: если взять D-яблочную кислоту, провести те же самые преобразования, то с высокой степенью вероятности, и обладая таким статистическим даром, как у нашей подзащитной, наверняка можно получить достаточно хорошее количество энантиомера, был сегодня вопрос про энантиомеры. В результате ответ свелся к анализу работы чистых диастереомеров. Вот если получить энантиомер, либо научиться получать сразу в лоб

рацемат, там, может быть, тоже какие-то дополнительные сведения по биологической активности у нас получаются.

И этот набор замечательных аналогов, которые были сделаны, с разной степенью защищенности, наличия, отсутствия тех или иных групп, предполагая, что это как-то очень четко количественно скажет о смысле наличия этих групп в сложной, как я уже сказал, крайне перегруженной функциями молекулы. Это всё было сделано, были проверены, я так понимаю, с помощью довольно сложных и уникальных методик в вашем институте, противовоспалительная, анестетическая активность. И, на мой дилетантский взгляд в области химии живого, понятно, что противовоспалительное действие, которое, допустим, реализуется, если только через блокировку таких каналов, оно совершенно отлично от действия традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов, начиная с аспирина и так далее, которые работают на ингибировании циклооксигеназ. Наверное, это разные механизмы, и, конечно, результат если будет получаться, он, безусловно, будет разный.

Исключительная, сложная область, об этом уже Николай Юрьевич говорил, синтетической органической химии это соединения с несколькими хиральными центрами, большим количеством функциональных групп, и ведение, удаление защит требуется для проведения нормального синтеза. Я всего лишь скажу, что работа с водорастворимыми соединениями это для нас как для химиков-органиков, для синтетиков всегда головная боль. Причем, почти в прямом смысле, хотя, конечно, в переносном смысле этого слова. Тем не менее, автору удалось получить внушительные результаты.

И дополнительно, если кто-то может открыть или в электронном виде или в живом виде, таблицу 7 диссертации, там красноречиво показаны все эти находки, достижения. И, наверное, можно отметить, этого в явном виде нет в напечатанном отзыве, что действительно, когда ты шаг за шагом вроде бы нормально придуманный, при хорошо проведенном дизайне на основе литературы методе синтеза вдруг получаешь плохой результат, это, конечно, может демотивировать, деморализовывать, но наш диссертант, похоже, не из этого круга, она всё преодолела и получила все запланированные результаты. То, о чем еще говорил в своем отзыве научный руководитель.

Достоверность результатов подтверждается, тут всё это написано. Про содержание диссертационного исследования, которое изложено в трех статьях, патенте и трех конференциях, всё это есть. В целом, если завершать краткий анализ текста и публикаций Белозеровой Ольги Александровны, можно сказать, что цель работы достигнута, а сопутствующие задачи выполнены. Представленные научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Ну, и, разумеется, при тщательном анализе работы появляются какие-то вопросы, какие-то

замечания. Надеюсь, все они будут либо восприняты, либо как-то будет ответ на них дан. Например, начиная с цели работы, не очень понятно, что такое структурно-функциональное изучение. Я привык больше по традиции школы академика Зефирова, «связь «структура-активность». Дальше, в обзоре литературы, это уже было такое замечание, сложность нумерации, а в ряде мест до 15 схемы вообще нет ни нумерации продуктов в обзоре литературы, ни их выходов. И, конечно, оценивать эти фрагменты довольно сложно читателю. Ну, и есть небольшие, назовем так, мелочи почти студенческого уровня. Допустим, в обсуждении результатов говорится: «пиридин является менее основным, чем триэтиламин ввиду делокализации электронной пары на азоте». Наверное, как-то можно было по-другому сформулировать и объяснить различие при использовании этих двух оснований. Опять же, в обсуждении результатов есть вопрос уже более, может быть, серьезный. Чем можно объяснить полученную стереохимию продукта s706? Стереоселективность обеих стадий образования связи C-C, когда идет сначала димеризация, а затем циклизация. Напомню еще раз, что автору удалось получить нужный стереоизомер природный севанола, используя исходную хиральность природной яблочной кислоты. А если б это было наоборот? Ну, не важно. Там есть небольшие ошибки, где-то трикарбоновый вместо гексакарбоновой. В экспериментальной части, и тоже было, по-моему, такое замечание у Николая Юрьевича, по крайней мере, не для всех соединений промежуточных приводятся данные об оптической чистоте, что было бы, конечно, важно. Ну, и довольно большой у меня спектр редакторских замечаний. Допустим, «трифликовая кислота», еще что-то и еще что-то, но это так по мелочи, я думаю, они просто, действительно, из-за какой-то невнимательности, может быть, возникли.

И комментарий у меня. Был вопрос, но, по сути дела, диссертант ответил на вопрос, насколько богат севанолом чабрец. Похоже, он не богат нигде, кроме того места, где его нашли, поэтому этот вопрос отпадает. А, в принципе, просто комментарий. И здесь тоже в докладе, когда говорилось про выведение ингибированных ферментов циклооксигеназы действием нестероидных противовоспалительных средств, то там не только простагландины, там многие другие метаболиты каскада арахидоновой кислоты, скажем, тромбоксаны, лейкотриены, которые во многом как раз и отвечают за медиаторство воспаления. Ну, ладно, значит, я считаю, что вышеперечисленные замечания не касаются сути работы, не влияют на содержание выводов, не ставят под сомнение новизну и практическую значимость полученных результатов. Важно отметить, что диссертация Белозеровой Ольги Александровны соответствует паспорту специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия» (химические науки), область исследований – низкомолекулярные биорегуляторы, там длинное, я не буду перечислять всё, и синтетические биологически активные вещества.

На основании вышеизложенного можно сказать, что представленная диссертация является

научной квалификационной работой, которая соответствует по актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической значимости, степени обоснованности положений и выводов всем требованиям, установленным пунктом 9.14 «Положения о присуждении ученых степеней», которое действует в настоящий момент в Российской Федерации, а автор диссертации, Белозерова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия». Спасибо за внимание.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо, Сергей Зурабович. Ольга Александровна, Вам слово для реакции на замечания.

Белозерова О.А., соискатель: Я бы хотела поблагодарить в первую очередь Сергея Зурабовича за анализ моей работы, за прекрасные замечания, которые позволят мне стать лучше в дальнейшем. И, как я уже упоминала, да, действительно, был допущен ряд ошибок, неудачных выражений, неких англицизмов и жаргонизмов, от которых я постараюсь в ближайшее время избавиться, и следующие свои труды писать более научным, корректным языком.

1. Что касается вопроса про стереоселективность реакции димеризации, которая приводит к преимущественному образованию транс-изомера. Вероятно, это объясняется энергетически более выгодным положением фенольной части димера относительно изоцитратных остатков. И данный вопрос является весьма дискуссионным, в том числе в литературных данных. Однако доминантный диастереомер является менее стерически нагруженным, и, вероятно, вследствие этого же в процессе биосинтеза в природе формируется как раз и транс-изомер.

2. По вопросам данных об оптической чистоте, они были пропущены ввиду всё той же невнимательности. Естественно, каждый синтезированный аналог проходил строгий аналитический контроль методами и измерения оптического угла вращения, и ЯМР-данных и в том числе LCMS-данных.

3. И про вопрос чабреца, да, я уже ответила, так что спасибо большое за Ваш отзыв, Сергей Зурабович.

Иванов В.Т., председатель: Добро. По процедуре дальше открывается общая дискуссия. Кто хотел бы дать свои замечания или рекомендации по поводу голосования? Какие вопросы остались не обсужденными? Какие-то вопросы остались, может быть, таковые есть? Для этого есть общая дискуссия. Прошу представиться.

Дубинный М.А., выступающий: Добрый день, уважаемые коллеги. Дубинный Максим Анатольевич, Лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии. Хочу сказать, что ваш покорный слуга тот человек, который в этом Институте нарисовал формулу севанола по данным ЯМР, как я сейчас помню, это было 10 лет назад, лето 2011 года. И моё видение тогда было, что опубликуем, будет лежать и так и останется картинкой с какой-то биологической

активностью. Меня приятно удивило дальнейшее развитие событий, когда оказалось, что под проект есть деньги, люди, лучшие из лучших химиков, и синтез, который прошел, конечно, не с первого раза. Несколько раз мне приносили формулы севанола, раза примерно со второго или третьего я обрадовал Ольгу, что спектр ЯМР совпал полностью. Для меня это, конечно, очень приятно, потому что, кто знает, как по данным ЯМР устанавливается структура, те прекрасно понимают, что 6 стереоцентров были скорее догадкой, чем чем-то установленным экспериментально. Там было какие-то данные про оптическое вращение, которые похожи на что-то природное, и соображение, что изолимонная кислота, наверное, имеет стереохимию, как в природе. Вот и всё, что мы имели. Полное совпадение спектра ЯМР, конечно же, после того, как Ольга синтезировала формулу севанола, для меня было приятной неожиданностью, оказывается, действительно, мы угадали, чего никто не гарантировал.

Конечно, мне было приятно знать, что без всяких усилий с моей стороны сделаны исследования на мышах и там всё замечательно. Поэтому призываю комиссию голосовать за, такие работы это вообще классно.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо, мы Вас услышали. Да, Николай Владимирович, прошу.

Бовин Н.В.: С удовольствием послушал доклад по диссертации и доклады оппонентов, начало обсуждения. Тщательно прочитал автореферат этой диссертации и имел очень интересную беседу лично с диссертантом. То есть я представляю эту тему достаточно хорошо. В результате, сразу скажу, что никаких сомнений нет в том, что диссертация замечательная и что автор заслуживает присуждения искомой степени, за что я и ратую в рамках нашей аудитории, пожалуйста, голосуйте за.

Что еще необходимо добавить по существу? Ольге Александровне, наверно, повезло, что она попала в хорошие научные обстоятельства, то есть это не так часто бывает, чтобы в руках была новая биологически активная молекула, еще не затоптанная, возможность подтвердить ее стереохимию, возможность сделать первый ее химический синтез и возможность изучать биологическую активность и возможность не только думать, но и уже предпринимать какие-то первые шаги для реализации потенциально промышленного синтеза этого соединения для фармацевтики. Но мало попасть в хорошие обстоятельства, надо еще их реализовать. Вот Ольга Александровна прекрасно реализовала эти обстоятельства, с чем я и ее и всех нас, Институт биоорганической химии, поздравляю.

И в заключение хочу сказать, что работа на самом деле не закончена и видны продолжения этого, безусловно, интереснейшего исследования. Хотя бы давайте посмотрим на структуру этой молекулы, где нет ни одного атома азота. То есть если подумать о модификации, о синтезе аналогов с азотом, то здесь возникают совершенно феерические возможности для усиления ее биологической активности, на мой взгляд. Опять-таки, разработка потенциально

промышленного синтеза этого соединения. И последнее это мое пожелание, все-таки я его в своем вопросе высказал, пожелание изучить взаимодействие с металлами как в плане вообще общей химии и физикохимии этой молекулы по возможности комплексообразования, так и механистические моменты, включая возможное участие ионов металлов в проявлении физиологической активности молекулы. Спасибо.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо Вам. Есть еще желающие поучаствовать в дискуссии? Прошу.

Козлов С.А., выступающий: Добрый день, коллеги. Меня зовут Козлов Сергей Александрович, я заведующий Лабораторией нейрорецепторов и нейрорегуляторов этого института. И хотелось бы что отметить. Наверно, по всему проекту очень приятно, что сегодня присутствует с нами онлайн Владислав Исаакович, с которым начиналось это всё. И еще одну, наверное, кроме сотрудников Лаборатории ЯМР и моделирования, надо отметить, конечно, большую заслугу еще одного члена нашего научного коллектива, участвовавшего в этой разработке, Мурашова Аркадия Николаевича, ФИБХим, где проходили биологические испытания, и Дьяченко Игоря, который сейчас возглавляет эту лабораторию.

Что хотелось бы отметить, что сегодня предоставленные результаты это на самом деле можно в полном смысле сказать, детище ИБХ, потому что ни одного эксперимента, который был бы сделан, не был сделан где-то на стороне. Все участники, кто какое-то имел отношение к севанолу, всё это делалось здесь, на территории нашего института или в филиале, никаких каких-то данных дополнительных ниоткуда мы не брали. И в итоге были проведены доклинические испытания, было даже разработано готовая лекарственная форма, и во всем этом очень большое значение имела, конечно же, работа Ольги Александровны, я ей лично очень благодарен за это и считаю ее неоценимую и удачу то, что нам удалось с ней так пересечься, и то, как мы взаимодействовали. Разумеется, я очень надеюсь, что мы дальше будем взаимодействовать и она не бросит нас в трудный момент, потому что, конечно, будут трудные моменты возникать.

Ну, и как результат, это наше достижение сейчас, не знаю, является ли это показателем, оно висит на сайте ИБХ как законченная коммерческая разработка через ЦНТИ на этом сервере и давно уже позиционируется как одно из наших практических достижений. Поэтому очень хочу, чтобы Ольга Александровна защитила свою кандидатскую диссертацию по химии, потому что она настоящий химик, надеюсь, она это доказала. Прошу голосовать за нее. И желаю ей огромных в дальнейшем карьерного роста, в области химии в том числе. Спасибо.

Иванов В.Т., председатель: Спасибо Вам. Есть еще желающие дать свои соображения какие-то новые? Хотя, мне кажется, ситуация ясная совершенно. Я так понимаю, что у нас больше необходимости добавлять к обсуждению что-то нет. Тогда я даю слово диссертанту, Вы можете

сказать своё заключительное слово на сегодняшний день.

Белозерова О.А., соискатель: Мое заключительное слово будет, конечно же, содержать огромную массу благодарностей. В первую очередь я бы хотела поблагодарить своего научного руководителя, Кублицкого Вадима Сергеевича, за всю помощь в выполнении диссертационной работы, а также за огромный жизненный опыт и за огромный опыт синтетической работы, который я получила и смогла стать таким химиком-синтетиком, которым в данный момент являюсь. Также я бы хотела поблагодарить Дейгина Владислава Исааковича, именно он вместе с Вадимом Кублицким дали мне...

Иванов В.Т., председатель: Смотрят на Вас с экранов.

Белозерова О.А., соискатель: Да, я постараюсь смотреть в камеру. Именно Владислав Исаакович дал мне, открыл мне окно в органический синтез, так как я на самом деле пришла из более инженерной специальности, но очень хотела заниматься разработкой фармацевтических препаратов. Спасибо большое, Владислав Исаакович, за эту возможность. И я надеюсь, что я в дальнейшем ее реализую еще с большими усилиями и более успешно.

Также мне бы хотелось поблагодарить Баранова Михаила Сергеевича за всю помощь, за поддержку, за кучу советов и вообще в принципе помощь в выполнении работы, подготовке диссертации. Спасибо большое. Огромную благодарность я бы выразила Ямпольскому Илье Викторовичу за мотивацию, без его мотивационных действий я бы, наверное, так быстро не решилась защититься, и он мне дает огромную возможность для реализации всех моих способностей. Также я бы хотела поблагодарить отдельно Шмыгарева Владимира Ильича, он очень много дает мне ценных советов, вступает со мной в очень интересные дискуссии, в результате чего я, как правило, часто нахожу ответы на все свои вопросы в рамках как научных, так и жизненных дискуссий. Очень хотелось бы поблагодарить всех моих коллег из лаборатории биофармацевтики, с которыми я работала, которые помогали мне выполнять эту работу ранее. И, безусловно, хотелось бы поблагодарить коллег из лаборатории химии метаболических путей, которые сопровождают меня, поднимают мне настроение, также дают ценные советы и всячески поддерживают меня. Ну, и отдельно сердечно я бы хотела поблагодарить коллег из лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов, особенно Козлова Сергея Александровича, Дмитрия Осмакова и Ярослава Андреева. Они замечательные, очень терпеливо выслушивали все мои вопросы касательно биологической части, давали инструкции и объясняли, как же все-таки это всё работает, для лучшего понимания и дальнейшего синтеза и фантазий как еще можно улучшить севанол и что бы еще можно было синтезировать. Ну, и хотелось бы также отдельно поблагодарить Максима Дубинного, если бы не он, в том числе и если бы не Гришин Евгений Васильевич, который привез собственно армянский чабрец, то, наверное, всей моей диссертации бы и не случилось, именно такой интересной, которая мне

безумно нравится, естественно. И хотелось бы еще поблагодарить Ефремова Романа Гербертовича и Чугунова Антона Олеговича за проведенный молекулярный докинг. Еще я бы хотела, у меня очень много благодарностей, я бы хотела поблагодарить своих официальных оппонентов, они были замечательными оппонентами, были абсолютно интересные вопросы, мне было приятно на них отвечать, приятно думать. И спасибо больше членам диссертационного совета, председателю диссертационного совета и всем присутствующим за то, что вы пришли, поддержали меня, я очень рада здесь находиться сегодня. Спасибо всем большое. И еще спасибо большое маме и папе, потому что они меня очень сильно поддерживали. И Кириллу спасибо большое. Всё.

Иванов В.Т., председатель: Принято, спасибо. Дальше по процедуре у нас идет тайное голосование, но я прошу членов ученого совета принять мое предложение, давайте будем голосовать сразу после второй защиты просто для экономии времени, как мы обычно и делаем, это всегда очень продуктивно работает. Нет возражений? Не вижу поднятых рук. Спасибо. Но все-таки счетную комиссию мы сейчас выберем, с тем чтобы она сохранилась к концу второй защиты. У меня сформировалось уже согласованное предложение, без регалий, имен и отчеств, Уткин, Смирнов и Олейников. Давайте для порядка проголосуем за данный состав счетной комиссии, если нет других предложений. Других нет? Нет. Давайте, кто – за? Кто против? Самое главное, кто против. Никого нет. Счетная комиссия избрана.

Мы приближаемся к завершению нашей работы по защитам, к голосованию. Перед тем, как объявить перерыв, я бы хотел еще одну вещь сделать. Нам предстоит после подсчета итогов голосования принять заключения нашего совета по поводу диссертаций, которая подготовлено было, которое каждый член совета может иметь в руках. Опыт показывает, что иногда бывают предложения по поводу редакции этих самых проектов заключений. Николай Владимирович довольно активен бывает в этом отношении. Тем не менее, не факт, что это должно быть каждый раз. Есть ли какие-то сейчас соображения по поводу разумности тех проектов заключений, которые были подготовлены авторами? У Вас есть, да? Вот видите, традиционно. Огласите эти замечания, и я предсказываю, что потом мы примем решение, что вы вместе с авторами согласуете эти редакционные поправки.

Бовин Н.В.: Ольга Александровна, здесь есть какая-то странная опечатка, страница 7, цитирую: «2021 года диссертационный совет принял решение на решении научной задачи по разработке», здесь какой-то «копи-паст», видимо, был или что-то сместилось. Обращаю внимание, какой-то сбой технический. По существу я думаю, что есть смысл в теоретическую значимость написать еще дополнительно, как... нет, прошу прощения, в достоверность, по-видимому, бралась из какой-то стандартной формулировки, связанной с биологически направленными работами. А здесь работа, в основном, химическая, поэтому я думаю, здесь

надо написать, что структуры синтезированных соединений были подтверждены такими-то физико-химическими методами, этого здесь не написано.

Иванов В.Т., председатель: То есть, короче говоря, здесь есть некие редакционные поправки, которые я прошу согласовать с авторами и их руководителями. И я принимаю как неизбежность то, что вы согласуете, и мы примем то, что вы согласуете. И мы будем голосовать за то, что вы с теми небольшими поправочками, которые Вы предлагаете сделать. Принимаем такое положение, нет возражений? Тогда объявляю перерыв на голосование, но прошу не расходиться.

(Идёт тайное голосование)

Надеюсь, счетная комиссия справилась с подсчетом голосов.

Олейников В.А., учёный секретарь: Да, счетная комиссия справилась с подсчетом голосов. Белозерова Ольга Александровна, присутствовало на заседании 23 члена совета, роздано бюллетеней – 23, оказалось в урне - 23, за – 23, против – нет, недействительных нет.

Иванов В.Т., председатель: Кто должен утвердить первый протокол 23-23? Кто за? Кто против? На самом деле, действительно, никто против не голосовал. Поздравим диссертантов с прекрасной защитой диссертаций. И мы исчерпали повестку дня. Спасибо. До следующих встреч.

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., академик РАН Иванов В.Т.

Учёный секретарь
диссертационного совета



д.ф.-м.н. Олейников В.А.