

ОТЗЫВ

официального оппонента ВАЦАДЗЕ Сергея Зурабовича
на диссертацию БЕЛОЗЕРОВОЙ Ольги Александровны

"Синтез и биологическая активность природного лигнана севанола и его аналогов", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – биорганическая химия

Поиск препаратов, обладающих низкой токсичностью и высокой активностью в системе живых организмов относится к ключевым проблемам современной биорганической химии. При этом понимание механизмов действия биологически активных молекул является одной из ключевых задач в современной медицине и биологии. Поиск активных соединений может начинаться с анализа биологической активности природных молекул с дальнейшим выяснением механизма действия и синтеза синтетических аналогов, потенциально обладающих улучшенными прикладными характеристиками. К таким соединениям, без сомнения, можно отнести лигнаны и неолигнаны – природные полифенольные соединения. На данный момент известны примеры противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной, цитотоксической, антимиотической, противогрибковой, антиангиогенной, гепатопротекторной, антигипертензивной, седативной, инсектицидной, антагонистической и сердечно-сосудистой активности выделенных из природных источников лигнанов. Именно это делает данные соединения исключительно привлекательными объектами для дальнейшей химической модификации основной природной структуры с целью разработки наиболее эффективных лекарственных средств. Следовательно, разработка и оптимизация методики синтеза севанола, изучение влияния структурных модификаций на проявляемые противовоспалительные и анальгетические свойства, а также изучение механизма лиганд-рецепторного взаимодействия имеют очевидные перспективы практического применения в области создания новых безопасных лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим и противовоспалительным действием. На основании вышесказанного работу Белозеровой О.А. следует признать *актуальной*.

Рецензируемая диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа изложена на 152 страницах, содержит 7 таблиц и 51 схему. Список литературы включает 216 наименований.

Во Введении автором обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертации, указаны структура и объем диссертации.

Первая глава работы (Обзор литературы) посвящена обсуждению известных данных по вопросам существования лигнанов; их биосинтезу; искусственным путям получения этого класса соединений. Отдельное внимание уделяется биологической активности лигнанов и известным данным по механизмам этой активности. В заключении обзора автор делает обоснованный вывод о том, что поиск селективных и высокоэффективных лигандов – ингибиторов канальной проводимости – является перспективной и необходимой задачей медицинской химии.

Целью данной диссертационной работы было: структурно-функциональное изучение севанола и его модифицированных аналогов. Для достижения поставленной цели автор решал следующие задачи:

1. методом полного синтеза подтвердить структуру природного лигнана севанола;
2. оптимизировать разработанный метод синтеза севанола для проведения дальнейших биологических тестов *in vitro*, *in vivo* и доклинического испытания этого анальгетического препарата;
3. синтезировать модифицированные аналоги севанола и изучить характеристики их взаимодействия с ASIC-каналами;
4. исследовать влияние структуры севанола и его аналогов на эффективность ингибирования ASIC-токов с помощью

электрофизиологических методов.

Собственные результаты работы Белозеровой О.А можно разделить на три части: (1) синтез синтетического аналога природного лигнана севанола (s706); (2) синтез аналогов севанола; (3) биологическая активность синтетического севанола и его аналогов.

Ключевые **научно-практические достижения** рецензируемой диссертации кратко могут быть выражены следующим образом. Автором впервые был получен синтетический аналог природного соединения севанол, оптимизирована методика его синтеза, позволяющая производить севанол как лекарственный препарат в полупромышленных масштабах. Были синтезированы аналоги севанола на основе дигидронафталинового скелета молекулы, отличающиеся количеством карбоксильных групп, а также степенью защищенности карбоксильных и гидроксильных групп. С использованием полученных структурных аналогов было проведено изучение лиганд-рецепторного взаимодействия, влияния функциональных групп на эффективность ингибирования ASICs каналов и проявление биологической активности этих соединений. Кроме того, была изучена противовоспалительная и анестетическая активность производных севанола и разработана наиболее подходящая методика введения препарата на животных моделях.

Следует отдельно отметить, что работа выполнена в исключительно сложной синтетической области органической химии, а именно в области соединений, растворимых в воде – хорошо известно, что работа с водорастворимыми соединениями всегда является “головной болью” для органика-синтетика.

Работа представляет собой блестящий пример органического синтеза, причем, проведенного в области хиральных соединений. Красноречивым примером является Таблица 7 диссертации.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением широкого набора современных методов исследования вещества, таких как: LC-МС, ВЭЖХ, масс-спектральный анализ высокого разрешения, ЯМР-спектроскопия на разных ядрах.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 3 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ, в том числе, в журналах первой четверти, 1 патенте РФ, доложены на 3 национальных и международных научных конференциях. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Белозеровой О.А. можно ответственно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными.

При тщательном анализе работы появилось некоторое количество *вопросов и замечаний*, которые, надеюсь, станут основой плодотворной дискуссии:

- *цель работы*: оппоненту непонятно, что такое “структурно-функциональное изучение” – это исследование в области связи “структура-активность”?
- *обзор литературы*: затрудняет понимание материала отсутствие на схемах нумерации продуктов и их выходов (буквенные обозначения появляются только на Схеме 15);
- *обсуждение результатов*: “пиридин является менее основным, чем триэтиламин ввиду делокализации электронной пары на азоте” – не очень понятна мысль автора;
- *обсуждение результатов, Схема 36 (то же относится к Схеме 42)* – чем можно объяснить полученную стереохимию продукта **s706**: конкретно интересует причина стереоселективности обеих стадий образования связей С-С – окислительной димеризации и циклизации;
- *обсуждение результатов, стр. 81 и Схема 39* – автор пишет, что природный лигнан представляет собой трикарбоновую кислоту, но изображена гексакарбоновая кислота;
- *экспериментальная часть* – ни для одного из промежуточных хиральных соединений не приводятся данные об оптической чистоте;
- *редакторские*: положения, выносимые на защиту – “дигидронафтален”;

Схема 1 – это Рисунок; Схема 4 - "ОН₃С"; на Схемах 8 и 9 дигидропроизводные нафталина изображены в виде полноценного нафталина; Схема 12 – пропущены в центральной структуре ОН и ОМе группы; Схема 20 – в тексте говорится об «аза-перегруппировке Кляйзена», однако, не изображено ни одного соединения с атомом азота; автору стоит проверить изображение стереохимии остатка изолимонной кислоты (Схема 29 диссертации; Схема 1 автореферата); «дихлорметилин»; «Fe(асас)»; стр. 134 – «трифликовая кислота»: должно быть «трифторметансульфоновая кислота»; ссылка 29 – не указан год издания;

- *комментарий к Введению*: ингибирование фермента циклооксигеназы действием НПВС угнетает не только синтез простагландинов, но и других важных метаболитов каскада арахидоновой кислоты – тромбоксанов, лейкотриенов и ряда других; рецензенту также интересно было бы узнать, насколько богат севанолом чабрец, который можно найти в средней полосе России.

Вышеперечисленные замечания не касаются основной сути работы, не влияют на содержание выводов, сделанных на основании полученных соискателем данных, не ставят под сомнение новизну и практическую значимость полученных результатов.

Диссертация Белозеровой О.А. соответствует паспорту специальности 1.4.9. – биоорганическая химия (химические науки) в области исследований: 5. Низкомолекулярные биорегуляторы: пептиды, нуклеотиды, пептидные и стероидные гормоны, витамины, липиды, простагландины, лейкотриены и другие метаболиты арахидоновой кислоты, алкалоиды и другие химические соединения из микроорганизмов, грибов, водорослей, растений и животных, их синтетические аналоги, а также синтетические биологически активные вещества (лекарства, пестициды).

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация " Синтез и биологическая активность природного лигнана севанола и его аналогов" представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности выбранной темы, уровню проведенных исследований, научной и практической значимости, степени обоснованности научных положений и

выводов полностью соответствует всем требованиям, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ: от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017 г. №650; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Белозерова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности наук по специальности 1.4.9. – биорганическая химия.

Официальный оппонент:

Вацадзе Сергей Зурабович

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия

Профессор по специальности 02.00.03 (1.4.3) – органическая химия

Заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru

Телефон: +7 (903) 748-7892

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» (ИОХ РАН)

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 (499) 137-2944

Электронный адрес: secretary@ioc.ac.ru

Web-site: <https://zioc.ru/>

Дата «06» декабря 2021 г.



Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.



И.К. Коршевец