

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 28 февраля 2024 г., протокол № 9

о присуждении Хайбрахмановой Диляре Раисовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 9 ноября 2023 года, протокол № 23, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Хайбрахманова Диляра Раисовна**, 20.09.1994 года рождения, в 2018 г. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по специальности 04.05.01. Фундаментальная и прикладная химия. В период подготовки диссертации соискатель **Хайбрахманова Диляра Раисовна** являлась аспирантом очной формы обучения кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ по направлению подготовки 04.06.01. Химические науки, направленность (профиль) подготовки 02.00.04. Физическая химия, а также работала в должности младшего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории «Молекулярные основы амилоидообразования и

антиамилоидной активности» и ассистента кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Диссертационная работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ Седов Игорь Алексеевич.

Официальные оппоненты:

Успенская Ирина Александровна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры физической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва,

Гамов Георгий Александрович, доктор химических наук, старший научный сотрудник кафедры общей химической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», г. Иваново

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах имеются следующие замечания:

Успенская И.А.: *1) желательно приводить погрешности констант химических реакций, полученных всеми использованными в работе методами; 2) в тексте рукописи встречаются как размерные, так и безразмерные константы, при этом из текста рукописи непонятно, можно ли безразмерные константы относить к истинным.*

Гамов Г.А.: *1) имеются сомнения в корректности определения корреляции между логарифмическими величинами и нелогарифмическими.*

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук** (г. Новосибирск) в своем положительном заключении, составленном и подписанном сотрудниками лаборатории молекулярной динамики и

структуры – доктором физико-математических наук Медведевым Николаем Николаевичем, и кандидатом физико-математических наук Аникеенко Алексеем Владимировичем, в качестве замечаний **отметила** 1) *отсутствие рекомендаций по унификации условий эксперимента при определении констант связывания;* 2) *отсутствие результатов статистической обработки данных по величинам $\log K$ при описании их с помощью различных наборов дескрипторов и методов.* В отзыве также указано, что «...Диссертационная работа Хайбрахмановой Д.Р. ... является законченным научным исследованием, посвященным актуальной научной тематике – исследованию термодинамики взаимодействий низкомолекулярных лигандов с сывороточным альбумином. ... Полученные результаты и выводы могут представлять интерес для исследователей, работающих в области физической и биофизической химии. ... По актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Хайбрахмановой Д.Р. соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор, Хайбрахманова Диляра Раисовна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается общностью тематики исследований с диссертационной работой, наличием компетенций в соответствующей отрасли науки, а именно в области основ термодинамики, применения физико-химических методов, а также исследованию взаимодействий с сывороточным альбумином, обосновывался их публикационной активностью в соответствующей области и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва, все положительные. Отзывы получены от:

1. д.б.н. Холявка М.Г. (Воронежский государственный университет); в отзыве *отмечается, что в автореферате не приведено подробное обоснование выбора использованных низкомолекулярных лигандов;*

2. к.х.н. Миляевой О.Ю. (Санкт-Петербургский государственный университет); в отзыве *приводятся уточняющие вопросы: о возможности учета димеризации и связывания нескольких молекул лиганда одной молекулой белка при оценке констант связывания методом ДСК; об определении константы связывания с исследуемыми лекарственными препаратами спектрофлуориметрическим методом и соотношении их с результатами, полученными на основе ДСК; об условиях инкубации образцов для исследования фибриллообразования и появлении индукционного периода на кинетических зависимостях интенсивности эмиссии при добавлении лигандов;*

3. к.х.н. Сафоновой Е.А. (Санкт-Петербургский государственный университет); в отзыве *отмечается, что в тексте автореферата не приведены условия экспериментов; не представлены данные о температурах и энтальпиях денатурации БСА, используемых для расчета констант связывания, не обсуждаются их концентрационные зависимости.*

4. к.х.н. Шаталовой Н.И. (Казанский национальный исследовательский технологический университет); отзыв *без замечаний.*

Соискатель является соавтором 9 статей, из них 5 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, анализе литературных данных, обобщении полученных результатов и подготовке текста публикаций. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. **Khaibrakhmanova, D.**, Binding constants of substituted benzoic acids with bovine serum albumin / D. Khaibrakhmanova, A. Nikiforova, I. Sedov // Pharmaceuticals. – 2020. – Vol. 13. – №2. – P. 30.

2. Sedov, I.A., Evaluation of the binding properties of drugs to albumin from DSC thermograms / I.A. Sedov, A.A. Nikiforova, **D.R. Khaibrakhmanova** // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 583. – Art. No. 119362.

3. **Khaibrakhmanova, D.R.**, Binding constants of drug-albumin complexes from DSC measurements / D. Khaibrakhmanova, A. Nikiforova, I. Sedov // Thermochemica Acta. – 2021. – Vol.699. – Art. No. 178930.

4. **Khaibrakhmanova D.**, Effect of ligands with different affinity on albumin fibril formation / D. Khaibrakhmanova, A. Nikiforova, Z. Li, I. Sedov // International Journal of Biological Macromolecules. – 2022. – Vol. 204. – P. 709-717.

5. Sedov, I., Molecular Mechanisms of Inhibition of Protein Amyloid Fibril Formation: Evidence and Perspectives Based on Kinetic Models / I. Sedov, **D. Khaibrakhmanova** // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – Art. No. 13428.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Получены** новые термограммы денатурации альбумина, вычислены температуры и энтальпии денатурации бычьего сывороточного альбумина в присутствии ибупрофена, напроксена, варфарина, мелоксикама, фенилбутазона, толбутамида, хлорпропамида, ранитидина и изониазида.

2. **Разработана** новая методика определения констант связывания белков с лигандами с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии.

3. **Установлено**, что на величину констант связывания с альбумином в ряду анионов замещенных бензойных кислот (бензойная, серии о-, м-, п-изомеров гидрокси-, амино-, нитро-, бром-, иод-, цианбензойных кислот, а также 2,4-дигидрокси, 2,4-динитро, 3-хлор-, 4-хлор, 4-метилбензойных кислот) влияют, прежде всего, электростатические взаимодействия.

4. **Получены** новые соотношения типа структура-свойство для предсказания констант связывания разнообразных по структуре низкомолекулярных органических лигандов с альбумином с использованием дескрипторов из набора PaDEL и QikProp.

5. Впервые **показано**, что ингибирование роста фибрилл альбумина происходит только за счет связывания нативной формы с лигандами.

6. **Продемонстрированы** зависимости начальной скорости и выхода фибриллообразования альбумина от равновесной доли денатурированной формы белка.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- проведен критический анализ и обзор имеющихся литературных данных о взаимодействии альбумина с лигандами;
- показано, что молекулярный докинг может быть применен для установления ориентации и конформации лигандов в центрах связывания альбумина, однако количественная оценка сродства в изучаемом подходе невозможна.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны новые экспериментальные методы, позволяющие с помощью моделирования определять параметры связывания белков с лигандами методами дифференциальной сканирующей калориметрии и спектрофлуориметрии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

достоверность результатов подтверждается использованием набора современных физико-химических методов исследования, проведенным математическим анализом полученных результатов и выполненным теоретическим моделированием. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в сборе, анализе и обработке литературных данных; проведению экспериментов; обработке

экспериментальных результатов; подготовке публикаций по теме диссертационного исследования и апробации работы.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответил на заданные вопросы.

На заседании 28 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Хайбрахмановой Диляре Раисовне ученую степень кандидата химических наук за решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития физической химии, а именно: разработку метода определения константы связывания органических лигандов с белками, получение ряд констант равновесия потенциально полезных веществ с сывороточным альбумином, тестирование ряда QSAR моделей для прогнозирования констант связывания малых молекул с белками.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **18** человек, из них **7** докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – **18**, против – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

Заместитель председателя совета

д.х.н., профессор

Игорь Анатольевич Литвинов

Ученый секретарь совета

к.х.н.

Асия Васильевна Торопчина

28.02.2024