

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доктор физико-математических наук, профессор


/Гайворонский Д.А.

2023 г.

М.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

г. Казань

«29» 09 2023 г.

Диссертация «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» выполнена Хайбрахмановой Дилярой Раисовной на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель ученой степени кандидата химических наук Хайбрахманова Диляра Раисовна работала в Химическом институте им. А. М. Бутлерова в должности младшего научного сотрудника в НИЛ «Лаборатория синтетических физиологически активных веществ» с 24.09.2018 по 28.04.2021, в лаборатории физико-химических исследований с 29.04.2021 по 30.09.2022, в НИЛ «Молекулярные основы амилоидообразования и антиамилоидной активности» с 01.10.2022 по настоящее время.

(полное официальное наименование организации в соответствии с уставом, наименование учебного или научного структурного подразделения, должность, период работы)

В 2018г. окончила Казанский (Приволжский) федеральный университет по специальности/ направлению подготовки Фундаментальная и прикладная химия.

Хайбрахманова Диляра Раисовна в 2022 г. окончила очную аспирантуру Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «КФУ» Минобрнауки РФ.

(полное официальное наименование организации, в которой обучался соискатель ученой степени)

Кандидатские экзамены сданы: справка о сдаче кандидатских экзаменов 0.1.1.81.1.21-16/222/23 от 13.10.2023

(номер и дата документа, подтверждающего сдачу кандидатских экзаменов)

Научный руководитель (научный консультант): Седов Игорь Алексеевич, ведущий научный сотрудник, д.н. (доцент), НИЛ Молекулярные основы амилоидообразования и антиамилоидной активности Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ.

По итогам рассмотрения диссертации принято следующее **заключение**:

1. Цель и актуальность диссертации.

Основными целями работы являются совершенствование методов исследования термодинамики взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с сывороточным альбумином в растворе и установление связи между аффинностью лигандов к альбумину и их влиянием на денатурационную и агрегационную устойчивость белка.

2. Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором выполнена большая часть экспериментальной работы по разработке методик измерения констант связывания методами спектрофлуориметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии; изучению кинетики фибриллообразования альбумина; а также проведена обработка полученных экспериментальных данных, анализ литературы и составление базы данных констант связывания. Автор также принимал участие в обсуждении результатов и написании публикаций.

3. Степень достоверности результатов проведенных соискателем исследований. Достоверность результатов подтверждается использованием современных экспериментальных физико-химических и вычислительных методов исследования, воспроизводимостью полученных экспериментальных и расчетных данных, а также публикацией результатов работы в рецензируемых журналах высокого уровня (журналы Q1, Q2)

4. Новизна работы заключается в разработке нового подхода к определению констант связывания с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии, создании базы данных констант связывания с альбуминами млекопитающих, выводе новых соотношений между структурой лигандов и аффинностью к альбумину. Впервые изучен механизм подавления фибриллообразования альбумина в присутствии связывающихся с ним веществ, установлена связь между аффинностью, изменением степени денатурации альбумина и ингибированием фибриллообразования

5. Практическая значимость результатов работы состоит в разработке новых методик измерения и прогнозирования констант взаимодействия основного транспортного белка сыворотки крови – альбумина – с лигандами произвольной структуры. Получаемые данные могут быть использованы для оценки доли связанного соединения в плазме крови, что необходимо при разработке новых лекарственных соединений. Эти методы могут быть применены и к определению констант связывания с другими белками, которые являются непосредственными мишенями лекарственных препаратов. Изучение влияния природы и аффинности лигандов на подавление роста фибрилл белков важно для поиска антиамилоидных агентов для терапии неизлечимых в настоящее время нейродегенеративных заболеваний.

6. Ценность научных работ соискателя заключается в создании методов, позволяющих получать константы связывания в растворе низкомолекулярных органических лигандов с белками с хорошей точностью, а также установлении влияния аффинности лиганда на процесс фибриллообразования альбумина.

7. Основные результаты достаточно полно изложены в следующих работах соискателя:

1. 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. – V. 23. – № 21. – P. 13428.

2. **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. – V. 204. – P. 709-717.

3. **Khaibrakhmanova, D.** Binding constants of drug-albumin complexes from DSC measurements / D. Khaibrakhmanova, A. Nikiforova, I. Sedov // Thermochemica Acta. – 2021. – V. 699. – P.

178930.

4. Sedov, I. Evaluation of the binding properties of drugs to albumin from DSC thermograms / I. Sedov, A. Nikiforova, **D. Khaibrakhmanova** // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – V. 583. – P. 119362.

5. **Khaibrakhmanova, D.** Binding Constants of Substituted Benzoic Acids with Bovine Serum Albumin / D. Khaibrakhmanova, A. Nikiforova, I. Sedov // Pharmaceutics. – 2020. – V. 13. – № 2. – P. 30.

Также опубликованы тезисы 7 конференций.

В диссертации автор ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

8. Научная специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Хайбрахмановой Д.Р. соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия по ряду пунктов: 2. Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов; 10. Создание и разработка методов компьютерного моделирования строения и механизмов превращений химических соединений на основе представлений квантовой механики, различных топологических и статистических методов, включая методы машинного обучения, методов молекулярной механики и молекулярной динамики, а также подходов типа структура-свойства.

С рецензией на работу выступила **доцент, к.х.н. Якимова Л.С.:**

Одним из наиболее важных факторов, существенно влияющих на общий фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственного средства, является его связывание с белками плазмы. Плохие фармакокинетические свойства являются одной из основных причин, помимо отсутствия эффективности и неприемлемой токсичности, неудач в разработке новых лекарств на клинических этапах. Процесс связывания препарата с белками плазмы обратим и находится в равновесии. Комплекс лекарство-белок плазмы можно рассматривать как временный резервуар свободного лекарства. Хотя для определения аффинности связывания было разработано множество методов скрининга, все же существуют некоторые ограничения. Например, некоторые методы измеряют только константу связывания отдельного белка. Разработан ряд моделей QSAR, обучаемых с использованием составных наборов данных с большим структурным разнообразием. Гетерогенность источников и структурная сложность соединений могут создать проблемы для обработки данных, поскольку единообразие данных является основным фактором, влияющим на надежность модели. Помимо составной базы данных, на производительность модели также будет влиять набор дескрипторов. В настоящее время доступно несколько программ для расчета молекулярных дескрипторов. Однако они различаются типом, количеством и методом расчета дескрипторов. Согласованные стандарты включения дескрипторов, используемых в модели QSAR, в настоящее время недоступны. Таким образом, дальнейшее изучение связывания альбумина с органическими соединениями любыми экспериментальными и/или теоретическими методами является **актуальной задачей.**

Основными целями работы являются совершенствование методов исследования термодинамики взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с сывороточным

альбумином в растворе и установление связи между аффинностью лигандов к альбумину и их влиянию на денатурационную и агрегационную устойчивость белка.

Диссертационная работа Хайбрахмановой Диляры Раисовны имеет высокую **теоретическую значимость** и открывает перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором разработаны новые методики измерения и прогнозирования констант взаимодействия основного транспортного белка сыворотки крови – альбумина – с лигандами произвольной структуры. Получаемые данные могут быть использованы для оценки доли связанного соединения в плазме крови, что необходимо при разработке новых лекарственных соединений. Эти методы могут быть применены и к определению констант связывания с другими белками, которые являются непосредственными мишенями лекарственных препаратов. Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в практическом. В ходе исследований автором изучено влияние природы и аффинности лигандов на подавление роста фибрилл белков, что важно для поиска антиамилоидных агентов для лечения неизлечимых нейродегенеративных заболеваний.

В связи с чем, можно однозначно утверждать, что диссертационная работа обладает **высокой степенью новизны и практической значимости**.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Автором использованы хорошо отработанные методики эксперимента и современного оборудования, а также пакетов для молекулярного моделирования. Выводы отражают основные результаты проведённого исследования. Диссертационная работа Хайбрахмановой Диляры Раисовны «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Работа хорошо **апробирована** – материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в результате чего опубликовано 7 тезисов докладов. Основное содержание диссертации изложено в 5 статьях в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертаций ВАК РФ. Опубликованные статьи и тезисы докладов достаточно полно отражают содержание работы.

По работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

1. В качестве научной новизны работы обозначено: «Впервые изучен механизм подавления фибриллообразования альбумина в присутствии связывающихся с ним веществ.» Однако из текста диссертации неясен механизм фибриллообразования. Это кооперативный процесс?
2. Заключение: п. 1. Необходимо уточнить какие именно новые данные.
3. Автор использовал в экспериментах два альбумина БСА и ЧСА. Можно ли экстраполировать полученные результаты на другие альбумины?

Замечания: опечатки, список литературы оформлен не по ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Хайбрахмановой Диляры Раисовны «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» представляет собой завершённое исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям. а её автор – Хайбрахманова Диляра Раисовна - заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Выводы:

Диссертация «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» отвечает критериям, установленным Порядком присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», и требованиям, установленным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.

Диссертация «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином» является научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые методы определения констант связывания белков с низкомолекулярными органическими лигандами, что соответствует п.9 Положения о присуждении ученых степеней утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842.

Диссертация «Термодинамика взаимодействий низкомолекулярных органических лигандов с альбумином», представленная соискателем ученой степени кандидата химических наук Хайбрахмановой Дилярой Раисовной рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Присутствовало на заседании 32 чел., в том числе 6 докторов наук, 13 кандидатов наук.

Результаты голосования: за – 32 чел., против – 0 чел., воздержались – 0 чел., протокол от «29» сентября 2023 г. № 5

Председательствующий на заседании

– Зиганшин М.А.
Директор химического института,
д.х.н., доцент

Секретарь заседания

Хабибуллина А.Р.
Инженер кафедры физической химии

Заместитель руководителя основного структурного подразделения, в полномочия которого входят вопросы по научной деятельности

Челнокова И. А.
Заместитель директора по научной деятельности, к.х.н., доцент