

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор  
Федерального государственного автономного  
учреждения высшего образования «Казанский  
(Приволжский) федеральный университет».

/ Д.К. Нургалеев

23 января 2017 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» на диссертационную работу **Тинькова Олега Викторовича** «Количественная оценка влияния структуры на токсичность, липофильность и растворимость в воде экологически опасных органических соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Токсичность является основной причиной отклонения соединений на этапе клинических испытаний. По этой причине оценка токсичности соединений является основным этапом дизайна новых лекарственных средств. Такие параметры, как липофильность и растворимость в воде, являются важнейшими характеристиками соединений, поскольку позволяют оценить перспективность соединения для его использования в качестве лекарства. Кроме того, липофильность соединения является важнейшим дескриптором в моделировании «структура-свойство». Умение оценивать токсичность, липофильность и растворимость в воде химических соединений позволит существенно сократить расходы на разработку лекарств, поскольку становится возможным на ранних этапах отсеять наименее перспективные соединения. В то же время, нужно отметить, что создание моделей токсичности сопряжено со множеством технических и методологических проблем, поскольку механизм токсического действия разных соединений могут существенно отличаться. В то же время, в дизайне лекарств важно не только обладать информацией о токсичности соединения, но и понимать какие именно структурные фрагменты (токсикофоры) приводят к возникновению таких свойств.

В этой связи диссертационная работа О.В. Тинькова, посвященная разработке моделей предсказания токсичности, липофильности и растворимости химических соединений, а также их структурной интерпретации, несомненно, является **актуальной**.

**Практическая значимость и ценность** диссертационной работы О.Н. Тинькова обусловлена созданием в рамках ее экспертной системы по предсказанию острой и

репродуктивной токсичности, липофильности и растворимости в воде органических соединений, что позволяет выявлять потенциально опасные и неперспективные с точки зрения медицинской химии соединения. Авторами был предложен способ выявления токсикофорных фрагментов и определен набор фрагментов, которых необходимо избегать в соединениях для уменьшения риска получения токсичных соединений. Автором собрана база данных острой и репродуктивной токсичности соединений, представляющая практическую ценность.

**Цели** работы заключались в комплексном анализе связи «структура-токсичность», «структура-свойство (липофильность, водная растворимость)» органических веществ различных классов, создании на его основе соответствующей экспертной системы для прогнозирования изучаемых свойств, а также выявление структурных и физико-химических факторов, наиболее сильно влияющих на изучаемые свойства. Для достижения поставленных целей автор решал следующие **задачи**:

- сбор и анализ информации по токсичности, липофильности и растворимости в воде органических соединений различных классов;
- представление полученных данных в виде наглядной электронной базы данных, позволяющей формировать выборки химических соединений для их последующего QSAR/QSPR анализа;
- расчет молекулярных дескрипторов;
- построение и валидация QSAR/QSPR моделей, связывающих острую и репродуктивную токсичность, липофильность и растворимость в воде с особенностями химической структуры органических соединений;
- определение областей применимости построенных моделей;
- создание экспертной системы прогнозирования изучаемых свойств для комплексной оценки экологической опасности/безопасности различных органических соединений;
- выявление фрагментов, ответственных за проявление токсичности, липофильности, растворимости в воде органических соединений.

Проведенный автором анализ литературы не оставляет сомнений в **новизне полученных результатов**. Им предложены модели острой токсичности для млекопитающих при различных способах введения органических токсикантов, которые были построены с использованием симплексного представления молекулярной структуры, достаточно современными и хорошо зарекомендовавшими себя методами машинного обучения. Автором был предложен подход к интерпретации полученных моделей, который позволил определить ряд структурных фрагментов, устойчиво повышающих