

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.12.2024 г. № 44

О присуждении **Левшуковой Полине Олеговне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазинов» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 1 октября 2024 г., протокол № 33 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Левшукова Полина Олеговна, 16 ноября 1998 года рождения.

В 2021 году соискатель с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2024 году окончила очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации по научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работает в должности специалиста по учебно-методической работе деканата факультета промышленной технологии лекарств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат фармацевтических наук, доцент Куваева Елена Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет промышленной технологии лекарств, декан.

Официальные оппоненты:

1. Селиванова Ирина Анатольевна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра химии, профессор.

2. Шутов Роман Вадимович – кандидат фармацевтических наук, акционерное общество «Биокад», департамент разработки инновационных малых молекул, владелец продукта

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа) в своем положительном отзыве, подписанном Клён Еленой Эдмундовной, доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующей кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии, указала, что диссертационная работа Левшуковой Полины Олеговны на тему «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазины», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по синтезу новых перспективных 2,4,6-триазамещенных 1,3,5-триазины, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Левшукова Полина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 2,2 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Куваева, Е. В. Синтез и оценка противомикробной активности новых производных 1,3,5-триазина / Е. В. Куваева, П. О. Левшукова, Д. А. Колесник, Е. Н. Кириллова, И. П. Яковлев, Ю. М. Ладутько // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 7. – С. 39-43.

2. Левшукова, П. О. Подход к синтезу и изучение фармакологических эффектов новых производных 1,3,5-триазина / П. О. Левшукова, Д. А. Колесник, Е. В. Куваева, Е. Н. Кириллова, Д. Ю. Ивкин // Фармация. – 2024. – Т. 73, № 1. – С. 52-56.

3. Левшукова, П. О. Реакция 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с имидамидами – путь к получению новых производных 1,3,5-триазина / П. О. Левшукова, Д. А. Колесник, М. О. Досина, И. П. Яковлев, Л. А. Тунгускова, Е. В. Куваева, Т. Л. Семакова, Г. В. Ксенофонтова, Ю. Г. Походня // Химия гетероциклических соединений. – 2024. – Т. 60, № 1/2. – С. 48-51.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От технолога по трансферу АО «Фармасинтез-Норд», кандидата фармацевтических наук Алексеевой Л. Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента Галустян А. Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От заведующего кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Кодониди И. П. и преподавателя кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Чиряпкина А. С. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Какова роль пропилата натрия в синтезе 1,3,5-триазинов (рисунок 3)? 2) Известно, что для глубоких фармакологических исследований, и особенно клинических, требуется разработка технологического регламента получения активной фармацевтической субстанции (АФС). Возможно масштабирование синтеза АФС соединений-лидеров, обладающих противоопухолевой активностью? 3) Посредством программы PASS Вами прогнозируется ингибирование 9 соединениями фермента ЦОГ-2, однако для более полного анализа взаимодействия лиганд-фермент следует использовать метод молекулярного докинга. Вопросы не снижают научной ценности работы и носят уточняющий и дискуссионный характер.

4. От заместителя начальника отдела анализа и управления проектами по лекарственным препаратам Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Кошевенко А. С. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От ведущего специалиста регуляторных отношений ЗАО «Фарм-Холдинг», кандидата фармацевтических наук Кучеренко А. Н. Отзыв положительный, но имеется вопрос: какую лекарственную форму автор

предложил бы для дальнейшей разработки лекарственного препарата на основе соединения-лидера? Вопрос носит уточняющий и дискуссионный характер.

6. От профессора кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Михайловского А. Г. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Почему в качестве препаратов сравнения для оценки диуретической активности были выбраны гипотиазид и фуросемид? 2) Почему в таблице 2 автором были рассмотрены виды биологической активности с вероятностью проявления эффекта $P_a = 0.1-0.6$? Вопросы носят уточняющий характер и не снижают достоинств рассматриваемой работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), а также их широкой известностью в области органического синтеза, фармакологических исследований и стандартизации, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Левшуковой Полины Олеговны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработаны* лабораторные методы получения новых производных 1,3,5-триазина на основе реакции 2,5-дизамещенных 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с двуцентровыми 1,3-бинуклеофильными реагентами. По сравнению с существующими их преимущество в доступности исходных реагентов и простоте воспроизведения эксперимента;

– *предложены* модели для изучения биологической активности синтезированных производных 1,3,5-триазина, включая использование клеточных линий раковых опухолей для оценки их ингибирующего действия на рост и деление клеток; оценку противомикробной и противогрибковой активностей с использованием метода серийных разведений;

– *доказана* на клеточных культурах карциномы легкого человека (А-549) перспективность дальнейшего изучения противоопухолевой активности синтезированных 1,3,5-триазинов *in vivo*;

– *введены* подходы к получению новых 1,3,5-триазинов, подобраны оптимальные условия синтеза, предложен механизм реакции исходя из электронного строения исходных 1,3-оксазинов и 1,3-бинуклеофилов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказаны* строение новых синтезированных 1,3,5-триазинов и взаимосвязь «строение-биологическая активность», что говорит об актуальности дальнейшего изучения указанных соединений;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-, масс-спектрометрии, ВЭЖХ, ГХ; методы математической статистики для обработки массива данных; современных методов *in silico*: GUSAR и PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances);

– *изложены* условия реакции 2,5-дизамещенных 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с двуцентровыми 1,3-бинуклеофильными реагентами как нового способа получения производных 1,3,5-триазинов;

– раскрыты возможности получения новых симметричных триазинов из доступных гидроксипроизводных 1,3-оксазинов и амидиновых оснований: обнаружены и обоснованы ограничения традиционных методов синтеза, связанные с их многостадийностью и невысоким выходом целевого продукта;

– изучены факторы, влияющие на эффективность синтеза новых 1,3,5-триазинов, такие как условия реакции (растворитель, температура) и строение реагентов. Электроноакцепторные заместители в структуре 1,3-оксазина и электронодонорные заместители в амидах увеличивают скорость реакции и выход желаемого продукта. Установлены причинно-следственные связи между изменениями в структуре триазинов и их биологической активностью, что открывает новые горизонты для разработки соединений с высоким потенциалом биологической активности;

– проведена модернизация известных методов синтеза путем замены метанола на более высококипящий пропан-1ол, что позволило сократить время реакции, а замена пропан-1ола на диметилсульфоксид позволило сократить количество стадий и повысить выход целевого продукта.

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

– разработаны лабораторные методы получения новых производных 1,3,5-триазина, которые внедрены в учебный и научно-исследовательский процессы кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 29.03.2024 и 07.05.2024), получено два патента: 1) патент **2812149 С1** Российская Федерация, МПК С07D 251/24 (2006.01) А61К 31/53 (2006.01) А61Р 31/10 (2006.01). 2,4-диарил-6-алкил-1,3,5-триазины и способ их получения / П.О. Левшукова, Д.А. Колесник, Е.В. Куваева, И.П. Яковлев, Л.А. Тунгускова, Г.В. Ксенофонтова, Е.Н. Кириллова; заявитель и

патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. - № 2023114893; заявл. 06.06.2023; опубл. 23.01.2024; 2) патент **2825131 С1** Российская Федерация, МПК C07D 251/24 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01). Производные 1,3,5-триазина и способ их получения / П.О. Левшукова, Д.А. Колесник, Е.В. Куваева, И.П. Яковлев, Л.А. Тунгускова, Т.Л. Семакова, М.В. Сопова, И.И. Тернинко; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. - № 2023114891; заявл. 06.06.2023; опубл. 21.08.2024;

– *определены условия рециклизации 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов в целевые соединения – 2,4,6-тризамещенные 1,3,5-триазины, а также перспективы практического использования последних в органической и фармацевтической химии;*

– *создана перспективная модель построения 1,3,5-триазиновой структуры;*

– *представлены способы превращения гидроксипроизводных 1,3-оксазинов в новые производные 1,3,5-триазина, что расширило возможности для поиска соединений с новыми фармакологическими свойствами.*

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ результаты получены на оборудовании, прошедшем процедуры поверки или аттестации. Количество проведенных исследований и результаты их статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных экспериментальных данных;*

– *теория основных положений диссертационной работы согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;*

– *идея базируется на всестороннем анализе литературных данных по методам синтеза, свойствам и биологической активности замещенных 1,3,5-триазинов;*

– *использованы* общепринятые параметры к аттестации стандартных образцов, что дало возможность составить спецификацию на новый первичный стандартный образец;

– *установлена* оригинальность полученных автором данных при сравнении с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, а именно использование 1,3-оксазинов для получения производных 1,3,5- триазинов;

– *использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-, масс-спектрометрия, ВЭЖХ, ГХ, методы *in silico* (GUSAR и PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)), результаты экспериментальных исследований обработаны с использованием методов математической статистики.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, постановке цели и задач исследования, планировании и выполнении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации результатов, сбора информации и выполнении аналитического обзора данных литературы, подготовке публикаций по теме исследования.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: 1) Свободное основание амидина в первую очередь должно вступать в реакцию солеобразования с исходным 1,3-оксазином, что не отражено автором в механизме реакции; 2) При раскрытии оксазинового цикла основной упор сделан на получение и доказательство строения новых производных 1,3,5-триазина, в то время как получены и побочные продукты в их синтезе – N-замещенные малонамовые кислоты, однако в работе нет упоминания о разделении основного и побочного продуктов.

Соискатель Левшукова Полина Олеговна согласилась с высказанными замечаниями, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию: 1) Образующаяся в ходе реакции соль амидина и 1,3-оксазина является крайне неустойчивой и быстро разрушается при

нагревании. Таким образом, основание амидина снова становится свободным и вступает в реакцию рециклизации 1,3-оксазина по представленному механизму; 2) N-замещенные малонамовые кислоты хорошо растворяются в растворе гидроксида натрия, в то время как целевые соединения не растворяются в растворах щелочей, что позволяет легко разделить данные соединения.

На заседании 17 декабря 2024 г. диссертационный совет за успешное решение научной задачи по разработке подходов к синтезу новых биологически активных производных 1,3,5-триазинов на основе реакции 2,5-дизамещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с алкил- и арилимидами, S-метилизотиомочевинной, имеющей существенное значение для развития фармацевтической науки и практики, принял решение присудить Левшуковой Полине Олеговне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

 Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

 Орлов Александр Сергеевич

17.12.2024 г.