

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Левшуковой Полины Олеговны на тему: «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазина», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

Левшуковой П.О. в диссертационной работе на тему «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазина» осуществлено обширное исследование, посвящённое синтезу новых производных 1,3,5-триазина на основе реакции 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с алкил- и арилимидамидами и S-метилизотиомочевиной и изучению фармакологических свойств полученных соединений, которые могут в дальнейшем послужить основой новых лекарственных препаратов. Группа производных 1,3,5-триазина в настоящее время используется для лечения различных заболеваний противомикробной и антипротозойной этиологии, а также при дыхательной недостаточности и для снижения тонуса скелетной мускулатуры. Таким образом, получение новых химических структур с гетероциклическим ядром 1,3,5-триазина представляет собой важное направление фармацевтической науки, в актуальности которого не приходится сомневаться.

В рамках диссертационной работы предложен новый способ синтеза производных 1,3,5-триазина путем рециклизации 2,5-дизамещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов двуцентровыми 1,3-бинуклеофильными реагентами, используя который получены новые вещества с выходами 43-88%, что является хорошим показателем. Это безусловно расширяет препаративные возможности синтеза производных 1,3,5-триазина и возможных схожих структур. Строение полученных соединений доказано современными методами анализа, что свидетельствует об их достоверности химическим формулам.

Для оценки вероятных фармакологических свойств применён *in silico* подход, который в данном случае заключался в использовании компьютерных программ GUSAR и PASS, что уже является современным стандартом скрининговых исследований, позволяющим грамотно оптимизировать трудозатраты. Заключительный этап исследования позволил установить соединения, обладающие противогрибковой, противомикробной, диуретической и противоопухолевой активностью на моделях *in vivo* и *in vitro*, что позволяет определиться с дальнейшим вектором изучения фармакологических свойств соединений-лидеров.

Важным моментом диссертационной работы следует выделить разработку первичного стандартного образца и параметров аттестации для 2-фенил-4-(4-хлорфенил)-6-этил-1,3,5-триазины. Представленные результаты имеют высокое значение для фармацевтической науки, особенно в части синтеза новых биологически активных веществ.

Применение современных подходов синтеза, установления структуры соединений и их дальнейшего изучения спектра фармакологических свойств свидетельствует о безусловной значимости исследовательской работы автора, а также о достоверности результатов.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 1 статьи в издании, включенном в международные наукометрические базы данных Scopus и Web of Science. Получено 2 патента РФ на изобретение. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат имеет классическую структуру, отражающую весьма логичный и обоснованный дизайн исследования. Текст автореферата изложен четким, доступным научным языком.

По автореферату можно задать следующие пожелания и уточняющие 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 обладающего 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.

Можно констатировать, что в диссертации Левшуковой Полины Олеговны решена важная научная задача, которая заключается в синтезе новых производных 1,3,5-триазины с достоверным установлением их химической структуры и изучением биологической активности. Судя по автореферату, диссертационная работа Левшуковой Полины Олеговны «Новые подходы к синтезу биологически активных производных 1,3,5-триазины» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и 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 учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



Кодониди Иван Панайотович

Преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)



Чиряпкин Алексей Сергеевич

Подпись Кодониди Ивана Панайотовича и Чиряпкина Алексея Сергеевича заверяю: Учёный секретарь Учёного совета Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (15.00.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



«06» 12 2024 г.

Щербакова Лариса Ивановна

Почтовый адрес: 357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Телефон: 8(8793) 39-10-87

e-mail: post@pmedpharm.ru