

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Николаевой Ксении Владимировны на тему «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Тема диссертационного исследования является современной и актуальной, и направлена на решение главной задачи современной фармации: создание субстанций и новых молекул для отечественных лекарств. Поиск и синтез активных соединений в ряду природных биологически активных веществ, играющих важную роль во многих биохимических процессах жизнедеятельности живых организмов, является, несомненно, актуальным и перспективным. В диссертационном исследовании использовались производные урацила в качестве базовой структуры для создания новых высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений. Ряд производных урацила обладает различными видами биологической активности: противораковой, антиретровирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и прочими видами активностей.

В мировой литературе незначительное количество публикаций посвящено синтезу N-гетерилпроизводных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов. Автором проведены разработка методов синтеза, изучение биологической активности тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, а также поиск среди них высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ.

В ходе диссертационного исследования автором разработаны эффективные способы синтеза тиетансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, их этиловых эфиров и солей, а также гидразидов и

илиденгидразидов 2-(тиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот. Установлено строение синтезированных соединений, изучены физико-химические свойства. Проведен скрининг синтезированных титетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты на несколько видов биологической активности.

В исследовании использованы химические, спектральные (УФ-, ^1H и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия и РСА), а также хроматографические методы исследования.

В диссертации представлены результаты фармакологических исследований влияния полученных соединений на антигипертензивную, антиоксидантную и противомикробную активности, в результате которых у синтезированного 1-(4-бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты, выявлено продолжительное гипотензивное действие, не влияющие на частоту сердечных сокращений.

Диссертантом для углубленного изучения рекомендуется (4-бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил-3-ил]уксусной кислоты с целью разработки на его основе гипотензивного лекарственного препарата.

Разработаны лабораторные регламенты на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.03-15 от 27.04.2015) и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.04-15 от 7.06.2015), применяемых в синтезе биологически активных производных урацила. Получены два патента на изобретения: «6-метил-1-(тиетанил-3)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов» (№ 2485118) и «5-гидрокси-6-метил-1(тиетанил-3)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода» (№ 2487129).

Основные положения диссертации отражены в 28 публикациях, из них 6 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Достоверность научных положений и выводов, базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Результаты работы неоднократно обсуждены на региональном, всероссийском и международном уровнях. Полученные результаты исследования позволили сформулировать рекомендации для внедрения в научно-исследовательскую работу и учебный процесс.

Критических замечаний нет, однако имеется ряд вопросов:

1. Не испытывает ли Z' изомер пространственных затруднений при стабилизации образованием внутримолекулярной Н-связи между азометином и диоксотетаном? Рассчитывалась ли термодинамика образования внутримолекулярной связи? Не выгодней, с точки зрения энергии, образование внутримолекулярной Н-связи между азометином и карбонилом во 2 положении? (стр. 19)

2. Чем был обусловлен выбор соединений для проведения тестов по определению биологической активности? Из синтезированных 75 веществ в экспериментах по определению антиоксидантной, противомикробной и гипотензивной активностей были задействованы только 21.

3. Каким образом была реализована модель гипертензии при определении гипотензивного действия и определена достоверность отличий результатов определения, каково было количество животных в группах? Для чего были использованы три препарата сравнения с различными механизмами действия?

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа *Николаевой Ксении Владимировны* на тему «Синтез и свойства новых титансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты» представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование, выполненное по актуальной теме современной фармацевтической химии, направленной на решение актуальной задачи фармации, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – *Николаева Ксения Владимировна* - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заведующий кафедрой фармации ФПК и ППС
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт 2
+7(3822)-901-101 доб. 1927, 8 913825 1771;
mvp63@mail.ru
доктор фармацевтических наук

Михаил Валерьевич Белоусов

