

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Медведевой Натальи Розыевны** на тему: «ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОЗМОЖНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ *in vivo* ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ТРИАЗАВИРИН», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Проблема поиска и создания новых противовирусных препаратов очень остро стоит перед органической, медицинской и фармацевтической химией, особенно с учётом распространения резистентных к известным лекарственным средствам штаммов вирусов. Существует несколько подходов к решению этой проблемы: один из них самый распространённый и самый старый заключается в широком скрининге большого числа различных структур. Такой подход достаточно трудоёмок и малоэффективен. Особенности биологических свойств созданного совместными усилиями Уральского федерального университета, Института органического синтеза УрО РАН и Института гриппа МЗ РФ нового оригинального отечественного противовирусного препарата «Триазавирин» (натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она, дигидрат), натолкнули автора на совершенно иной оригинальный путь решения указанной проблемы. Эти особенности, заключающиеся в различной активности препарата в опытах *in vivo* и *in vitro*, позволили предположить, что, возможно, «Триазавирин» является пролекарством, генерирующим в организме активные метаболиты. Эта плодотворная идея и легла в основу проведенного Н.Р. Медведевой исследования.

Проделанная работа состоит из нескольких частей: выяснения влияния отдельных структурных фрагментов молекулы препарата на противовирусную активность, химическое моделирование возможных предполагаемых путей метаболизма в организме, разработки методов синтеза аналогов и гомологов 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и поиска новых противовирусных препаратов среди соединений этого класса. Подобная работа по плечу только специалисту широкого профиля, сочетающего в себе умения и навыки синтетика и биохимика.

На первом этапе исследования были рассмотрены структурные модификации, связанные с введением различных алкильных радикалов к атому серы, заменой нитрогруппы, например, на фтор, и др. Каждый шаг в этом направлении требовал разработки удобных синтетических методов и, кроме того, позволил выявить некоторые корреляции структуры с противовирусной активностью.

В работе было предложено пять возможных превращений «Триазавирин» в организме, связанных с различными ферментативными процессами. Для проверки возможности реализации этих направлений в организме и возможной противовирусной активности метаболитов в организме пришлось прибегнуть к тонкому органическому синтезу,

компьютерному моделированию, биологическим испытаниям. Все аспекты этой многогранной деятельности были успешно реализованы, что принесло реальные плоды, заключающиеся в выявлении среди синтезированных аналогов «Триазавирин» новых активных противовирусных соединений.

Новизна и практическая значимость исследования подтверждается получением 4 патентов РФ на изобретения.

Таким образом, диссертационная работа Н.Р. Медведевой является практически полезным и актуальным исследованием, выполненном на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Проведенное исследование вносит существенный вклад как в химию гетероциклических соединений, так и в медицинскую химию. Работа удовлетворяет всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, а её автор, Н.Р. Медведева, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор фармацевтических наук, доцент кафедры
Фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России

Почтовый адрес: 620026, Екатеринбург, ул. Декабристов, 80
Тел.: 2148521
e-mail.: newfarmacia@mail.ru

Мельникова Ольга Александровна

