

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.285.08 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА
РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА», МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19.01.2015 г. № 1

О присуждении Медведевой Наталье Розыевне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo* противовирусного препарата "Триазавирин"» по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 12 ноября 2014 г., протокол № 10 диссертационным советом Д.212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; созданным приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель, Медведева Наталья Розыевна, 1985 года рождения. В 2007 г. окончила ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет - УПИ» по специальности «Химическая технология органических веществ», в 2010 г. окончила очную аспирантуру ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по специальности 02.00.03 – Органическая химия; работает в должности младшего научного сотрудника кафедры органической химии ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, Уломский Евгений Нарциссович, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», кафедра органической химии, профессор.

Официальные оппоненты:

- Бутин Александр Валерианович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», кафедра природных и биологически активных соединений, профессор;

- Фисюк Александр Семенович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», кафедра органической химии, заведующий кафедрой, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь – в своем положительном заключении, подписанном Аксеновым Александром Викторовичем, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой химии, и Лобач Денисом Александровичем, кандидатом химических наук, доцентом кафедры химии, указала, что диссертация Медведевой Н.Р. является завершённым исследованием, имеющим научную и практическую ценность. Диссертация соответствует требованиям пп. 9, 10 Положения о присуждении ученых степеней, а автор диссертации, Медведева Наталья Розыевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 19 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 2. Другие публикации по теме исследования отражены в 4 патентах на изобретения; 3 статьях, опубликованных в сборниках трудов международных научных конференций, и 10 тезисах докладов, опубликованных в материалах

всероссийских конференций. Общий объем опубликованных работ – 2,7 п.л., авторский вклад – 0,93 п.л.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Медведева Н. Р. Фторсодержащие [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины и [1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины / Е.Н. Уломский, Н.Р. Медведева, А.В. Щепочкин, О.С. Ельцов, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, Э.Г. Деева, О.И. Киселев // ХГС. 2011. № 9. С. 1411-1417 (0.5 п.л./0.2 п.л.).

2. Медведева Н.Р. Алкилирование 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин(4Н)-7-она и взаимодействие продуктов с N-нуклеофилами / О.Н. Чупахин, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, Н. Р. Медведева, И.М. Сапожникова // Бутлеровские сообщения. 2012. № 9. С. 43-50 (0.5 п.л./0.2 п.л.).

3. Пат. № 2402552 Российская Федерация. Натриевая соль 2-н-пропилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-7-она дигидрат и натриевая соль 2-н-бутилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]-1,2,4- триазин-7-она дигидрат / О.Н. Чупахин, В.Л. Русинов, Е.Н. Уломский, В.Н. Чарушин, Н.Р. Медведева, О.И. Киселев, Э.Г. Деева, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов; опубл. 27.06.2010.

4. Пат. № 2455304 Российская Федерация. 6-(2'-Амино-2'-карбоксиэтилтио)-2-метилтио-4-пивалоилоксиметил-1,2,4-триазоло[5,1-*c*]1,2,4-триазин-7(4н)-он / В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, Е.Н. Уломский, Н.Р. Медведева, О.И. Киселев, Э.Г. Деева; опубл. 10.07.2012.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва:

1. От Островского Владимира Ароновича, д-ра хим. наук, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». Содержит замечания: 1) сопоставление *in vivo* активности субстанции «Триазавирин», его производных и аналогов затруднено, так как в исследовании применялись возбудители разных вирусных инфекций. Как известно, жизненные циклы вируса гриппа «А», герпеса и HIV кардинально отличаются. Следовало ограничиться вирусом гриппа типа А (H1N1), на котором и провести весь комплекс испытаний;

2) не все выводы носят обобщающий характер. Например, вывод 3 является типичной констатацией факта выполненного исследования.

2. От Мельниковой Ольги Александровны, д-ра фарм. наук, доцента кафедры фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (г. Екатеринбург). Без замечаний.

3. От Бурилова Александра Романовича, д-ра хим. наук, профессора, заведующего лабораторией элементарного органического синтеза ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра» (г. Казань). Содержит вопросы и замечания: 1) в автореферате присутствуют опечатки, например, на стр. 6 («Противовирусная активность»); 2) обращает на себя внимание запутанная нумерация соединений во второй части работы; 3) почему при модификации «Триазавирина» галогенами отсутствует йодпроизводное? 4) чем обусловлен выбор аминов, использованных для получения соединений **26** и **28-31**?

4. От Горбунова Евгения Борисовича, канд. хим. наук, научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН», (г. Екатеринбург). Содержит вопросы и замечания: 1) в начале работы автор свидетельствует о разработке альтернативного метода синтеза производных «Триазавирина», заключающемся в получении динатриевой соли 2-меркапто-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она и дальнейшем ее алкилировании. Однако в автореферате отсутствуют данные о выходах целевых продуктов, что затрудняет проведение сравнительной оценки предложенного метода; 2) при изучении реакций замещения нитрогруппы наблюдается существенное отличие в реакционной способности нитроазолоазинового субстрата в отношении S- и N-центрированных нуклеофилов. Имеются ли у автора предположения о механизме наблюдаемых превращений?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями и их высокой научной компетентностью в области химии гетероциклических соединений, в том числе биологически активных, а также медицинской

химии и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **сформулирована** концепция возможных превращений «Триазавирина» в организме;

- **предложен** план структурных модификаций молекулы препарата, включающий 6 основных направлений;

– **разработаны** методы синтеза новых аналогов «Триазавирина», а также альтернативный метод синтеза самого препарата и его ближайших гомологов;

– **исследованы** реакции окисления «Триазавирина» и нуклеофильного замещения метилсульфонильной и нитрогрупп под действием биогенных S- и N-нуклеофилов в качестве моделей действия ферментов (в т.ч. оксидаз и трансфераз);

– **впервые выявлено** влияние молекулярных фрагментов «Триазавирина» и его структурных аналогов на их противовирусное действие;

– **проведено** виртуальное моделирование взаимодействия «Триазавирина» с поверхностными вирусными белками гемагглютинином и нейраминидазой;

– **доказано** наличие первичного взаимодействия «Триазавирина» с гемагглютинином, имеющего ионную природу;

– **впервые установлено** ингибирующее действие «Триазавирина» на протеиндисульфидизомеразу.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **разработаны** методы синтеза аналогов «Триазавирина», вносящие вклад в расширение представлений о механизме противовирусного действия препарата;

– **предложен** один из возможных механизмов действия противовирусного препарата «Триазавирин», заключающийся в ингибировании протеиндисульфидизомеразы – фермента, ответственного за

образование и изомеризацию дисульфидных связей в процессе созревания гемагглютинаина.

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

– **установлены** молекулярные фрагменты «Триазавирина», обуславливающие противовирусную активность препарата, к которым относятся нитрогруппа триазинового фрагмента и алкилсульфанильный фрагмент в триазольном цикле;

– **выявлены** соединения – структурные аналоги «Триазавирина», проявляющие высокую противовирусную активность, в отношении которых получено 4 патента РФ на изобретение.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены по стандартным методикам и на сертифицированном оборудовании, таком как ЯМР-спектрометр Bruker AVANCE II, автоматический CHNS/O анализатор Perkin-Elmer 2400 Series II, спектрофотополариметр Perkin Elmer 343 Plus и др., показана воспроизводимость разработанных методик;

концепция возможных превращений «Триазавирина» в организме сформулирована на основании известных, проверяемых данных о химических свойствах 6-нитроазолоазинов и соотносится с экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе противовирусной активности новых аналогов «Триазавирина», полученных в результате моделирования основных возможных метаболических превращений препарата в организме

использованы, помимо авторских методик, способы синтеза, описанные ранее в литературе по рассматриваемой тематике, в том числе методы синтеза «Триазавирина» и ациклонуклеозидов на его основе;

установлено, что выявленная способность «Триазавирина» ингибировать протеиндисульфидизомеразу, согласуется с результатами предыдущих работ по исследованию фармакокинетики препарата;

использованы современные методы обработки экспериментальных данных, современные методики сбора и обработки исходной информации, при помощи электронных баз данных, а также использованы современные физико-химические методы анализа: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия, в том числе, MALDI-TOF масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ; чистота полученных соединений подтверждена с использованием элементного анализа.

Личный вклад соискателя состоит в определении целей и задач научного исследования и разработке методов их решения, синтезе соединений, интерпретации и описании результатов, формулировке выводов, а также в подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 19 января 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Медведевой Н.Р. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 12 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

И.о. председателя
диссертационного совета
(приказ ректора УрФУ 154/04
от 16.01.2015 г.)

 Бакулев Василий Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Поспелова Татьяна Александровна

19.01.2015 г.

