

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н, профессора

Слепченко Галины Борисовны

на диссертационную работу **Можаровской Полины Николаевны**

«Вольтамперометрическое определение структурных аналогов

Триазавирина® - нитротриазолотриазинол. Методология комплексного

исследования вероятных механизмов их электропревращений»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 1.4.2. Аналитическая химия

В настоящее время возросла потребность в создании новых лекарственных средств отечественного производства. Одним из приоритетных направлений является разработка оригинальных препаратов, обладающих большей биологической активностью и широким спектром действия. Метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы (лиганда) в сайте связывания другой (рецептора). Одной из трудностей, возникающих при его проведении, является учет мультипараметричности рассматриваемых систем, например, взаимодействия интермедиатов вещества с сайтами связывания белка, а не его исходной молекулы. Использование современных инструментальных и цифровых методов, возможно, приблизит исследователей к пониманию связи между биологической активностью, физико-химическими свойствами вещества и структурой молекулы, что, в свою очередь, позволит химикам-синтетикам осуществлять направленный синтез соединений с ценными биологическими свойствами. В связи с этим увеличивается потребность в разработке и внедрении современных и экспрессных методов анализа на каждом этапе синтеза и производства для оперативного получения результатов, которые с большей степенью вероятности будут коррелировать с данными, полученными в ходе биологических испытаний. На сегодняшний

день, вольтамперометрия является одним из активно развивающихся методов для определения органических веществ и в том числе лекарственных препаратов. Метод незаменим в научной деятельности для изучения фармакологической активности веществ, а также их метаболизма в организме, учитывая, что окислительно-восстановительные процессы сходны. Поэтому, безусловно, актуальна и тема диссертационной работы Можаровской П. Н., посвященной вольтамперометрическому определению структурных аналогов Триазавирин® - нитротриазолотриазинов и методологии комплексного исследования вероятных механизмов их электропревращений.

Диссертантом проделан значительный объем работы. В целом работа выполнена на высоком теоретическом, экспериментальном и профессиональном уровне с привлечением современных физических и физико-химических методов исследования. Результаты диссертации опубликованы в 13 научных работах, в том числе в 3 научных статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международную библиографическую базу Scopus и Web of Science. Для достижения поставленной цели автором были успешно решены задачи по изучению вероятных механизмов электропревращений структурных аналогов Триазавирин® – натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинида дигидрата (Et), натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-пропилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазинида дигидрата (Pr), натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-бутилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазинида дигидрата (Bu) и натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-1,4-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинида моногидрата (TZV-OH) – в водных средах и апротонных растворителях методами вольтамперометрии. Проведена оценка лимитирующей стадии процесса, число электронов и протонов, участвующих в реакции, установлена зависимость влияния доноров протонов на процесс

электропревращения. Разработан комплексный подход, включающий инструментальные и расчетные методы, для исследования соединений из ряда натриевых солей 3-нитро-4-Х-7-Ртио-[1,2,4] триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазинидов, результаты которого позволяют обоснованно выбрать вещества с вероятно наибольшей биологической активностью. Диссертационная работа построена традиционно. Она состоит из введения, 6 глав, включающих литературный обзор, экспериментальную часть, методику вольтамперометрического определения натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-4h-[1,2,4] триазоло[5,1-с] [1,2,4] триазинида дигидрата, заключения, списка цитируемой литературы и приложения.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается воспроизводимостью значений результатов исследований. Положения, выносимые на защиту, не вызывают возражений, соответствуют поставленной цели, экспериментально реализованы. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, логически вытекают из результатов эксперимента и обоснованы.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулирована цель работы, отражены научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, приведены данные об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертационного исследования, выделены основные положения, выносимые на защиту, соответствующие паспорту научной специальности.

Обзор литературы посвящен описанию путей и механизмов электропревращения ароматических нитросоединений. Предложен краткий обзор существующих вольтамперометрических методов, применяемых в фармацевтическом анализе.

Во второй главе описаны материальная и приборная базы, методы исследования, условия проведения электрохимических исследований и препаративного электролиза. В главе приведена методология регистрации ЭПР-спектров и квантово-химического моделирования.

В третьей главе автор приводит результаты своих исследований. Здесь представлен механизм реакции электрохимического превращения натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4h-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата. Приведена сравнительная характеристика процессов электровосстановления натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата и натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата и изучены продукты электровосстановления натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата и натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата методом ЭПР-спектроскопии и квантово-химическими расчетами.

В четвертой главе разработана методика вольтамперометрического определения натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4h-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата на стеклоуглеродном электроде. Автором осуществлен выбор режима регистрации вольтамперограмм натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата в кислой среде, получены градуировочные зависимости и проведено вольтамперометрическое определение натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида моногидрата в нейтральной среде.

Аналогичные исследования проведены **в пятой главе**. Представлен механизм реакции электрохимического превращения натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-4h-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата, натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-пропилтио-4h-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата, натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-бутилтио-4h-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата.

Изучены продукты электровосстановления соединений натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-метилтио-4H-[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]триазинида дигидрата, натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-4H-

[1,2,4]триазоло [5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата, натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-пропилтио-4Н-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата, натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-бутилтио-4Н- [1,2,4] триазоло [5,1-с] [1,2,4] триазиныды дигидрата методом ЭПР-спектроскопии и квантово-химическими расчетами.

В шестой главе представлены результаты разработки методики вольтамперометрического определения натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-4н-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4] триазиныды дигидрата. Разработан способ количественного определения 3-нитро-4-окси-7- этилтио-4Н-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата с химическим удалением и применения в качестве рабочего электрода ТУЭ.

Диссертация заканчивается заключением, где представлены обобщенные результаты работы и даны перспективы дальнейшего развития данной темы исследований.

Большой объем проанализированных экспериментальных данных, полученных с применением современных методов исследования и оборудования, обеспечивает достоверность полученных результатов диссертационного исследования. По полученным результатам Можаровской П. Н. опубликованы 13 научных работах, в том числе 3 научные статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международную библиографическую базу Scopus и Web of Science и 10 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Научная новизна исследования несомненна. Автором впервые изучены особенности электропревращения натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата, натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-пропилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата, натриевоы соли 3-нитро-4-оксо-7-бутилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазиныды дигидрата и натриевоы соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-1,4-дигидро- [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиныды моногидрата

(TZV-ОН). Показано, что электропревращения структурных аналогов Триазавирина® протекают по различным путям. Выделены и охарактеризованы промежуточные и конечные продукты электровосстановления изучаемых соединений.

О практическом значении диссертационной работы Можаровской П. Н. свидетельствуют разработанные простые и высокочувствительные методики вольтамперометрического определения ряда органических аналитов: натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинида моногидрата и натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-этилтио-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинида дигидрата, которые были опробованы, признаны пригодными в компании ООО «Завод Медсинтез» и будут внедрены в технологический процесс в случае промышленного производства потенциальных лекарственных противовирусных препаратов.

Личный вклад соискателя заключается в проведении научных исследований, обработке и анализе полученных результатов, апробации и внедрении результатов в лабораторный практикум, написании статей, участии в конференциях с докладами.

При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. На стр.51 использовано уравнение Редлиса-Шевчика для необратимых систем и приведена ссылка на книгу Шольца. Но данное уравнение описывает влияние скорости развертки на ток пика, когда реакция электрохимически обратима. Как данный факт можно объяснить?
2. Из текста диссертации (стр.60 рис. 3.6) не понятно, как была определена концентрация спиновых аддуктов (N), которые приведены в отн. ед.
3. На стр. 65 приведены результаты по обработке вирусных частиц соединением TZV-ОН (44,1%) приводит к лучшему ингибированию процесса слияния по сравнению с TZV (52,9 %). Не ясно, с какой погрешностью

определены данные результаты? Автором данный факт объясняется тем, что для TZV-ОН – диффузия, для TZV – диффузия, осложненная предшествующей химической реакцией), которая впоследствии, возможно, приведет к большему количеству интермедиатов радикальной природы у TZV-ОН. Как предшествующая реакция у TZV увеличивает количество интермедиатов?

4. Почему автор (стр.69) уделяет внимание симметричности пиков, а не току, который возрастает линейно и для аналитических целей была выбирает скорость сканирования 0,1 В/с?

5. Не понятен диапазон концентрации в табл.4.1. Что он отображает?


6. На стр. 73 приведено высказывание: рассчитаны предел обнаружения и предел количественного определения из градуировочной зависимости в диапазонах концентрации от 10 до 50 мг/дм³. А ведь эти показатели относятся к характеристике количественного анализа, которая соответствует минимальному содержанию, которое определяется данным методом с погрешностью, не превышающей заранее заданную.

7. Поясните, что за величина: предел количественного определения обнаружения – 4,1 мг/дм³ приведенная на стр. 75?

8. На мой взгляд, есть неудачно оформлены некоторые данные. Например, рис.3.8 стр. 63 –не хватает информации в подписи к рис., таблицы 4.2, 4.4 не наглядно отражают оценку правильности и т.д.

Возникшие вопросы и замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы. Поставленная цель достигнута, задачи исследования выполнены. В работе представлен большой объем и грамотная интерпретация экспериментальных данных, обоснованные выводы, что свидетельствует о высоком научном уровне представленной к защите работы. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Можаровской Полины Николаевны «Вольтамперометрическое определение структурных аналогов триазавирина® - нитротриазолотриазинол. Методология комплексного исследования вероятных механизмов их электропревращений» в полной мере соответствует специальности 1.4.2. Аналитическая химия и требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Можаровская Полина Николаевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент: **Слепченко Галина Борисовна**, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», профессор отделения химической инженерии инженерной школы природных ресурсов
Слепченко Галина Борисовна 

Почтовый адрес:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

Тел.: 8 (3822) 60-63-17,

E-mail: slepchenkogb@mail.ru

Подпись заверяю:

и.о. ученого секретаря

12.11.2024



Новикова В.Д.

