

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Можаровской Полины Николаевны

«Вольтамперометрическое определение структурных аналогов Триазавирина® – нитротриазолотриазинов. Методология комплексного исследования вероятных механизмов их электропревращений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Диссертационная работа Можаровской Полины Николаевны посвящена разработке вольтамперометрических методов определения структурных аналогов Триазавирина® и установлению предполагаемых механизмов их электровосстановления. Постоянно растущая потребность общества в новых лекарственных средствах с высокой биологической активностью зачастую не может быть своевременно удовлетворена, поскольку протокол внедрения новых лекарственных средств является весьма длительной и дорогой процедурой. Использование методов компьютерного моделирования позволяет получить важную информацию о взаимодействии молекулы лекарства с центрами связывания в организме пациента, но пока играет, скорее, вспомогательную роль в прогнозировании биологической активности новых синтезированных соединений.

В настоящее время определение фармацевтических субстанций и лекарственных средств в основном проводят с помощью метода ВЭЖХ. Данный метод демонстрирует высокую чувствительность определения, но предъявляет высокие требования к чистоте используемых реагентов, квалификации персонала, для подобных анализов необходимы сложные приборы и пробоподготовка, и, в целом, метод ВЭЖХ является дорогостоящим. Вольтамперометрические методы определения электрохимически активных соединений не уступают хроматографии в чувствительности, при этом аппаратура для вольтамперометрического анализа – более простая, доступная, сам анализ не требует сложной пробоподготовки и занимает небольшое количество времени. Использование вольтамперометрии в сочетании с другими методами, такими, как ЭПР-спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения, позволяет всесторонне изучить и

подтвердить пути электропревращений потенциальных лекарственных средств. В сочетании с методами компьютерного моделирования данный комплексный подход приближает ученых к достоверному предсказанию биологической активности таких соединений. Таким образом, в данном исследовании одновременно решаются как теоретические, так и практические проблемы, связанные с определением нитротриазолотриазинов, что гарантирует **актуальность, важность и значимость** данного исследования. Разработанный подход и предложенные вольтамперометрические сенсоры позволяют не только исследовать механизмы электропревращений, но и осуществлять высокочувствительное, надежное и экспрессное определение структурных аналогов Триазавирина®.

Актуальность темы исследования. Нитрогетероциклические и нитроароматические соединения используют в составе многих лекарственных средств. Они эффективны против бактериальных и протозойных инфекций, проявляют противогрибковые свойства. Подобные соединения проявляют биологическую активность, и для решения задач направленного синтеза необходимо установить связь «структура-свойства» между уровнем биологической активности и строением соединения. Использование комплексного подхода, объединяющего электрохимические, спектроскопические и хроматографические методы, позволяет получить богатую информацию о механизмах редокс-реакций электроактивных аналитов и изучить влияние их структуры на проявляемые свойства. Количественное определение таких соединений необходимо на производстве для целей технологического контроля, при определении контрафактной и фальсифицированной продукции, в персонифицированной терапии пациентов и для контроля выбросов и сбросов в окружающую среду. Поэтому, исследование вероятных механизмов электропревращений соединений, являющихся структурными аналогами Триазавирина® и разработка вольтамперометрических сенсоров для их определения как действующего вещества лекарственных средств являются высоко актуальными задачами и будут востребованы в медицине, фармации и экологии.

Новизна проведенного исследования. В диссертационной работе изучены особенности электровосстановления соединений, являющихся структурными аналогами Триазавирина®. Показано, что на механизм электровосстановления аналогов Триазавирина® влияет структура соединений – в зависимости от включенных в состав заместителей, электровосстановление протекает по различным механизмам. Во всех случаях в процессе электровосстановления участвует 4 электрона, но если для 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**) и натриевой соли 3-нитро-4-оксо-7-бутилтио-[1,2,4]триазоло-[5,1-с][1,2,4]триазинида дигидрата (**Bu**) процесс протекает в 2 стадии, то для натриевой соли 3-нитро-4-гидрокси-7-метилтио-4Н-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинида моногидрата (**TZV-ОН**) электровосстановление происходит в одну стадию. В водной среде структурные аналоги Триазавирина® восстанавливаются в виде протонированных частиц, в апротонном растворителе (ДМФА) - в виде ионной пары с катионом Na^+ .

Для соединений **TZV-ОН** и **Et** получены ЭПР-спектры аддуктов спиновой ловушки с продуктами восстановления соединений, что позволило смоделировать возможные пути протекания процесса электровосстановления и локализацию точек образования радикалов в структуре аналогов Триазавирина®. Проведение препаративного электролиза с последующей идентификацией полученных соединений методом масс-спектропии высокого разрешения позволило установить промежуточные и конечные продукты электровосстановления.

Теоретическая и практическая значимость. Автором разработаны методики количественного определения **TZV-ОН** на стеклоуглеродном электроде и **Et** на стеклоуглеродном и толсто пленочном углеродсодержащем электродах. Для соединения **Et** было исследовано влияние природы углеродных наноматериалов, использованных в качестве модификаторов поверхности толсто пленочного углеродсодержащего электрода на аналитический сигнал. Для всех разработанных методик были доказаны прецизионность, правильность и линейность.

Показано, что кинетика электропревращений и количество образующихся интермедиатов для изученных соединений различна. Установлены и охарактеризованы промежуточные и конечные продукты восстановления изучаемых соединений. Комплексный подход, подразумевающий анализ информации, полученной в ходе электрохимических исследований, в сочетании с данными ЭПР-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения, квантово-химическими расчетами, позволяет установить корреляцию с биофизическими экспериментами и прогнозировать биологическую активность синтезированных соединений. Практические и теоретические результаты работы позволяют использовать разработанные подходы и методы для анализа других соединений азолазинового ряда, содержащих нитрогруппы и другие заместители и противоионы.

В диссертации (Приложение А) имеется справка о внедрении результатов диссертационного исследования Можаровской П.Н., подразумевающая внедрение вольтамперометрических методик количественного определения соединений **TZV-ОН** и **Et**, выступающих в качестве потенциальных лекарственных противовирусных препаратов, в технологический процесс ООО «Завод Медсинтез» в случае их промышленного производства.

Структура диссертации. Диссертационная работа Можаровской П.Н. изложена на 133 страницах, включает 32 рисунка и 15 таблиц. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованных сокращений, приложения А и списка литературы, содержащего 172 ссылки на работы российских и зарубежных авторов.

Несмотря на то, что сегодня в аналитической химии большое внимание уделяют анализу лекарств, чаще всего исследователи сконцентрированы на количественном определении соединения, не уделяя должного внимания изучению путей электропревращения соединений. Достоинством данной работы является создание комплексного подхода для установления вероятных механизмов электропревращений, кроме того, проведена большая работа по оптимизации условий регистрации сигнала и подбору модификаторов поверхности

электрохимических сенсоров. Для всех разработанных методик была оценена правильность в рамках выбранного диапазона концентраций. Еще одним достоинством данной работы является то, что ее результаты могут быть распространены на другие соединения со сходной структурой молекул. Тем не менее, после прочтения данной работы к ее автору остались некоторые **вопросы и замечания**:

1. В таблице 3.1 приведены средние значения числа электронов, рассчитанные для электровосстановления **TZV-ОН**. С чем связано отклонение полученных результатов от классического четырехэлектронного восстановления при проведении расчетов на основе сравнения величин токов и количества электричества модельной редокс-пары $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ и по уравнению Коттрела?

2. Рисунок 3.4 демонстрирует зависимость тока восстановления от корня квадратного из скорости сканирования потенциала и билогарифмическую зависимость тока от скорости. Фактически, это два варианта представления одних и тех же результатов, что выглядит несколько избыточно – для получения всех необходимых данных о лимитирующей стадии процесса электровосстановления достаточно построения билогарифмической зависимости.

3. В таблицах 4.2 и 4.4 приведена оценка правильности методики по методу «введено-найдено». При расчете нормы правильности по методу «введено-найдено» параметр правильности является относительной величиной, выраженной в процентах. Для нее число значащих цифр должно быть меньше, чем для исходных концентраций аналита.

К диссертации есть ряд замечаний по оформлению – в тексте встречаются опечатки и стилистические неточности. Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ. Все 3 журнала, в которых опубликованы работы

автора, включены в библиографическую базу данных Scopus. Кроме того, автор имеет 10 тезисов доклада на всероссийских и международных конференциях.

Автореферат и основные публикации Можаровской П.Н. полностью отражают полученные результаты и выводы на их основе и соответствуют установленным требованиям.

На основании вышесказанного считаю, что диссертационная работа Можаровской П.Н. «Вольтамперометрическое определение структурных аналогов Триазавирин® – нитротриазолотриазинов. Методология комплексного исследования вероятных механизмов их электропревращений» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям по 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, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития аналитической химии, а ее автор, Можаровская Полина Николаевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент

Кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

420008, г. Казань,
ул. Кремлевская, 18
E-mail: porfireva-a@inbox.ru
Телефон: 8(843) 233-77-44

Порфирьева Анна Вениаминовна



4.11.2024

