ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Миколайчук Ольги Владиславовны на тему: «Синтез и изучение свойств новых материалов с противоопухолевой активностью на основе полиазотистых гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия

Онкологическиее заболевания являются одними из самых опасных для человечества. В течение многих лет ученые и врачи проводят широкие исследования и прикладывают большие усилия для борьбы с этими социально значимыми болезнями. Особое место в этих исследованиях занимают представители химической науки, разрабатывающие новые препараты для борьбы с опухолями. В связи с этим актуальность диссертационной работы Миколайчук О.В. обусловлена поиском новых биологически активных веществ для создания лекарств для лечения онкологических заболеваний.

Главной целью диссертационного исследования Миколайчук О.В. явилась разработка новых материалов на основе 1,3,5-триазинов, тетразолов и оксида графена для использования в противоопухолевой терапии.

В литературном обзоре диссертации подробно рассмотрены вопросы, касающиеся методов синтеза 1,3,5-триазина на основе циклизации альдегидов, нитрилов, бигуанидинов, а также путем замещения атомов хлора в цианурхлориде. При этом поиск литературных данных был сфокусирован на получении целевых веществ, обладающих различными видами противоопухолевой активности. Отдельный раздел обзора посвящен анализу современных данных по использованию конъюгатов наноформ лекарственных препаратов на основе графена, фуллеренов, углеродных нанотрубок, альбумина, синтетических полимеров и пр.

В результате анализа литературных данных автор диссертации делает обоснованный вывод о том, что производные 1,3,5-триазинов являются перспективными биологически активными соединениями, причем получение из них наноконъюгатов может привести к созданию препаратов, имеющих более эффективное лекарственное действие.

Это и обусловило основное направление исследований Миколайчук О.В.

На первом этапе в диссертационной работе осуществлены многостадийные синтезы сложных соединений 1.57 и 3.6, содержащих в своей структуре 1,3,5-триазиновый, тетразольный, 1,3-диоксановый и азиридиновые гетероциклические фрагменты. Вещество 1.57 далее использовали для получения нековалентного конъюгата с оксидом графена. Полученный конъюгат всесторонне изучен физико-химическими методами: элементный анализ, ЯМР, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, термогравиметрия, комбинационное рассеяние и др. Подробно исследованы физико-химические свойства водных растворов веществ 1.57 и 3.6, а также их стабильность к гидролизу при различных pH водных растворов.

Значительная часть работы посвящена оценке различных биологически активных свойств этих веществ, а также конъюгата с графеном: био- и гемосовместимость, связывание с ДНК, антиоксидантная активность, генотоксичность, цитотоксичность, антирадикальная активность.

Таким образом, в результате выполненного исследования Миколайчук О.В. разработаны новые методы синтеза полигетероциклических соединений сложного строения. Получен конъюгат одного из веществ с оксидом графена. Найдено, что данные вещества обладают антиокисдантной активностью, являются гемосовместимыми и имеют ряд др. свойств, позволяющих прогнозировать их эффективное применение в лечении онкологических заболеваний.

Работа прошла серьезную апробацию. Результаты опубликованы в пяти статьях в высокорейтинговых международных журналах и в одной статье в российском журнале, а также представлены в виде шести докладов на различных конференциях.

По работе имеются следующие замечания и вопросы.

1. В диссертации представлены данные только по получению и свойствам конъюгата оксида графена с веществом 1.57. Осуществлялись ли попытки поучения такого же конъюгата с другим веществом 3.6?

2. Автором работы всесторонне с помощью инструментальных методов исследован конъюгат вещества 1.57 с оксидом графена. Можно ли на основании этих данных понять по какому участку оксида графена идет физическая адсорбция вещества 1.57? Возможно ли взаимодействие карбоксильных групп оксида графена с атомами азота вещества 1.57?

3. Для приведенных на рис. 3.3 (стр. 44) спектрах ЯМР 13С не написано в каких условиях регистрировали спектры. По-видимому, это твердотельные спектры.

4. В экспериментальной части диссертации при описании синтеза вещества 3.1 (стр. 114) необходимы было указать сколько мольных процентов п-толуолсульфокислоты использовали.

5. Соединения 3.2, 3.3, 3.5 являются известными, уже ранее синтезированными и описанными в литературе. При их характеристике на стр. 116-117 нужно было привести ссылки на литературные источники, в которых представлены свойства этих веществ.

6. Соединения 3.7 и 3.9 недостаточно полно охарактеризованы спектральными данными. Для них даны только спектры ЯМР 1Н. Этого не достаточно для надежной идентификации соединений.

7. Имеется ряд замечаний по описанию данных. В научном тексте вместо выражения «прикапывали» (стр. 114) лучше использовать «добавляли по каплям». Десятичный знак в научной литературе обычно точка, а не запятая.

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют достоинства этой актуальной и перспективной диссертации выполненной на высоком научном уровне и имеющей большое значение для химии и медицины.

Диссертация Миколайчук Ольги Владиславовны на тему: «Синтез и изучение свойств новых материалов с противоопухолевой активностью на основе полиазотистых гетероциклов» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Миколайчук Ольги Владиславовны заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертациине установлены.

Председатель диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры органической химии
Института химии СПбГУ *Васильев Александр Викторович*

12.10.2023