

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Буравченко Г.И. «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.– «Органическая химия».

Диссертационная работа Буравченко Г.И. посвящена поиску новых направлений химических веществ среди хиноксалин 1,4-диоксидов, перспективных для разработки на их основе биологически лекарственных средств.

Актуальность работы не вызывает сомнений, поскольку задачи работы выполнены с использованием адекватных и высоко информативных методов синтеза и биологического тестирования, в частности оценки избирательной цитотоксичности полученных веществ. Хиноксалин 1,4-диоксиды считаются многообещающими для поиска среди них различных лекарственных средств. Чрезвычайно актуальна в этой связи разработанная автором методология получения водорастворимых производных, особенно для поиска противоопухолевых цитостатиков. Название работы соответствует ее содержанию.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые внесен существенный вклад в разработку водорастворимых химически модифицированных производных хиноксалин 1,4-диоксидов лекарственного назначения. Впервые автору удалось получить в полном объеме воспроизводимые методики синтеза, хим-физ. и спектрального анализа адресного продукта. В результате ею получен оригинальных перспективных и ранее неизвестных соединений в рядах 6-замещенных хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов и (6)7-аминохиноксалин 1,4-диоксидов. Впервые среди синтезированных ею соединений выявлены агенты, направленные на преодоление множественной лекарственной устойчивости злокачественных клеток, в т.ч., гипоксических, а также подавляющие развитие различных патогенных для человека микроорганизмов и простейших (противомикробная, антибактериальная и противогрибковая активность). Наиболее значимые для реализации материалы оформлены в виде 2-х патентов РФ на изобретение.

Внедрение. Результаты проведенных исследований, сформулированные в виде схем синтеза серии новых биологически активных производных хиноксалин 1,4-диоксида, а также связи «структура-активность», подкрепленные биологическим тестированием, являются готовым пособием для поиска новых лекарственных средств. Соединения-лидеры могут быть включены в доклинические программы с целью продвижения на клинический уровень.

Доказательная база. Автореферат диссертационной работы Буравченко Г.И. занимает 16 стр., оформлен традиционно с относительной наглядностью результатов, представленных,

в основном, в виде химических схем. Проведенный объем исследований и современные методы статистической обработки обеспечивают достоверность полученных результатов. Научные положения и выводы соответствуют поставленным цели и задачам, обоснованы и практически все аргументированы фактами, полученными в результате исследования. По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ: 18 научных статей в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией и индексируемых в WOS, Scopus, RSCI (5 в РФ и 13 за рубежом); 7 тезисов на научных конференциях (2 в РФ и 5 за рубежом).

Замечания. Подраздел автореферата «Биологическая активность производных хиноксалин 1,4-диоксида в части описания цитотоксичности на злокачественных клетках не содержит величины ингибирующей концентрации (inhibition concentration, IC₅₀) отобранных автором агентов. Без удовлетворения избирательной цитотоксичности международно принятому критерию (IC₅₀ ≤ 10⁻⁴М) соединение не считается активным и перспективным для доклинического изучения противоопухолевой активности [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. Миронов А.Н. 2012. М. ч.1. Раздел II. Гл.9. С.654].

Рекомендации. Учитывая ценность для онкологии новых цитотоксических агентов необходимо указать в тексте требуемые для доказательства избирательной цитотоксичности на злокачественных клетках величины IC₅₀. В перспективе целесообразно рассмотреть вопрос о включении в программу доклинического изучения на опухолевых моделях *in vivo* тех агентов, цитотоксичность которых удовлетворяет критерию отбора.

Заключение. Таким образом, диссертация Буравченко Г.И. является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые методические подходы к химическим и аналитическим исследованиям, позволившим получить новые оригинальные водорастворимые производные хиноксалин 1,4-диоксида с биологической активностью. Модификация структуры под контролем искомой активности с выявлением закономерности «структура-свойства» привели к перспективным агентам, которые можно рассматривать в качестве потенциальных лекарственных субстанций.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости результатов, и выводов диссертационная работа Буравченко Галины Игоревны «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» соответствует всем требованиям п.2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования

«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (утвержденном Приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523ст от 17.09.2021), а ее автор, Буравченко Галина Игоревна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Научный консультант лаборатории клеточного иммунитета
НИИ ЭДнТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, д.м.н.,
профессор

Е.М.Трещалина

Подпись Е.М.Трещалиной удостоверяю,
ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, к.м.н.

И.Ю.Кубасова

