

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина 11 тел.: 8(8793) 32-44-74 e-mail: director@pmedpharm.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент
Аджиенко В.Л.

«24 ноябрь 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Рогачёва Сергея Николаевича на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы

Целенаправленный поиск высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств является одной из важнейших проблем медицинской и фармацевтической науки. В связи с этим очевидна актуальность исследований, направленных на поиск биологически активных соединений и изучению взаимосвязи «химическая структура – биологическое действие». Такой подход позволит осуществлять модификацию химической структуры целевых соединений, что позволит обеспечивать заданную фармакологическую активность.

Диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича посвящена изучению трёхкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, ароматического альдегида и амина путем

осуществления замены исходных её составляющих, а также разработке общей методологии введения фрагмента 2-(2-гидрокситетокси)этильного заместителя и его азотистых аналогов: 2-(2-гидроксиэтиламино)этильного и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильного заместителей в положение 1 гетероцикла, что, несомненно, представляет как теоретический, так и практический интерес, поскольку расширяет границы метода и позволяет синтезировать ранее неизвестные соединения, характеризующиеся широким спектром биологического действия. Все это свидетельствует об актуальности темы исследования.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенного исследования соответствуют паспорту специальности, конкретно пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов

Впервые разработана общая методология формирования пиррол-2,3-дионов, содержащих в положении 1 ядра гетероцикла 2-(2-гидрокситетокси)этильный заместитель, а также его азотистые аналоги: 2-(2-гидроксиэтиламино)этильный и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильный заместители, что достигнуто на основе трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и амина.

Получены ранее неизвестные 1-[2-(2-гидрокситетокси)этил]-, 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-, 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ацил-5-арил-

3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. В процессе работы синтезировано 128 соединений, из них 114 в литературе не описаны.

Проведён фармакологический скрининг 109 соединений, выявлены некоторые закономерности взаимосвязи между биологическим действием и химическим строением, а также обнаружены вещества, обладающие антигипоксической активностью в сочетании с низкой острой токсичностью. Они рекомендованы для дальнейшего углублённого изучения.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича выполнена на высоком научном уровне. Для реализации задач собственных исследований автор использует современные физико-химические и биологические методы. Полученные результаты характеризуются хорошей воспроизводимостью.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему объективных данных и фактического экспериментального материала.

Результаты экспериментальных исследований полностью соответствуют поставленным задачам.

Все положения, выдвигаемые на защиту, научно обоснованы.

Выводы логично вытекают из полученных результатов, аргументированы и согласуются с задачами исследования.

Автореферат отражает важнейшие положения и выводы диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах, достаточно полно отражены в 9 печатных работах (из них 4 статьи в изданиях Перечня ВАК).

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, выводов и заключений

Диссертационная работа написана грамотным языком и характеризуется внутренней взаимосвязью всех разделов.

Содержание работы изложено на 160 страницах компьютерного набора и состоит из введения, 4 глав, выводов, библиографического списка, включающего 128 работ отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 118 схемами, 2 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, в соответствии с

которой сформулирована цель и задачи собственных исследований, а также излагает научную новизну полученных данных и практическую значимость работы.

Обзор литературы посвящен анализу методов синтеза, свойств и биологической активности тетрагидропиррол-2,3-дионов. Здесь подробно описываются особенности их синтеза, физические и химические свойства. Большое внимание уделяется характеристике основных направлений в изучении биологической активности этих соединений, а также выявлению зависимости между структурой и различными видами активности соединений. Обзор построен логично, последовательно и занимает 32% от общего объема текстового материала.

Во второй главе описаны синтезы производных 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-1-онов. Всего получено 128 новых соединений. Приведены схемы получения, данные физико-химических и спектральных характеристик.

Третья глава названа экспериментальной частью, поскольку здесь представлены экспериментальные данные по синтезу соединений, описание которых приведено в главе 2.

В четвертой главе изложены результаты исследования биологической активности синтезированных соединений. Использованы методы определения острой токсичности, анальгетической, антибактериальной, противогрибковой, антигипоксической и гипогликемической. Острая токсичность при пероральном пути введения определялась у 3 синтезированных соединений, на наличие анальгетической активности исследовано 10 соединений, антибактериальной активности - 53, противогрибковой - 12, антигипоксической - 28 и гипогликемической - 6 веществ. Проведено их сравнение с препаратами, использующимися в медицинской практике.

Выводы, сделанные в конце работы, соответствуют полученным результатам.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича имеет теоретическое и практическое значение, вносит существенный вклад в решение важной для отечественной фармации проблемы, так как посвящена целенаправленному

поиску новых производных в ряду замещенных пиррол-2,3-дионов и изучению их биологической активности открытие биологически активных соединений среди новых синтезированных веществ.

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», а также в научно-исследовательской работе кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании по методам синтеза, доказательству структуры и чистоты, биологической активности целесообразно использовать в учебном процессе по курсу «Фармацевтическая химия» и научно-исследовательской работе ВУЗов.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи собственных исследований. Все этапы работы по синтезу, доказательству строения, анализу свойств, определению острой токсичности и биологической активности, обработке полученных результатов проведены лично автором или при непосредственном участии под руководством специалистов. Опубликованные результаты в виде статей подготовлены лично автором.

При прочтении диссертационной работы Рогачева Сергея Николаевича у нас возникли вопросы, суть которых сводится к следующему:

1. В обзоре литературы автор вместо обобщения сведений о видах биологической активности 2,3-дионов и выводов о возможных межрядовых корреляционных связях подробно на 12 страницах излагает сведения о четырех видах активности представителей данного класса без каких-либо попыток выяснения на качественном уровне взаимосвязи «структура-активность»?
2. Почему при интерпретации результатов изучения видов биологической активности автор ограничился только качественной оценкой полученных результатов? Антимикробная активность изучалась на 53 соединениях, и здесь можно было выявить корреляции между строением и уровнем антимикробного действия.

Наряду с перечисленными вопросами у нас возникли и некоторые замечания:

1. В библиографическом списке приведены 128 источников, из которых 54 – это иностранные публикации, но из этого перечня 33 работы имеют срок давности 50 лет и более, а 3 источника – 1, 44, 45 – 120 лет, 108 и 108 лет соответственно. Почему автор не обобщил эту информацию и не сослался на обзоры?
2. Вряд ли целесообразно в главе 2 в виде отдельного раздела перед изложением экспериментов обозначать постановку задачи. Фактически это повтор из обоснования темы и обзора литературы.
3. В тексте диссертации отмечены неудачные выражения редакционного характера, что, впрочем, неизбежно в любой работе.

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания, не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксигидроксиэтил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по целенаправленному синтезу и поиску малотоксичных и высокоэффективных биологически активных веществ.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Рогачёв Сергей Николаевич –

заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Рогачёва Сергея Николаевича на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксизетокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсужден на заседании кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 5 от «24» ноября 2017 г.).

Заведующий кафедрой органической химии
Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
753532, Ставропольский край,
г. Пятигорск, пр-т Калинина 11,
8(8793) 32-44-74
e-mail: director@pmedpharm.ru,
www.pmedpharm.ru
доктор фармацевтических наук,
профессор (15.00.02 - Фармацевтическая
химия, фармакогнозия)

Оганесян Эдуард Тоникович

24 ноября 2017

