

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Петровой Полины Радиковны
«Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства Fabaceae в синтезе новых
противогриппозных агентов», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Сезонные эпидемии гриппа могут поражать до 15% населения и ежегодно уносить до сотни тысяч человеческих жизней. Новые эпидемические штаммы вируса гриппа А появляются каждые 1-2 года; гораздо реже (через 30-40 лет) возникают пандемические штаммы, вызывающие глобальные эпидемии, сопровождающиеся более высокой смертностью населения. Несмотря на то, что средства химиотерапии гриппа представлены достаточно широкой линейкой разрешенных для клинического применения препаратов, проблема эффективной профилактики и лечения этого заболевания далека от своего окончательного решения, что связано со смешанным характером инфекции, быстро развивающейся резистентностью к препаратам, развитием вторичного иммунодефицита. Кроме того, широкое применение существующих противовирусных лекарственных средств, особенно в педиатрической практике, а также у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, может быть ограничено нежелательными побочными эффектами. Поэтому актуальность диссертационной работы Петровой Полины Радиковны, целью которой является синтез новых потенциальных ингибиторов репродукции вирусов гриппа и парагриппа на основе доступных хинолизидиновых алкалоидов растений семейства бобовых, произрастающих на территории Российской Федерации, не вызывает сомнения.

Для лечения инфекционных заболеваний, в том числе и вирусной этиологии, как в народной, так и в традиционной медицине часто используются растения, содержащие алкалоиды. В настоящей диссертационной работе показано, что экстракты надземной части растений родов *Thermopsis*, *Genista* и *Chamaecytisus*, продуцирующих хинолизидиновые алкалоиды, способны ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1) с индексами селективности от 10 до 300. Это позволило автору, Петровой Полине Радиковне, выявить структурные типы алкалоидов, потенциально ответственных за проявление антивирусных свойств. И, далее, анализируя их доступность, индивидуальные биологические свойства, а также синтетический потенциал, определиться с объектами исследования: в качестве исходных соединений для синтеза библиотек потенциальных противогриппозных агентов были выбраны хинолизидиновые алкалоиды с 2-пиридиновым ядром – трициклические (-)-цитизин, метилцитизин и тетрациклический алкалоид термопсин.

Несмотря на то, что химия (-)-цитизина и его производных хорошо изучена, Петровой Полине Радиковне удалось получить на их основе совершенно новые производные путем впервые осуществленного прямого 9-формилирования, двухстадийного 9-йодирования и введения изотиоцианатной группы в 9 положение 2-пиридинового ядра *N*-замещенных производных (-)-цитизина. Эти подходы к функционализации псевдоароматической части молекулы исходных алкалоидов легли в основу получения библиотек новых мочевинов и тиомочевинов, а также конъюгатов с 1,3-диметилурацилом и урокановой кислотой. На основе продуктов окислительных трансформаций биспидиновой части молекулы метилцитизина получены новые 2-оксо- и 4-оксопроизводные с галоид-, нитро- и аминогруппами, а также с ароматическими

фрагментами, связанными с 2-пиридиновым ядром спейсерами различной природы. Автору диссертационной работы впервые удалось вовлечь в реакцию Дильса-Альдера с малеинимидами 2-оксо- и 4-оксометилцитизин: в термических условиях проведения этой реакции получены аддукты с 3aS,4R,12aR,12bS и 3aR,4S,12aS,12bR конфигурацией новых асимметрических центров. Выполненный в Санкт-Петербургском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера скрининг противогриппозных свойств соединений, синтезированных Петровой Полиной Радиковной, позволил получить новые и исключительно ценные с теоретической точки зрения данные о зависимости «структура – противогриппозные свойства» в ряду производных алкалоидов структурной группы (-)цитизина.

К компонентам практической значимости диссертационной работы Петровой Полины Радиковны следует отнести следующие результаты: это определение оптимальных (с точки зрения максимального содержания и разнообразия алкалоидов) сроков заготовки ракутника русского, дрока красильного, термопсиса Шишкина, произрастающих на территории нашей страны; простоту и практичность разработанных способов синтеза новых производных (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина; а также получение новых соединений с доказанными противогриппозными свойствами, ингибирующих репродукцию вирусов парагриппа (HPIV3), гриппа А (H1N1) и подтипа вируса высокопатогенного «птичьего» гриппа А (H5N2).

Необходимо отметить, что результаты выполненного диссертационного исследования Петровой Полины Радиковны опубликованы в семнадцати статьях в журналах, рекомендованных ВАК (из них в журналах, входящих в базу данных WoS, опубликовано одиннадцать статей), а также представлены на международных и всероссийских конференциях.

Диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с применением современных информативных методов исследования (ИК, ЯМР спектроскопии, в том числе, с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, а также биологических исследований), что обуславливает достоверность полученных результатов. Выбор объектов исследования, поставленная задача, методы ее решения убедительно обоснованы и аргументированы.

Интерпретация автором наблюдаемых эффектов логична и определена. Выводы изложены четко, дают ясное представление о новизне полученных результатов и не вызывают сомнений.

Таким образом, диссертационная работа Петровой Полины Радиковны «Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства Fabaceae в синтезе новых противогриппозных агентов» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а её автор Петрова Полина Радиковна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Неганова Маргарита Евгеньевна, кандидат химических наук (02.00.10 – биорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ), ведущий научный сотрудник, рук. группы ферментативных процессов патологических состояний E-mail: neganova83@mail.ru тел.: +7 962-937-68-69

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д.1, тел.: +7 (496) 524-95-08

Я, Неганова Маргарита Евгеньевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

«29» апреля 2020 г.


 / Неганова Маргарита Евгеньевна

Клочков Сергей Георгиевич, кандидат биологических наук (02.00.10 –биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ), заведующий лабораторией природных соединений, ВРИО директора E-mail: klochkov@ipac.ac.ru тел.: +7 916-185-26-18

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д.1, тел.: +7 (496) 524-95-08

Я, Клочков Сергей Георгиевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

«29» апреля 2020 г.

 / Клочков Сергей Георгиевич

Подпись Негановой Маргариты Евгеньевны, кандидата химических наук (02.00.10 – биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ), ведущего научного сотрудника, рук. группы ферментативных процессов патологических состояний Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д.1, тел.: +7 (496) 524-95-08 и подпись Клочкова Сергея Георгиевича, кандидата биологических наук (02.00.10 –биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ), заведующего лабораторией природных соединений, ВРИО директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д.1, тел.: +7 (496) 524-95-08

заверяю,
ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Института физиологически активных веществ
Российской академии наук, канд.хим.наук



 /Великохатко Татьяна Николаевна