

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яровой Ольги Ивановны «Синтез и противовирусная активность некоторых моно-, сескви- и дитерпеноидов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16. – Медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия

Направленные химические модификации молекул природных соединений в плане поиска новых фармакологически активных производных представляют собой основу активно развивающегося направления тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Поэтому цель, поставленная в диссертационной работе Яровой Ольги Ивановны - разработка и реализация стратегии синтеза библиотек новых соединений на основе доступных соединений терпенового ряда, обладающих противовирусной активностью; выявление соединений лидеров и изучение взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью; изучение механизма их противовирусного действия; установление молекулярных мишеней; биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их влияния на живые организмы является актуальной и оригинальной, а её решение своевременной.

Автором в ходе выполнения диссертационной работы проведен синтез более 230 новых производных моно-, сескви- и дитерпеновых соединений. Впервые разработаны синтетические методы модификации функциональных групп каркасных бициклических монотерпеноидов - камфоры, борнеола и их аналогов, разработаны новые методы химической модификации дитерпеновых соединений – изоцеμβрола и дегидроабиетиламина. При этом, систематически описаны библиотеки производных камфоры и борнеола, содержащих разнообразные фармакофорные группы. Осуществлен синтез производных труксилловой кислоты, содержащей фрагменты бициклических монотерпеноидов. Предложен новый метод синтеза геретроциклических производных гидразона камфоры. Синтезированы новые производные моно- и бициклических сесквитерпенов - гумулена, кариофиллена и изокариофиллена в условиях реакции Риттера. Получен ряд новых бензимидазольных, бензоксазольных и бензтиазольных производных взаимодействием каркасных кетонов камфоры и фенхона с орто-замещенными ароматическими аминами. Проведены модификации продукта взаимодействия камфоры и аминоэтанола, включающие стереоселективное окисление и восстановление иминогруппы, получение простых и сложных эфиров, введение насыщенных N-гетероциклов в остов и получение триазольных производных.

Очень важно, что к задачам настоящей работы относится и изучение биологической активности синтезированных соединений. Проведен скрининг всех новых синтезированных производных моно-, сескви- и дитерпеновых соединений на противовирусную активность.

Диссертантом подробно изучена связь синтезированных агентов с проявляемой противовирусной активностью, выявлены закономерности и ключевые структурные блоки, отвечающие за целевую активность.

Выявлен ряд новых производных с высокой противовирусной активностью, а именно, продукт взаимодействия камфоры и аминоэтанола (камфецин), обладающий широким спектром активности против вирусов гриппа А H1N1, H3N2, H5N2 и вируса гриппа В. Впервые установлено, что иминопроизводные на основе (+)-камфоры являются эффективными ингибиторами вирусов гриппа А, подтверждена высокая

активность против вируса Марбург сложнотерпеноидных (-)-борнеола, содержащих насыщенный N-гетероциклический фрагмент. Обнаружена высокая активность против вирусов гриппа А H1N1 у полициклических ацетамидов, имеющих остоу природного происхождения, синтезированных на основе сесквитерпеноидов - гумулена, кариофиллена и изокариофиллена.

Изучен механизм их противовирусного действия, разработаны и валидированы методики количественного определения камфецина в биологических средах методами ГХ/МС и ВЭЖХ/МС. С использованием методов молекулярного моделирования проведен докинг камфецина и его аналогов к возможным биологическим мишеням.

Таким образом, актуальность и новизна проведенных автором исследований сомнений не вызывает.

Достоверность экспериментальных результатов несомненна, о чём свидетельствует квалифицированное физико-химическое изучение строения молекул новых соединений, в первую очередь, с использованием современных методов.

Представленная работа, несомненно, имеет большую практическую значимость, так как автором разработаны эффективные методы синтеза, получены ценные результаты в области органической и медицинской химии, касающиеся биологической активности синтезированных соединений и выявлены данные для изучения взаимосвязи «структура – действие».

Полученные автором результаты опубликованы в 20 статьях, изданных в рейтинговых научных журналах, а также получены 8 патентов Российской Федерации.

Диссертационная работа Яровой Ольги Ивановны развивает новое научное направление и имеет многоаспектный характер, включающий синтез новых соединений терпенового ряда, изучение противовирусной активности синтезированных моно-, сескви- и дитерпеноидов, обладает научной и практической значимостью по глубине постановки задач, современному уровню их решения и объему выполненных экспериментов.

Считаю, что диссертационная работа Яровой Ольги Ивановны «Синтез и противовирусная активность некоторых моно-, сескви- и дитерпеноидов» по актуальности темы исследования, научной и практической значимости полученных результатов вполне соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16. – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

**Председатель правления АО «Международный
научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
лауреат Государственной премии РК
в области науки и техники
заслуженный деятель РК,
академик НАН РК,
доктор химических наук, профессор**



С.М. Адекенов



г. Караганда,
Республика Казахстан