

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБФМ СО РАН)

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-51-50
факс (383) 363-51-53
E-mail: niboch@niboch.nsc.ru
http://www.niboch.nsc.ru

01.11.2025 № 15245 - 02-02/608
На № _____

Утверждаю

И.о. директора Федерального
государственного бюджетного учреждения науки

Институт химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии наук

к.х.н. П.Е. Пестряков

«1» ноября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Блохина Михаила Евгеньевича

**«Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве
потенциальных агентов терапии метаболического синдрома»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
(специальность 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия)**

1. Актуальность темы выполненной работы

Во второй половине XX века и в настоящее время наблюдается глобальное распространение двух неинфекционных заболеваний – ожирения и сахарного диабета. Несмотря на существенные достижения клинической и экспериментальной диабетологии за последние два десятилетия, уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) продолжает расти.

Перспективным направлением в терапии метаболического синдрома и СД 2-го типа стало применение агонистов рецепторов PPAR- α и γ . Активация PPAR- α способствует коррекции дислипидемии, снижению уровня холестерина и уменьшению массы тела. В свою очередь, стимуляция PPAR- γ снижает инсулинорезистентность, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. Концепция одновременной активации обоих типов рецепторов была подтверждена в ряде исследований.

Рядом исследований, в том числе проведенных различными фармацевтическими компаниями, было показано, что коагонисты PPAR, известные как глитазары, не только снижают инсулинорезистентность, но и нормализуют метаболизм жирных кислот и

липопротеинов низкой плотности. На основе этих данных были созданы двойные агонисты PPAR, продемонстрировавшие перспективные результаты в доклинических исследованиях. В настоящее время активно изучается зависимость биологической активности глитазаров от их химической структуры. Установлено, что даже незначительные структурные изменения существенно влияют на эффективность соединений, что уже позволило разработать и зарегистрировать такие препараты, как сароглитазар и чиглитазар.

В связи с этим работа Блохина М.Е. «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» приобретает особую актуальность. Её цели – разработка методов получения новых потенциальных глитазаров, содержащих фрагменты природных терпеноидов, целенаправленный синтез новых производных и анализ зависимости «структура–активность» на моделях мышей линии C57Bl/6Au – являются важными как с научной, так и с практической точки зрения.

2. Основные результаты работы, имеющие научную и практическую значимость

Предложены рациональные подходы к синтезу потенциальных дуальных агонистов PPAR- α/γ на основе ди- и тритерпеновых кислот, а также монотерпеноидов. Синтезирована обширная серия потенциальных глитазаров на основе (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, модифицированной фрагментами терпеновых соединений. Разработаны различные методы конъюгации фармакофорного фрагмента (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты с три- и дитерпеновыми кислотами, а также монотерпеноидами различной структуры. Проведённый анализ данных о биологической активности полученных соединений позволил выявить определённые закономерности взаимосвязи «структура–активность». Среди синтезированных производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты были идентифицированы перспективные соединения для терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, высокоэффективные дуальные агонисты рецепторов PPAR, обладающие низкой гепатотоксичностью.

3. Соответствие диссертационной работы заявленным специальностям

Выполненная диссертационная работа Блохина М.Е. соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» в направлениях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и специальности 1.4.16. «Медицинская химия» в направлениях исследования: 1. Поиск, структурный дизайн и

синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомимики или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений. 4. Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, введение/устранение метаболизируемых групп и др.; 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств); 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма.

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 176 страницах машинописного текста, содержит 47 схем, 51 рисунок и 5 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 192 источника.

В литературном обзоре, посвященном метаболическому синдрому, (29 стр.) проведён обширный анализ истории развития противометаболических препаратов – агонистов PPAR, а также исследований по разработке дуальных агонистов PPAR (синтез и биологическая активность). Проведённый анализ позволил выделить основные реакционноспособные и наиболее биологически активные структурные фрагменты. Обсуждаются направления синтетических трансформаций для целей синтеза новых биологически активных соединений. Обзор изложен четко, грамотно и ясно, имеет аргументированное заключение. Приведены результаты 137 научных статей, из которых более половины опубликованы за последние 20 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из трех взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящён разработке практически важных подходов к синтезу ключевого фрагмента, общего для потенциальных глитазаров. Данные подходы позволяют конструировать терпеновые производные с

фрагментом (S)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты различными способами в зависимости от поставленной задачи. С использованием в качестве исходного соединения (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты осуществлён синтез её аналога – (S)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропаноата с терминальной аминогруппой для дальнейшей реакции с три- и дитерпеновыми кислотами, а также монотерпеноидами. Исследованы данные о биологической активности полученных соединений.

В следующем разделе автор последовательно переходит к синтезу и анализу результатов модификаций линкера между терпеновым фрагментом и фармакофорной частью: изменение длины, типа связывания, а также замена линкера на биоизостерные аналоги. Показано, что увеличение длины аминспиртового линкера в ряду амидов дигидробетулоновой кислоты приводит к снижению гипогликемической активности, однако гиполипидемическая активность некоторых амидов при этом сохранялась. Изучение влияния типа связывания среди монотерпеновых производных показало, что замена аминной связи на простоэфирную привела к значительному увеличению гипогликемической и гиполипидемической активностей в тестах *in vivo*. Замена фенильного кольца в тирозольном линкере на его биоизостерный аналог – триазол – привела к снижению гипогликемической активности в 2 раза, в отличие от изменения липидного профиля, который остался на уровне тирозольных производных.

Среди синтезированных соединений выявлены соединения-лидеры, а также определены терпеновые фрагменты, введение которых приводит к повышению гипогликемической и гиполипидемической активностей.

Следует отметить квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения синтезированных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография), что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань), Уфимском институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь),

Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), и других организациях науки и высшего образования.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 4 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (все включены в базы данных Web of Science и Scopus), а также 2 патентов РФ. Результаты работы представлены в виде 14 устных и стендовых докладов на российских и международных профильных конференциях. Опубликованные статьи и представление результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

6. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

Несмотря на общую высокую оценку работы, есть некоторые замечания, вопросы и пожелания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Чем автор объясняет наблюдаемый низкий выход на последней стадии синтеза соединения 82 (Схема 20)?
2. При дизайне структуры планируемых к синтезу соединений в тексте никак не обоснована необходимость наличия тирозольного фрагмента линкера (Рисунок 32 и Схема 19).
3. В работе рассмотрены возможные синтетические пути получения целевых соединений: $A+(B+C+D)$ (Раздел 2.1.1.), $A+(B+(C+D))$ (Раздел 2.1.2.) $(A+B)+(C+D)$ (Раздел 2.1.3.). Однако вариант пути – $(A+B+C)+D$, где на последней стадии вводилась бы в структуру фармакофорная часть молекулы не рассмотрен.
4. Как автор объясняет значительную разницу в проявляемой биологическом действии структурно близких соединений таких как 103a и 103d по сравнению с 103e (схема 41 и рисунок 48).
5. В схеме 45 у соединений 104b-104h не отображены места присоединения приведенных на схеме заместителей в составе получаемых молекул.
6. В работе отсутствуют разделы по исследованию растворимости полученных соединений, цитотоксичности, эффективности доставки и внутриклеточного распределения. Как автор обосновывает столь стремительный переход от органического синтеза к биологическим испытаниям на животных?

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Блохина М.Е. полностью соответствует паспортам специальностей 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16 Медицинская химия и является актуальной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Блохина Михаила Евгеньевича «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной задачи разработки оригинальных синтетических подходов к синтезу новых терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве высокоэффективных агонистов PPAR. Представленная работа по своей научной новизне, актуальности и практической значимости полученных результатов 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 (в действующей редакции), а ее автор, Блохин Михаил Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия.

Отзыв на диссертацию подготовлен заведующим Лаборатории химии нуклеиновых кислот к.х.н. Купрюшкиным М.С., обсужден и утвержден на семинаре лаборатории от 30.10.2025.

Купрюшкин Максим Сергеевич, кандидат химических наук (специальность - Биоорганическая химия), заведующий Лабораторией химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН,

e-mail: kuprummax@gmail.com, тел. +7 923 243 26 23.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

e-mail: niboch@1bio.ru, Телефон: +7 (383) 363-51-50

Веб-сайт: <http://www.niboch.nsc.ru/>

Я, Купрюшкин Максим Сергеевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.



(подпись)

01.11.2025 г.

Подпись к.х.н., зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Купрюшкина М.С. заверяю.

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН



/ Логашенко Евгения Борисовна

Подпись

ФИО