

ОТЗЫВ

официального оппонента 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 по специальностям 1.4.3. Органическая химия (химические науки), 1.4.16 Медицинская химия (химические науки)

Диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича посвящена синтезу терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома и изучению взаимосвязи между структурой полученных соединений и биологической активностью. Метаболический синдром — это нарушение обмена веществ, сочетающее в себе несколько заболеваний, развивающихся одновременно и увеличивающих риск возникновения еще более тяжелых нарушений. Эксперты ВОЗ оценили ситуацию по распространенности метаболического синдрома, как “пандемию XXI века”. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста, но за последние два десятилетия вызывает серьезную озабоченность устойчивый рост частоты синдрома комплекса среди молодежи. Существует несколько групп препаратов для медикаментозного лечения метаболического синдрома, отличающихся по механизмам действия и свойствам. Однако большинство из них имеет значительные побочные эффекты. Таким образом, поиск новых лекарственных препаратов для лечения метаболического синдрома до сих пор остаётся актуальным.

Диссертационная работа Блохина М. Е. написана в традиционном стиле, изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 192 ссылки на литературные источники. Материал изложен ясно и содержит достаточное количество иллюстраций. Работа содержит 47 схем, 51 рисунок и 5 таблиц.

Литературный обзор (Глава 1) посвящен одному из перспективных направлений терапии метаболического синдрома, а именно, поиску агонистов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR). В данной главе достаточно полно отражено текущее состояние исследований в данной области, что позволяет автору выделить структурные фрагменты, обладающие хорошей аффинностью к рецепторам, сделать обоснованный выбор фармакофорного фрагмента для синтеза новых соединений. Также в разделе представлены способы получения агонистов PPAR, и проведен подробный

анализ методик синтеза, что позволило автору разработать пути синтеза терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты.

Обсуждение результатов (Глава 2) разбит на три части: разработка подходов к синтезу целевых соединений; синтез три-, ди- и монотерпеновых производных; модификация линкера, связывающего фармакофорный и терпеновый фрагменты. Соискателем было синтезировано более 40 новых соединений. Разработанные методики синтеза позволяют удобно варьировать структурные фрагменты при получении целевых соединений. Предложенные альтернативные литературным подходы синтеза приводят к значительно большему суммарному выходу ключевых соединений. Также для каждой серии соединений приведен анализ биологической активности и выявлены закономерности взаимосвязи «структура-активность». В конце главы представлено обобщающее заключение, из которого видно какие структурные фрагменты вносят важный вклад в биологическую активность, и в каком направлении можно развивать данное исследование дальше.

Экспериментальная часть (Глава 3) включает в себя описание приборов и параметров измерения, методики синтеза соединений. Для уже известных соединений приведены ссылки на литературные методики синтеза. Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Выводы работы согласуются с целью и поставленными задачами и соответствуют полученным данным.

Научная новизна и практическая значимость результатов работы не вызывают сомнений. Автором разработаны рациональные методики синтеза, позволяющие варьировать тип линкера и терпенового фрагмента и получать соединения с хорошими выходами. Впервые синтезированы монотерпеновые производные, амиды тритерпеновых и дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата. Также показано, что ряд соединений проявляет выраженную гиполипидемическую и гипогликемическую активности.

Представленный Соискателем автореферат диссертации изложен на 23 страницах и соответствует основному тексту самой диссертации.

Основные результаты работы опубликованы в виде 4 научных статей в

рецензируемых научных журналах, 2 патентах, а также в тезисах 14 докладов, представленных на конференциях различного уровня.

По представленной работе имеется ряд замечаний и пожеланий, не являющихся принципиальными и не ставящих под сомнение цель работы и положения, выносимые автором:

- 1) В литературном обзоре иногда не хватает литературных ссылок, например, на с. 38 нет ссылки на синтез и биологическую активность алеглитазара, на с. 49 нет ссылок на менее известные глитазары. На с.32 нет описания разделения рацемической смеси соединений **4**, хотя этот факт упоминается в недостатках этого пути синтеза. На с. 46 ошибка в названии структурного фрагмента, нужно «оксиметил», так как хлор в этом фрагменте отсутствует.
- 2) По тексту встречаются неудачные выражения, или в предложениях неправильное согласование падежей. Например, на с. 31 складывается впечатление, что не разработка была прекращена несмотря на сильные биологические эффекты, а побочные эффекты возникали, несмотря на сильные антигиперлипидемические и антигипергликемические эффекты. На с. 37 несогласование падежей: «Взаимодействием одного соединения с другим в присутствии ... привело к ...». На с. 44 «с большей (застойная сердечная недостаточность)»; на с. 62 неудачное построение фразы «лечения мышей у мышей». В разделе 2.3 на с. 76 в названии «Модификация линкера, связывающего вариабельную и фармакофорный фрагменты», нужно изменить термин «вариабельную», потому что везде в тексте имеется и употребляется термин «терпеновый» фрагмент.
- 3) Хотя по тексту практически не встречаются жаргонизмы, в разделе Экспериментальная часть изредка можно найти: «сушка органической фазы». В Обсуждение результатов встретила фраза на с. 65 в описании эксперимента «... сушке органической фазы и последующем её упаривании».
- 4) Присутствуют ошибки в нумерации соединений. Совпадает номер у двух разных соединений на рис. 39 и на схеме 29 (91o); на с. 90 опечатка у 108a-i i заменить на h; на с. 90 перепутаны номера соединений с тиразольным и триазольным линкерами (103i, 91g и 108a,i); на с. 91 на рис. 51 в названии столбца перепутан номер 97i (правильный 103i), и не подписаны номера 91g и 108i у производных изопимаровой кислоты; в экспериментальной части нумерацию соединений 107k, 108 k нужно заменить на 107i, 108i.
- 5) Встречается незначительное количество опечаток. Например, на с. 17 два варианта написания «ко-репрессоры» и «корепрессоры»; на с. 8 ссылка 8 после точки; на с. 40 точка утеряна в последнем абзаце перед схемой 11; на с. 49 где-то глитазары в «», где-то без; на с. 79 не хватает пробела 91b, 97b-g; на с. 88 лишняя точка перед (схема 44); на с. 88 лишняя запятая перед скобкой “и соотношение реагентов, (“.
- 6) В подписях рисунков 46, 49 не хватает времени эксперимента (14 или 28 дней). На графиках рис. 38, 45, 51 не приведены единицы измерения по оси y.
- 7) Для наглядной информации удобна была бы сводная таблица в приложении всех

полученных соединений.

В целом, материалы автореферата, диссертации и опубликованных материалов дают основание утверждать, что диссертация Блохина Михаила Евгеньевича «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» является самостоятельным завершённым научным исследованием, в котором были разработаны эффективные подходы к синтезу терпеновых производных фенилпропановых кислот как потенциальных агентов терапии метаболического синдрома.

Представляемая к защите работа полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), а её автор, Блохин Михаил Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия (химические науки), 1.4.16 Медицинская химия (химические науки).

30.10.2025

Буракова Екатерина Анатольевна



кандидат химических наук (специальность 02.00.10 биоорганическая химия (1.4.9. биоорганическая химия), научный сотрудник Российско-франко-японской лаборатории бионанотехнологии Физического факультета Новосибирского государственного университета

e-mail: ekaanabur@yandex.ru

моб. тел. +7 913 925 30 66

Подпись к.х.н. Бураковой Е.А. удостоверяю

Ученый секретарь

Новосибирского государственного университета

к.х.н. Тарабан Е.А.



Новосибирский государственный университет

ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090.

Тел. (383) 330-32-44. Факс (383) 330-32-55.

Адрес в интернете: //www.nsu.ru

E-mail: rector@nsu.ru

