

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного совета 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)
г. Новосибирск

21 ноября 2025 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии Блохина Михаила Евгеньевича на тему: «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.16 – медицинская химия.

Научный руководитель: д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, профессор Академии Наук Республики Татарстан, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук, г. Казань;

Буракова Екатерина Анатольевна, кандидат химических наук, научный сотрудник Российско-Франко-Японской лаборатории бионанотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» г. Новосибирск;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

На заседании присутствовали 20 членов диссертационного совета из 25, в том числе:

1) Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, председатель	1.4.16.
2) Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., доцент РАН, зам. председателя	1.4.3.
3) Патрушев Сергей Сергеевич	к.х.н., учёный секретарь	1.4.16.
4) Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., член совета	1.4.3.
5) Багрянская Ирина Юрьевна	д.х.н., член совета	1.4.4.
6) Басова Тамара Валерьевна	д.х.н., член совета	1.4.4.
7) Гатилов Юрий Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
8) Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3.
9) Казанцев Максим Сергеевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
10) Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., член совета	1.4.3.
11) Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3.
12) Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., член совета	1.4.16.
13) Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3.
14) Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., член совета	1.4.3.
15) Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., член совета	1.4.16.
16) Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3.
17) Шелковников Владимир Владимирович	д.х.н., член совета	1.4.4.
18) Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., член совета	1.4.16.
19) Шундрин Леонид Анатольевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
20) Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., член совета	1.4.16.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Внимание. Продолжаем нашу сегодняшнюю работу. Следующей защитой в нашей повестке сегодняшнего дня является диссертация Блохина Михаила Евгеньевича по специальности «Органическая химия» и «Медицинская химия». В зале присутствуют 20 членов диссертационного совета, из них 6 по медицинской химии, 8 по органической химии. Кворум есть, и мы можем приступить к работе. Один оппонент есть, второй не смог присутствовать на защите по уважительной причине, но прислал положительный отзыв, поэтому мы можем приступить к работе. Слово Сергею Сергеевичу.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Коллеги. В диссертационном деле Блохина Михаила Евгеньевича имеется заявление, поданное 9 сентября 2025 года, копия свидетельства об окончании аспирантуры, копия справки о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, отзыв научного руководителя: доктора химических наук Лузиной Ольги Анатольевны, заключение организации, в которой выполнялась диссертация – наш институт (НИОХ СО РАН), отзыв ведущей организации, а именно Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Два отзыва официальных оппонентов: доктора химических наук, профессора Академии наук Республики Татарстан Газизова Альмира Сабировича и кандидата химических наук Бураковой Екатерины Анатольевны. Пять положительных отзывов на автореферат и проект заключения диссертации. Михаил Евгеньевич, Вам слово.

Блохин Михаил Евгеньевич

Добрый день, тема моей работы – «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома». Метаболический синдром является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, поскольку число пациентов, зарегистрированных на данный момент, составляет более 500 миллионов, и данное число стремительно увеличивается. Вообще, сам по себе метаболический синдром – это не самостоятельное заболевание, а совокупность различных симптомов, которые проявляются из-за ведения нездорового образа жизни.

К основным симптомам метаболического синдрома относят ожирение, повышенный уровень глюкозы и триглицеридов в крови, повышенное артериальное давление, инсулинорезистентность. Данная совокупность симптомов может приводить к развитию более тяжелых заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и ряд других. На данный момент для терапии метаболического синдрома

используют препараты двух типов: первый – это препараты, которые влияют на углеводный профиль и инсулинорезистентность, среди которых агонисты PPAR-гамма (глитазоны); и препараты, влияющие на липидный профиль и снижение массы тела, среди которых также есть агонисты PPAR-альфа (фибраты). Порядка 20 лет назад при изучении рецепторов PPAR и их агонистов был открыт новый класс препаратов, названный глитазарами. Данный класс препаратов содержит в одной структуре свойства альфа- и гамма-агонистов. Первичные исследования глитазаров показали, что они обладают более выраженным эффектом в сравнении с композицией соответствующих монопрепаратов альфа- и гамма-агонистов. Вообще рецепторы PPAR – это подсемейство ядерных рецепторов, активация которых приводит к повышению экспрессии генов, которые отвечают за метаболизм углеводов и липидов.

Опишем краткий механизм активации. Агонист PPAR проникает в ядро клетки и связывается с рецептором PPAR, активируя его. Далее происходит образование активного комплекса с другим рецептором – RXR. Данный активный комплекс связывается с элементами ответа на участке ДНК, что приводит к повышению экспрессии генов, которые как раз отвечают за метаболизм углеводов и липидов.

Рядом фармацевтических компаний было разработано несколько глитазаров, которые показали в клинических испытаниях высокую эффективность. Однако на различных фазах исследований из-за высокой токсичности разработка большинства из них была прекращена. На данный момент в мире одобрено только два глитазара, но для локального применения. Сароглитазар – на территории Индии и чиглитазар – на территории Китая. Различие в побочных эффектах, вероятно, связано с липофильной частью, выделенной черным и красным, с различной структурой липофильной части. И мы предположили, что химическая модификация липофильной части может снизить побочные эффекты или вовсе их подавить.

В частности, в качестве липофильной части мы предложили вводить фрагменты природных соединений, поскольку, помимо собственной биологической активности, они обладают безопасными метаболическими путями, выработанными в процессе эволюции. В качестве структурного прототипа для синтеза потенциальных глитазаров была выбрана структура тезаглитазара, поскольку введение объемных липофильных фрагментов в его структуру может снижать побочные эффекты. В частности, для тезаглитазара было показано, что он вызывает почечную и сердечную недостаточность. Таким образом, вводя объемные липофильные фрагменты, можно снизить токсичность в отношении почек, обеспечив преимущественное метаболизирование в печени. Для связывания три- и

дитерпеновых кислот, а также монотерпеноидов с ключевым структурным фрагментом был выбран аминоксанолильный линкер.

Таким образом, целью данной работы являлся синтез терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты. Для этого были поставлены следующие задачи: разработать методику синтеза производного (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропаноата с терминальной аминоксанолильной группой для связывания с терпеновыми фрагментами; далее синтезировать три- и дитерпеновые кислоты, а также вторичные амины монотерпеноидов с данным ключевым фрагментом; на основе соединений-лидеров синтезировать их аналоги с варьированием линкера, а именно его длины, структуры, а также типа связывания с терпеновым фрагментом.

Первый подход к синтезу ключевого фрагмента **6** был основан на условиях получения тезаглитазара из патента AstraZeneca. В качестве стартового соединения был выбран аминоксанолинол. Таким образом, в 7 стадий нами был получен ключевой амин **6** с суммарным выходом по этому подходу 4%. Однако на промежуточных стадиях данного подхода наблюдались низкие выходы продуктов реакции, а также образование побочных продуктов. В связи с этим данная методика была оптимизирована. И вместо мезилового производного **2** синтезируется бромид **7**. Далее он вступает в реакцию с тирозолом, давая спирт **3** с выходом 88%. И, минуя стадию получения мезилового производного, в условиях реакции Мицунобу он напрямую реагирует с фенолом **5**. В результате, оптимизация данного подхода позволила повысить суммарный выход ключевого фрагмента **6** до 50%. Также в ходе работы был разработан второй подход, где в качестве стартового соединения выбран тирозол. Данная методика примечательна тем, что присоединение аминоксанолильного линкера происходит на последней стадии, что позволяет с легкостью варьировать его структуру на последних этапах. Суммарный выход составил 54%. Также был разработан подход №3, подход конвергентного синтеза, при котором сначала из терпеновой кислоты синтезируется ее хлорангидрид. Далее его реакцией с аминоксанолином получаем соответствующий спирт **14**, который в условиях реакции Мицунобу реагирует с фенолом **12**. Данный подход примечателен тем, что ключевой фрагмент с фармакофорной группой участвует в меньшем количестве стадий, что позволяет снизить его потери.

Таким образом, нами было предложено три подхода к синтезу целевых соединений, позволяющие в зависимости от поставленных задач в разном порядке собирать целевые соединения. Ключевой амин **6** далее вводили в реакцию с тритерпеновыми кислотами, а именно: бетулоновая, дигидробетулоновая, коросоловая, урсоловая, глицерретовая, ацетилглицерретовая. Реакцию проводили в присутствии ДИПЭА, HBTU, ДМФА. Далее

проводили очистку и гидролиз сложноэфирной группы. Так были получены амиды **16а-е**. Анализ данных глюкозотолерантного теста на мышах с развитым ожирением и инсулинорезистентностью показал, что прием амида дигидробетулоновой кислоты приводит к наиболее выраженной гипогликемической активности. Анализ гиполипидемической активности показал, что прием **16б** приводит также к снижению уровня общего холестерина в крови, при этом не влияя на уровень щелочной фосфатазы в сравнении с препаратом сравнения – тезаглитазаром, что не свидетельствует о влиянии на ферменты печени.

Аналогичным образом были синтезированы амиды дитерпеновых кислот, а именно изопимаровой, дегидроабетиновой, абетиновой и ламбертиановой кислот. Анализ данных биологической активности показал, что наиболее эффективным в снижении уровня глюкозы оказалось производное изопимаровой кислоты **16ж**. Однако изучение данных биохимического анализа показало, что данное производное не влияет на уровень общего холестерина и триглицеридов, хотя косвенное влияние на липидный обмен было отмечено тем, что в ходе эксперимента снижалась масса тела контрольной группы, принимавшей **16ж**. Также Громовой Марией Александровной, помимо изопимаровой кислоты, были представлены ее производные по 15-му положению с ароматическим фрагментом. Поэтому по подходу №3 из данных производных были синтезированы соответствующие 4-метокси, 3-метокси, 4-нитро и 2-нитро производные **15л-о**. Анализ гипогликемической активности данных соединений показал, что все они проявляют гипогликемический эффект, однако наиболее выраженным эффектом обладает 2-нитрофенильное производное. Что касается гиполипидемической активности, то по данным биохимического исследования данные производные не влияют на уровень холестерина и триглицеридов, однако 2-нитрофенильное производное все же снижает уровень триглицеридов в крови.

Также ключевой амин **6** может вступать в реакцию с альдегидной группой монотерпеноидов. В связи с этим, по реакции восстановительного аминирования с последующим гидролизом сложноэфирной группы был получен ряд вторичных аминов ациклического, циклического и бициклического рядов. Монотерпеноиды, содержащие кетогруппу, также могут вступать в эту реакцию, однако в результате будет образовываться смесь трудноразделимых изомеров. Поэтому был предложен следующий подход: из ключевого фрагмента **12** синтезируется соответствующее бромэтиленовое производное, а из монотерпеноидов, содержащих кетогруппу или спиртовую группу, синтезируется соответствующий амин.

Так, в три стадии из (–)-ментола был синтезирован ментиламин **20**, экзо-борниламмин был предоставлен Курановым Сергеем Олеговичем, бромид **17** был синтезирован реакцией фенола **12** с дибромэтаном в присутствии карбоната калия в ДМФА. Далее реакцией бромида **17** с соответствующими аминами в присутствии триэтиламина в ДМФА, очисткой и гидролизом сложноэфирной группы были получены вторичные амины **16p-п**. Однако все амины монотерпеноидов данной структуры не проявили гипогликемической и гиполипидемической активностей. Поэтому на данном этапе стоит отметить несколько соединений-лидеров: среди тритерпеновых кислот – амид дигидробетулоновой кислоты, а среди дитерпеновых кислот – это амид изопимаровой кислоты, а также 2-нитрофенильное производное.

Второй этап данной работы был посвящен модификации линкера, который связывает липофильную и фармакофорную части. В качестве модификаций было предложено следующее: изменение его длины, типа связывания с липофильной частью, а также замена ароматического фрагмента в линкере на его биоизостерный аналог.

Первое: модификация длины. По подходу №2 были синтезированы соответствующие амины с различной длиной аминоспиртового линкера, но поскольку C2-C6 аминоспирты являются коммерчески доступными, а более длинные нет, то более длинные аминоспирты необходимо было синтезировать. Для этого из соответствующих циклических кетонов сначала синтезировали оксим, далее перегруппировкой Бекмана был получен соответствующий лактам. Далее лактам раскрывали до ω-аминокислоты, однако дальнейшее ее восстановление не увенчалось успехом, вероятнее всего из-за низкой растворимости исходной ω-аминокислоты, поэтому сначала провели защиту аминогруппы для увеличения растворимости и липофильности, и далее уже успешно восстановили карбоксильную группу до спиртовой.

Полученные N-Вос-аминоспирты в условиях реакции Мицунобу взаимодействовали с фенолом **12**, далее проводили снятие Вос-защиты и амины **6б-ж** далее вводили в реакцию с дигидробетулоновой кислотой в присутствии ДИПЭА, НВТУ в ДМФА. Далее аналогично проводили гидролиз и выделение целевых соединений. Так были получены целевые амиды **25б-ж**. Анализ гипогликемической активности данных производных показал, что все они обладают гипогликемической активностью, однако с увеличением длины аминоспиртового линкера выраженность данной активности снижается. И в случае C8-C12 амидов активность вовсе пропадает. Что касается активности на липидный профиль, то здесь наблюдается, что гиполипидемическая активность не зависит от длины линкера, поскольку

помимо C2 производного, которое раньше проявляло активность, также активность проявляет C5 производное.

Второй этап – это модификация типа связывания линкера с липофильной частью. Поскольку ранее синтезированные амины монотерпеноидов не проявили выраженной активности, то было предложено исключить аминокислотный линкер из структуры вообще и напрямую соединять монотерпены с ключевым фрагментом. Так, реакцией фенола **12** с различными монотерпеновыми спиртами в условиях реакции Мицунобу с последующим гидролизом сложноэфирной группы был получен ряд эфиров **27а-и**. Анализ гипогликемической активности показал, что все они обладают мощной активностью в отношении мышей с развитым ожирением и сахарным диабетом. Анализ влияния на липидный профиль показал, что в большинстве случаев монотерпеновые производные данной структуры не влияют на уровень холестерина, кроме миртенольного производного **27б**, однако все производные обладают триглицерид-снижающей активностью, особенно производное **27ж** с фрагментом периллового спирта.

Третий этап – это замена ароматического фрагмента в линкере на его биоизостерный аналог. Поскольку ближайшим и наиболее простым в синтезе биоизостером бензольного кольца является триазол, то было предложено синтезировать триазолы из двух структурных блоков, а именно пропаргилового эфира монотерпена и азидного структурного фрагмента с фармакофорной частью. Так, из монотерпеновых спиртов реакцией с пропаргилбромидом в основных условиях были получены соответствующие эфиры **28а-з**. Реакцией фенола **5** с дибромэтаном в присутствии карбоната калия был получен бромид, который далее переводили в азидное производное с помощью азид натрия в ДМФА. Так был получен азид **30** с выходом 94%. Далее пропаргильные эфиры конденсировали с азидным структурным блоком **30** в условиях реакции циклоприсоединения, проводили очистку и гидролиз сложноэфирной группы. Так был получен набор монотерпеновых триазолов **38а-з** и производное изопимаровой кислоты **31и**. Анализ данных глюкозотолерантного теста показал, что замена тирозольного линкера на его триазольный аналог приводит к снижению гипогликемической активности почти в два раза, как в случае изопимаровой кислоты, так и в случае фарнезола. Однако данная замена не влияет на изменение активности в отношении липидного профиля. Таким образом, по результатам данной работы было синтезировано 14 тритерпеновых производных, среди которых наиболее активным оказалось производное дигидробетулоновой кислоты с C2 аминокислотным линкером. Также 11 дитерпеновых производных, среди которых наиболее активными оказались амид изопимаровой кислоты с C2-линкером и ее 2-нитрофенильное производное. А также 25 монотерпеновых

производных, среди которых соединениями-лидерами можно назвать весь класс простых эфиров. Личный вклад автора данной работы состоял из всей синтетической части, анализа данных, выделения и адаптации полученных данных. В химической части коллегами из отдела медицинской химии были предоставлены различные терпеновые кислоты и монотерпеноиды. Фармакологические исследования были проведены коллегами из лаборатории фармакологических исследований.

Таким образом, по результатам данной работы можно сделать выводы:

- Предложены подходы к синтезу потенциальных дуальных агонистов PPAR α , γ на основе ди- и тритерпеновых кислот и монотерпеноидов. Разработаны методики рационального синтеза фрагмента (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропаноата с терминальными амино- или бромометиленовыми группами.
- Синтезированы серии амидов тритерпеновых кислот с фрагментом этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что среди амидов тритерпеновых кислот наиболее активным оказалось производное дигидробетулоновой кислоты. Показано, что увеличение длины аминокислотного линкера, связывающего фрагменты дигидробетулоновой и (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислот, приводит к снижению целевой активности.
- Синтезирована серия амидов дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что гипогликемической и гиполипидемической активностями обладают амиды, полученные из изопимаровой кислоты и ее производных.
- Синтезирована серия вторичных аминов монотерпеноидов с фрагментом (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, а также 2 серии простых эфиров монотерпеноидов, связанных с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты через тирозольный или триазольный линкер. Оценка целевой активности полученных производных позволила идентифицировать простые эфиры монотерпеноидов с тирозольным линкером как перспективный класс соединений, проявляющих выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности, превышающие показатели препарата сравнения.

Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Кто бы хотел задать вопросы? Да, Елена Григорьевна, в микрофон, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Я хотела спросить, а докинг Вы вообще не делали, да? То есть Вы сразу меняли линкер, а думали как-то о мишени и все прочее? Как-то не прозвучал данный момент.

Блохин Михаил Евгеньевич

Поскольку известно, что фармакофорная часть в наших соединениях достаточно известна и изучена в докинге, поэтому мы точно знаем, что она связывается с данными рецепторами. Однако расчеты конкретно наших соединений пока что не проводились, но мы нашли коллег, которые готовы взяться за эту работу, поэтому скоро будут проводиться расчеты.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

И еще такой вопрос, как вы считаете, можно будет сделать сокристалл с белком, посмотреть на саму структуру?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, известны сокристаллы агонистов с данным рецептором, поэтому в перспективе, да, я думаю, можно сделать.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Понятно, потому что, может быть, использовать подход, как в предыдущей диссертации говорилось, про то, что фторы можно вводить. Если вводить фторы и в мишень и сам ингибитор, то можно по ЯМР, например, посмотреть формирование такого комплекса.

Блохин Михаил Евгеньевич

Введение фтора также планировалось, однако это дальнейшая работа, и на данном этапе пока что не проводилась.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

У меня, на самом деле, несколько вопросов. Можно начать с химии. Вот, по-моему, 11 слайд у Вас был. У вас есть хлорангидрид некой терпеновой кислоты и аминоспирт. Почему реакция будет идти по аминогруппе, а не по спиртовой?

Блохин Михаил Евгеньевич

Аминогруппа более нуклеофильна, чем спиртовая.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

И вообще нет никаких продуктов образования сложных эфиров?

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет, селективно протекает реакция.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

То есть идет только по аминогруппе?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Ничем спирт не защищали?

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Просто у нас такие реакции были, и не всегда они шли именно по этой группе. Тогда откройте слайд, где Вы работали с борнилами. Слайд не записала себе. Да, в презентации появилось, а в автореферате нет, что Вы потом обрабатываете кислотой, то есть на схеме 9 в автореферате откуда-то берутся потом гидрохлориды.

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, в автореферате есть опечатка.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Да, а здесь, соответственно, Вы это добавили. И на самом деле такой важный тоже еще вопрос, химический. Когда Вы говорите о том, что Вы используете соединения терпенового ряда, одно из важных аспектов, касающихся соединений терпенового ряда, это возможность использовать их в энантимерно чистом виде. Правильно? Нигде по автореферату или по тексту нигде не упоминали ни разу, работали ли Вы с

индивидуальными изомерами или нет, а в некоторых местах вообще не очень понятно: мои любимые бициклические производные, например, на схеме 13 в автореферате, где у бициклического производного расположения заместителей в бицикло-2,2,1 остане вообще не указываются. Перилловый спирт, с которым Вы работаете, он смесь изомеров?

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет, это все монотерпеновые спирты оптически чистые.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

В перилловом спирте где-нибудь, Вы можете показать?

Блохин Михаил Евгеньевич

Ну, тут не отмечено.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Но где-нибудь есть его положение? Да, вот перилловый спирт.

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, но не отмечено.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

То есть Вы работали всегда с какими-то индивидуальным изомером?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, то есть в случае монотерпеновых спиртов и некоторых альдегидов были все индивидуальные вещества, то есть оптически чистые, где один изомер.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Это важно, на самом деле. Такие моменты отмечать. И то же самое касается борнанных производных, в которых Вы не пишете расположение экзо или эндо изомера. На борниламине Вы пишете, а где вот Вы получали пропаргильные эфиры – нет. Да, вот, нижний. Вот он экзо или эндо? Фенхол здесь в какую сторону?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, здесь экзо.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Да. И сразу здесь возникает вопрос: есть доступный борнеол, а его не пробовали или он не получился?

Блохин Михаил Евгеньевич

Он, к сожалению, не получился.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Хорошо. Ладно, спасибо. На 18-й странице автореферата Вы пишете: «Оценка маркеров повреждения печени также показала отсутствие острого гепатотоксического действия, и на протяжении всего эксперимента соединения показали незначительное влияние на ферменты печени». Каким образом это делалось? Это бралась кровь на протяжении всего эксперимента или когда животных выводили из эксперимента?

Блохин Михаил Евгеньевич

Биохимические параметры измерялись в конце эксперимента. То есть проводился забой мышей и далее брался анализ крови на биохимию. И как раз-таки фиксировали конечный результат. То есть в ходе эксперимента анализ крови, кроме как измерения концентрации глюкозы, других измерений не проводили.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Хорошо, ладно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Давайте я задам кучку вопросов, в основном терминологических. Вот глядим на вот этот слайд. Например, соединение **286**. Вы утверждаете, что оно оптически чистое. Это так?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, это цитронеллол.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Нет, цитронеллол, у нас в лаборатории есть действительно один конкретный энантиомер. Есть смесь энантиомеров по положению вон той алифатической метильной группы. Понятно, что тот, который смесь, он намного дешевле. Обычно в первый раз берут конкретно его. А тот, который содержит определенную конфигурацию метильной группы, причем только по одной, он намного дороже и используется реже. Вы что брали?

Блохин Михаил Евгеньевич

Исходя из того, что написано на банке, это был оптически чистый.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Какой чистый? Какой из изомеров?

Блохин Михаил Евгеньевич

Вроде бы (R)-изомер.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Окей. У вас там был нарисован 3,7-диметилоктан-1-ол на предыдущем слайде, когда Вы Ольге Ивановне отвечали на вопросы, где он был полностью гидрированный, а у него как?

Блохин Михаил Евгеньевич

Он же симметричный.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да? В каком месте? Ладно, можно не отвечать, я знаю, у нас есть только рацемат. Поэтому, когда отвечаете на такие вопросы, это такой важный момент. Плюс, надо сказать, что не все соединения, допустим, содержащие пинановый фрагмент, они действительно оптически чистые у нас. То есть не знаю, что использовали Вы, но многие из них имеют оптическую чистоту несколько ниже 100%.

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, там порядка 90-95%.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Это не оптически чистые. Пошли по терминологии. Все эти соединения Вы называете здесь монотерпеновыми спиртами. Есть ли тут не монотерпеновые спирты?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, фарнезол, например.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А он кто?

Блохин Михаил Евгеньевич

Он сесквитерпен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Просто терминологически Вы всё время его называли монотерпеном, что не совсем правильно. Так, дальше на слайде 25 Вы меня немножко так удивили. Вы сказали, что все эти соединения не проявили высокой активности, но есть соединения-лидеры. Как-то одно противоречит другому.

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет, я сказал, что все монотерпеновые амины не проявили активность.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, а соединение-лидер – это вон то?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, то есть монотерпеновые производные не проявили, а вот...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А какое? Просто соединение-лидер обычно одно, остальное все хиты. Вот недавно Юрий Викторович читал как раз лекцию в эту среду на эту тему, если Вы помните, определение, которое он давал. Соединений-лидеров не может быть 10 или 6. У вас есть какие-то вот реальные соединения-лидеры, исходя не только из биологической точки зрения, но и из химической? Можете сказать, какие на ваш взгляд были бы наиболее перспективные? Например, из тритерпеновых кислот.

Блохин Михаил Евгеньевич

Из тритерпеновых наиболее перспективным является амид дигидробетулоновой кислоты с C2-линкером.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

И он является лидером, да?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, лидером среди тритерпеновых кислот.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А среди дитерпеновых?

Блохин Михаил Евгеньевич

Там амид изопимаровой кислоты без 2-нитрофенильного фрагмента.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Вот так эта формулировка должна быть. Еще один вопрос. Откройте какой-нибудь биологический слайд. Вы много рассказываете про активность, но здесь ни слова про активность на самом деле нет. Есть только слова про эффективность. Чем отличается активность от эффективности?

Блохин Михаил Евгеньевич

Активность – это в принципе активность соединения, а эффективность.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Активность – это доза. А Вы про дозу не говорите, вот здесь в каких дозах они используются?

Блохин Михаил Евгеньевич

Тридцать миллиграмм на килограмм.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Все? Во всех случаях?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, все, кроме метформина, который использовался в дозе 250 мг/кг.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Понятно, он у Вас и подписан, но это надо было подписать. И, соответственно, вот вывод 2, где у вас там говорится про активность. Если Вы использовали везде одну и ту же дозу, то Вы имели ввиду эффективность. Правильно понимаю?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, потому что все производные, не только тритерпеновые, но все в принципе даются в дозе 30 миллиграмм на килограмм.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

И Вы дозозависимый эффект не смотрели?

Блохин Михаил Евгеньевич

Пока что нет, это наши будущие исследования.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Соответственно, активность в определении медицинской химии Вы не определяли? Вы определяли эффективность?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Так, еще вопросы? Да, Алексей Яковлевич.

Член диссертационного совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич

Начнем с 13 слайда и других это тоже касается. Для гидролиза сложных эфиров Вы используете гидроксид лития. А почему Вы используете гидроксид лития, а не гидроксид калия или натрия?

Блохин Михаил Евгеньевич

Использование гидроксида лития – это гидролиз в мягких условиях. Если мы будем использовать гидроксид натрия или калия, то там придется проводить реакцию с нагреванием. И, к тому же, это более сильное основание.

Член диссертационного совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич

И что, тогда может амидная группа затрагиваться? Или в вашем случае амидная группа не затрагивается?

Блохин Михаил Евгеньевич

По крайней мере, при нагреве может происходить отрыв этоксигруппы, как наблюдалось в некоторых случаях. Просто я пытался провести гидролиз сложноэфирной группы с помощью гидроксида калия или натрия. И, помимо реакции гидролиза, идет еще отрыв этокси-фрагмента.

Член диссертационного совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич

Понятно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А вот здесь же, Вы здесь на стадии получения амидов использовали НВТУ, а он зачем там нужен?

Блохин Михаил Евгеньевич

Это конденсирующий агент, то есть он создает хорошую уходящую группу у кислоты.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

ДИПЭА же конденсирующий агент?

Блохин Михаил Евгеньевич

НВТУ создает хорошую уходящую группу, а ДИПЭА – как основание, для отрыва протона.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще у меня вопрос на слайде 39 по условиям реакции. Вот здесь у Вас реакция циклоприсоединения. Вы действительно использовали медь два? А что в качестве восстановителя? Гидразин?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть, это можно делать вместо использования аскорбата натрия?

Блохин Михаил Евгеньевич

Вместо аскорбата натрия, да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А почему так делали?

Блохин Михаил Евгеньевич

В литературе описана такая методика и на тот момент аскорбата натрия еще не было, а гидразин гидрат был под рукой.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть, никакой глубокой мысли нет, а просто взяли то, что было?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, то есть, это также распространенная методика.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Еще вопрос, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Михаил Евгеньевич, в перерыве я решил посмотреть Ваш автореферат и увлёкся. Поэтому задам вопросы по автореферату, что вполне допустимо. Там, где Вы рассматривали монотерпеноиды и в обосновании последующего синтеза Вы написали, что это связано с тем, что наличие вторичной аминогруппы в липофильной части может препятствовать селективному связыванию с рецепторами PPAR. А то, что Вы рисуете на схемах – это протонированные вторичная аминогруппа, их свойства существенно отличаются. Вы с чем имели дело то: с протонированной формой или нет?

Блохин Михаил Евгеньевич

Конечное соединение было в виде гидрохлорида.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

И также оно участвует в процессе, если через желудок таблетка, то там соляной кислоты много. То есть это протонированная форма и она может не препятствовать.

Блохин Михаил Евгеньевич

Для этого необходимо изучать фармакокинетику и это наши планы на будущее.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

То есть это необоснованное заявление?

Блохин Михаил Евгеньевич

Это наше предположение.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Там написано, как я прочитал, здесь вы делаете вывод. Вы здесь рисуете именно, что у вас анион – хлор. Вы показали, что там есть хлор-анион? Я к чему клоню: если у Вас есть гидроксильная группа в карбоксильной группе. И, как правило, в таких соединениях, где у Вас есть и вторичная аминогруппа и с карбоксильная группа, могут быть цвиттер-ионные образования. Или димерные, когда протоны обмениваются. То есть не обязательно это может быть хлор, Вы это показали?

Блохин Михаил Евгеньевич

Элементный состав не делали.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Спасибо. Не показали, а рисуете его на картинках. Так, теперь о достоверности табличных данных, которая для медицинской химии имеет существенное значение. У Вас до таблицы 3 ссылки идут, а вот дальше Вы на таблицы не ссылаетесь, например: на таблицу 4 ссылок нет, но по смыслу можно понять. Например, возьмем таблицу 5. Значит, вот я сопоставил таблицу 4, где Вы даёте, значит, данные по гипогликемической активности, то есть снижению глюкозы, как я понимаю, и таблица 1. Соединение-лидер 916 Вы сопоставляете, видимо, с контролем жирной диеты, наверное, да?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

И абсолютные значения у вас приведены. Если мы посмотрим на абсолютные значения, то 916 снижает примерно, как тезаглитазар. А в таблице 4 он снижает с существенно большей достоверностью данных, поскольку у Вас определено плюс-минус, я не знаю, как был проведен расчет, через сигму квадрат или просто среднее арифметическое, но достоверно больше на 100 единиц. То есть существенные отклонения от данных двух таблиц, которые говорят об одном и том же, где Вы с тезаглитазаром сопоставляете. И данные существенно отличаются. Где достоверно?

Блохин Михаил Евгеньевич

Это были разные эксперименты с разницей в почти три года.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

И что?

Блохин Михаил Евгеньевич

Поскольку разные эксперименты...

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Вы же приводите везде плюс-минус, то есть Вы делали серию, по крайней мере считали среднее арифметическое. А если бы отклонения были в рамках или немножко отличались, но здесь отличаются существенно. В этом и есть мой вопрос.

Блохин Михаил Евгеньевич

Я правильно понял, что активность в первой и четвертой таблице она разная?

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Здесь у Вас приведен AUC – это интеграл под кривой, да?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Вот он и отличается.

Блохин Михаил Евгеньевич

По сравнению с первым экспериментом, да, отличается. Но поскольку, собственно, модель была немного другая, и разница в экспериментах была в три года. То есть это и мыши другие, и немного другая модель.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

А еще немного по логике и по введению, когда Вы рассматривали дитерпеновые фрагменты, Вы ввели нитро-фенильное замещение, да? И в орто-положении, когда нитрогруппа, соединение-лидер **91n** у Вас показало очень хороший результат, да?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Подтверждаете? Хорошо. И Вы написали: «для получения синтезированы ряд амидов изопимаровой кислоты, модифицированной по двойной связи». А как Вы её модифицировали – не приведено? Вы сами модифицировали?

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет, это были готовые производные изопимаровой кислоты.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

То есть Вы не сами модифицировали соединения, а взяли готовые соединения?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, данные соединения были предоставлены.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

А вопрос, собственно, такой: вот мы получили, что у вас нитрогруппа во втором положении существенно улучшает показатели AUC. Но дальше этот прием для других соединений не использовали, хотя именно в таком ряду, именно такое введение 2-нитрогруппы, Вы четко показали, дает колоссальное, существенное увеличение активности. И возникает вопрос, почему этот подход был отодвинут? Может, он как-то на что-то плохо влиял?

Блохин Михаил Евгеньевич

Безусловно, поскольку есть вот такие высокоактивные соединения, нужно изучать их в дальнейшем, проводить какую-то дальнейшую модификацию. Но пока что мы этим не занимались.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

То есть Вы просто взяли и...

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, нам предоставили производные изопимаровой кислоты, и вот мы провели первичный скрининг.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

А, теперь я понял, то есть этот вопрос был в синтезе, то есть нужно тогда было бы Вам самому синтезировать такие соединения. А Вы где-то довольно часто использовали готовые, а тут не с руки было синтезировать.

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет, скажем так, если мы нашли активное соединение такой структуры, то если необходимо, а это необходимо, далее мы синтезируем производные уже другого типа. Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Вы такого типа соединения не делали еще?

Блохин Михаил Евгеньевич

Но в данном случае не синтезировали еще.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, еще вопросы? Да, Виктор Михайлович.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

Скажите, пожалуйста, Вы везде рисуете фрагмент фенилпропановой кислоты (*S*)-конфигурации. В процессе всяких химических обработок не может ли меняться конфигурация в этом центре?

Блохин Михаил Евгеньевич

В данном случае, в ходе данной работы, не наблюдались изменения.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

А каким образом вы это определяли?

Блохин Михаил Евгеньевич

Поскольку данная CH_2 -группа, она имеет определенные химические сдвиги в сигнале ЯМР, и при модификации сдвигов не наблюдалось.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

Что если будет (*R*)-конфигурация сдвига, то это существенно изменится. Насколько я понимаю, в оптических изомерах это не будет отличаться. Речь то идет об этом, что (*S*)-конфигурация на (*R*)-конфигурацию, например, частично поменялась.

Блохин Михаил Евгеньевич

По крайней мере мы таких реакций, чтобы происходило изменение конфигурации, мы не проводили.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

То есть, Вы не исключаете? Если бы Вы не рисовали одну конфигурацию, то тогда вопросов нет.

Блохин Михаил Евгеньевич

Изначально у нас она оптически активна, но...

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

Нет, изначально, да, я и сказал, что в процессе обработки, там вот щелочные были условия.

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, мы такие реакции проводили.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

Да, я могу представить, что, например, могла бы конфигурация поменяться.

Блохин Михаил Евгеньевич

Мы такого, по крайней мере, не наблюдали.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович

Это один вопрос, а теперь... Если у вас, допустим, один этот с (S)-конфигурацией, очень часто вот эти биологически активные соединения с одной конфигурацией работают, а с другой конфигурацией не работают. В связи с этим, если Вы нарисовали вот такую конфигурацию, не планируете ли Вы изучать подобные соединения, вернее, те же самые соединения практически, но уже с (R)-конфигурацией? Потому что, может быть, их биологические свойства будут сильно отличаться. Все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

По монотерпеновой части.

Блохин Михаил Евгеньевич

Поскольку монотерпеновые производные, в целом, обладали мощной активностью, то есть смысл синтезировать всю линейку изомеров и далее уже ее проверять.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Вы не делали, но планируете?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, поскольку это перспективное направление.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ольга Ивановна, у Вас остались вопросы?

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Вы обсуждаете в таблице, где у вас какие-то соединения-лидеры, когда наблюдается снижение массы тела. Можно какой-нибудь график со снижением массы тела?

Блохин Михаил Евгеньевич

Например, вот здесь.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Хотела увидеть график, где есть разница, где сильное снижение и поменьше. Таблица 8 в автореферате, последняя по монотерпеновым соединениям. Есть такой график?

Блохин Михаил Евгеньевич

График снижения массы в презентации приведен только один. В основном, мы приводим только биохимические анализы крови.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Хорошо, тогда вопрос такой: насколько хорошо такое резкое снижение массы тела? Вы говорите, что снижение массы тела для соединения **1036** в автореферате 22%, и это хорошо. А хорошо ли это?

Блохин Михаил Евгеньевич

Вообще резкое снижение массы тела – это, скажем так, нелегко для организма, однако другие анализы, в том числе биохимические, показывают, что при этом контрольным животным не плохо.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

То есть животные чувствуют себя нормально?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, животные чувствуют себя нормально. Нет каких-то выбивающихся значений из анализа данных. Но при этом желательно иметь такое соединение, которое будет постепенно снижать массу тела, чтобы не приводило к резкому снижению массы.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Эти препараты подразумеваются на будущее для долгосрочного применения, правильно? Или наоборот? Или пока еще не понятно?

Блохин Михаил Евгеньевич

Вообще у данных рецепторов имеется накопительный эффект. То есть они начинают работать не сразу, поэтому препараты нужно принимать курсом. По сути, каждый день.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Не имеет ли смысл сделать животную модель, например, 2 недели покормили, затем 2 недели посидели просто так. Затем опять 2 недели покормили.

Блохин Михаил Евгеньевич

Опять же это будет в наших дальнейших исследованиях. У нас сейчас пока что идет первичный скрининг, который как раз-таки мы провели. А далее мы уже будем проводить более масштабные исследования, ну и, в частности, такие.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Давайте продолжим философские вопросы. Можно пятый слайд. Мы начинали обсуждать механизмы на предзащите, поэтому продолжим. Насколько я помню, Вы сказали, что все ваши соединения, они воздействуют на рецепторы, меняя экспрессию генов, причем нескольких генов. Во-первых, насколько разные гены меняются свою экспрессию и насколько это связано или не связано с побочными эффектами? Тут соединений достаточно много. Я понимаю, что Вы транскриптомику еще не делали. Но в литературе же есть данные, раз некоторые из них уже лекарства.

Блохин Михаил Евгеньевич

В литературе есть некоторые предположения, что сильная активация PPAR-гамма рецепторов может приводить к кардиотоксичности, которая, например, наблюдаются в случае тезаглитазара, вот, то есть сильная экспрессия генов, скорее всего, может вызывать некоторую токсичность, поскольку, например, PPAR-гамма, он находится в сердечной мышце.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

У меня был вопрос, насколько это может быть связано с экспрессией генов, то есть может быть связано, да?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, то есть сильная экспрессия может вызывать побочные эффекты, но, например, в случае сароглитазара, где ЕС 50 в минус восьмой степени, но при этом не наблюдается кардиотоксичность.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А есть ли у Вас тогда некие мишени и антимисени? Вы сказали, что высокая активность – это плохо, низкая активность – это тоже плохо, и нужен какой-то баланс.

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Можете ли Вы этот баланс получить из ваших *in vivo* экспериментов или нужно что-то еще?

Блохин Михаил Евгеньевич

В целом можно, но желательно еще сделать молекулярное моделирование, поскольку в литературе описаны расчетные методы, которые могут позволить определить степень связывания. Есть даже инфографика в литературе, которая показывает, что баланс между активацией PPAR-альфа и PPAR-гамма должен быть смещен в сторону активации PPAR-альфа в соотношении 60 на 40, или 70 на 30, поскольку сильная активация PPAR-гамма приводит к токсичности.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Понятно. Опять же вот эта табличка на слайде. Вторая фаза исследований прекращена по причине опухоли мочевого пузыря у грызунов. Грызунов изучают на стадии доклинических испытаний. Как это связано с клиническими исследованиями?

Блохин Михаил Евгеньевич

Тут написана информация, которая написана на сайте того, кто проводил клинические исследования. На самом деле, при поиске какой-либо информации по глитазарам, было следующее: здесь приведены наиболее известные, которые дальше всего прошли по стадии клиники, в случае менее известных глитазаров, например, не удалось, кроме структур, найти ничего. То есть, только две статьи, которые просто ведут на сайт компании, которая проводит клинические испытания. Поэтому, одна из причин, по которой был отменен, например, рагаглитазар, была упомянута вот эта причина.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Тогда он должен был быть снят раньше. Видимо, это как-то не повлияло. Я, в общем-то, даже не к этому, хотя это тоже философский вопрос, что тут не совсем соответствие идет. Понятно, что вопрос не к Вам, а к тем, кто эту информацию привел, хотя над ней тоже можно было задуматься, как оно так. Некоторые из этих вот побочных эффектов сделаны на грызунах. Смотрели ли Вы у себя на грызунах какие-то из этих побочных эффектов, есть они или нет?

Блохин Михаил Евгеньевич

Нет. Животный эксперимент, это как раз-таки был наш первичный скрининг, то есть мы смотрели как оно влияет на углеводный обмен, липидный обмен. И из биохимических анализов мы смотрели щелочную фосфатазу, которая показывает гепатотоксический эффект, есть он или нет. Дальнейшие исследования мы проводить будем.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть у Вас достаточно ранняя стадия исследований?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да. Сейчас у нас есть пара соединений-лидеров, которые мы далее будем исследовать на фармакокинетику, на фармакодинамику и другие исследования.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопросы есть? Наверное, достаточно. Все, хорошо, спасибо, теперь соответственно предоставляется слово научному руководителю. Ольга Анатольевна.

Научный руководитель – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Я бы хотела сказать несколько слов о самой работе, о тематике, и потом несколько слов о соискателе. Эта работа к нам пришла, как говорится, не с нашей конкретной идеей. Вообще эти глитазары уже на тот момент были хорошо известны. Известны были фармакофорные фрагменты, но никакой перспективы о том, что соединения, настолько удачно работающие в других странах, будут у нас в стране, не было. То есть эту идею сделать отечественные аналоги нам когда-то преподнесли Владислав Викторович Фоменко и, соответственно, Нариман Фаридович Салахутдинов дал такое задание.

Занимались мы этой темой достаточно долго и поначалу не очень эффективно в некотором роде. То есть Миша попал на эту тему практически с нуля, то есть разбирались и с биологией, и с химией в том числе. Просто, видимо, потому что Миша еще был студент, он не помнит, что мы занимались той тематикой, что выясняли действительно ли меняется конфигурация оптического центра в фенилпропановой кислоте. Это было, мы в свое время с оптически активными ВЭЖХ разбирались с этим делом, не меняется. Это я на всякий случай, раз уж ответ на вопрос не был получен, я его даю.

Но, соответственно, потом работа маленько нас затянула, то есть тритерпеновые кислоты дали нам одно соединение как лидер, ничего другого не появлялось. Мы придумали, что нужно уйти в другие объекты, в дитерпеновые кислоты. Почему мы дальше

не продолжали эти исследования с помощью производных дитерпеновой кислоты? Потому что у них низкая активность в отношении жирового обмена. По сути, там действительно целый класс соединений работает, но у него баланс перенесен на PPAR-гамма, поэтому они не настолько перспективны. И вот уже дальше, когда мы перешли, уже начали вариться в этой теме достаточно серьезно, это была собственная Мишина идея о том, что нужно убрать вообще кислоты, брать монотерпеновые соединения и убрать линкер, и все это вот делать. И вот тут уже целый класс соединений с ярко выраженной и гипогликемической, и гиполипидемической активностью. Безусловно, у нас очень много биологии еще не изучено, но видно, что соединения очень активны и для кандидатской диссертации, я считаю, очень хорошее завершение работы именно то, что обнаружен класс соединений, который в дальнейшем будет требовать более углубленных исследований.

По поводу соискателя. Михаил у нас появился еще со времен университета, но делал дипломную работу немножко по другой тематике. Затем уже, позднее, он получил эту тему и развивал ее. Хочу сказать, что специально для этого взяла такой листок, чтобы не забыть сказать все, что я хотела сказать о Мише. Он очень сильно вырос за это время. То есть он научился хорошо изучать литературу. Он освоил целую кучу химических методов. Он думает сам, растет сам, он стал очень сильно самостоятельным человеком, научным сотрудником и ученым. На данный момент я готова сказать, что он без проблем может генерировать сам какие-то идеи и сам их воплощать. Это очень важно для кандидатской диссертации, для ученого, будущего кандидата наук.

Хочу отметить, что Михаил, помимо того, что просто умен, он ещё и крайне неленив, то есть он трудоспособен, работоспособен, он очень лёгкий на подъём, он делает очень много, руки у него золотые, они растут из нужного места, и вообще просто незаменимый человек. Кроме того, помимо всех этих качеств, он ещё и умеет решать проблемы. Это прям вот такое вот ценное качество. То есть иногда я просто жду, когда же придет Миша и решит все наши проблемы. Просто великолепный человек. Он за это время очень сильно научился на самом деле представлять свою работу. Думаю, что сегодня из-за волнения это не так было ярко, но за счет того, что он научился представлять свою работу, он в конце концов является лауреатом стипендии правительства Новосибирской области, получил премию мэрии Новосибирска, был победителем конкурса инновационных проектов «УМНИК». Кроме того, за время представления своей работы, получал стипендию президента Российской Федерации для аспирантов, что немаловажно. Одной из, на мой взгляд, немножко недораскрученных тем у Миши, это руководство студентами. Это я пыталась воспитать в нем, чтобы воспитать максимально полного научного сотрудника. Но, несмотря

на это, он руководил работой студентов второго курса, курсовых работ. Он ведет лабораторный практикум в университете. В общем, на мой взгляд, просто отличный, готовый, замечательный научный сотрудник, инициативный, способный ставить задачи и решать. Считаю, что, безусловно, по выполненной работе и по качествам нынешним, достоин присуждения степени кандидата наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, Ольга Анатольевна. Слово предоставляется Сергею Сергеевичу для оглашения документов, поступивших в адрес совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Так, начнём с заключения организации, в которой была выполнена диссертационная работа. Диссертация Блохина Михаила Евгеньевича «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» выполнена в лаборатории физиологически активных веществ в НИОХ СО РАН. Соискатель Михаил Евгеньевич работает в НИОХ СО РАН с 6 октября 2017 года, с 1 октября 2021 года по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника в ЛФАН НИОХ СО РАН. В 2021 году Блохин Михаил Евгеньевич окончил Новосибирский государственный университет по специальности химия. С 1 сентября 2021 года зачислен на обучение в очную аспирантуру НИОХ СО РАН по направлению подготовки 04.06.01 «химические науки», специализация «органическая химия». С 9 декабря 2022 года приказом №46 от 9 декабря 2022 года переведен на обучение по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, реализуемой в соответствии с федеральными государственными требованиями по научной специальности 1.4.3 «Органическая химия» и по настоящее время продолжает обучение в очной аспирантуре НИОХ СО РАН. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в НИОХ СО РАН в 2025 году. Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета НИОХ СО РАН, протокол №6 от 5 октября 2021 года. Научный руководитель: доктор химических наук Лузина Ольга Анатольевна.

Отзыв рецензента, кандидата химических наук, научного сотрудника Российско-франко-японской лаборатории бионанотехнологий физического факультета НГУ, Бураковой Екатерины Анатольевны, на диссертационную работу положительный. По итогам обсуждения принято следующее заключение, что актуальность, научная новизна работы, её теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования

сомнений не вызывают. Достоверность обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов установления строения. Все впервые полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрией высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробации на российских и международных конференциях. Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 «Органическая химия» в областях: выделения и очистки новых соединений, развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, а также паспорту специальности 1.4.16 «Медицинская химия» по следующим пунктам: поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров потенциальных физиологически активных веществ на основе знания структурных параметров биомишени и особенностей патогенеза, анализа и модификации структур известных активных соединений и синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений. Обе специальности включены в утверждённую в Министерстве науки и высшего образования РФ номенклатуру научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени.

По теме диссертационной работы опубликовано три статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, получено два патента РФ, опубликованы тезисы десяти докладов на российских и международных конференциях, список приведен. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть работы, является основным. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ, обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку к публикации и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Михаил Евгеньевич являлся исполнителем бюджетного проекта, а также руководителем гранта УМНИК и исполнителем проектов РНФ и РФФИ.

Во время выполнения диссертационной работы Михаил Евгеньевич проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в

аспирантуре занимался педагогической деятельностью – вёл лабораторный практикум по органической химии у студентов Института медицины и психологии им. Зельмана НГУ, а также выступал в качестве научного руководителя курсовой работы по органической химии у студентов 2-го курса.

Таким образом, диссертационная работа «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» Блохина Михаила Евгеньевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия». Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Присутствовало на заседании 40 человек, в том числе 20 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: за 40, против 0, воздержались 0. Протокол заседания №3 от 18 июня 2025 года, подписанный председателем семинара, главным научным сотрудником ЛМХ НИОХ СО РАН, доктором химических наук, профессором Шульц Эльвирой Эдуардовной и секретарём семинара, кандидатом химических наук Финке Анастасией Олеговной. Заключение утверждено директором института Багрянской Еленой Григорьевной, 26 июня 2025 года.

Далее у нас идет отзыв ведущей организации. Данный отзыв подготовил кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН Купрюшкин Максим Сергеевич. Я его прочитаю. Что касается актуальности темы. Во второй половине XX века и в настоящее время наблюдается глобальное распространение двух неинфекционных заболеваний – это ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Несмотря на существенное достижение клинической экспериментальной диабетологии, за последние два десятилетия уровень заболеваемости сахарным диабетом продолжает расти. Перспективным направлением в терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа стало применение агонистов рецепторов PPAR-альфа и гамма.

Активация PPAR-альфа способствует коррекции дислипидемии, снижению уровня холестерина и уменьшению массы тела. В свою очередь, стимуляция PPAR-гамма снижает инсулинорезистентность, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. Концепция одновременной активации обоих рецепторов была подтверждена в ряде 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 Михаила Евгеньевича, «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» приобретает особую актуальность. Её цели – это разработка методов получения новых потенциальных глитазаров, содержащих фрагменты природных терпеноидов, также целенаправленный синтез новых производных и анализ зависимости структура-активность на моделях мышей линии C57Bl/6-Ay. Эта цель является важным как с научной, так и с практической точки зрения. Результаты работы имеют научную и практическую значимость.

Далее в отзыве приведен детальный анализ диссертационной работы на двух страницах, я его полностью зачитывать не буду. Скажу только, что содержание диссертационной работы качественное и является вполне завершенным научным исследованием. Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследований, подтверждены публикациями четырех статей, а также двух патентов РФ. Опубликованные статьи и представленные результаты на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

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

1. Чем автор объясняет наблюдаемый низкий выход в последней стадии синтеза соединения **82**, схема 20?

2. При дизайне структуры, планируемой к синтезу соединений в тексте, никак не обоснована необходимость наличия тирозольного фрагмента (линкера), рисунок 32 и схемы 19. Это будут вопросы по диссертационной работе, исходя из нумерации в вопросах.

3. В работе рассмотрены возможные синтетические пути получения целевых соединений. Далее перечисляются возможные пути, которые будут представлены на слайде. 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 проявляемом 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** и **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 противоречие с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение: диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича полностью соответствует паспортам специальностей 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия» и является актуальной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Михаила Евгеньевича «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» представляет собой завершённую научную 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 положении о присуждении ученых степеней, утвержденным в постановлении правительства РФ от 24 сентября 2013 года, №842 в действующей редакции, а ее автор, Блохин Михаил Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия». Отзыв на диссертацию составлен Купрюшкиным Максимом Сергеевичем, подпись Максима Сергеевича заверена ученым секретарем, кандидатом биологических наук Логашенко Евгенией Борисовной и утвержден исполняющим обязанностями директора Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, кандидатом химических наук Пестряковым Павлом Ефимовичем от 1 ноября 2025 года. Теперь ответы на вопросы.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, Михаил Евгеньевич, ответьте на вопросы.

Блохин Михаил Евгеньевич

Большое спасибо Максиму Сергеевичу и ИХБФМ СО РАН за предоставленный отзыв о моей работе. Сейчас отвечу на замечания.

1. Чем автор объясняет наблюдаемый низкий выход на последней стадии синтеза?

Ответ: здесь имеется в виду первый подход, где используются мезиловые производные. Изначально были использованы условия по получению тезаглитазара, где одним из условий реакции являлся нагрев в течение трех дней при 90 градусах. В данном случае мы наблюдали и потом выделяли в качестве побочных продуктов образование стирольных и аллильных производных, поскольку при высоких температурах как раз-таки может наблюдаться реакция элиминирования, поэтому выходы были низкие. Впоследствии мы решили провести ту же самую реакцию, но при более низких температурах и немного оптимизировав условия реакции и нам удалось поднять выход до примерно 70%. Но, так как уже были разработаны другие подходы, которые были более удобны для нашей работы.

2. Никак не обосновано наличие тирозольного фрагмента (линкера).

Ответ: на самом деле, в тезаглитазаре данный тирозольный линкер, он не то, что линкер, он скорее спейсер, который разделяет фармакофорную часть и липофильную часть терпенового фрагмента. Также было рядом исследований в литературе показано, что помимо разграничения двух фрагментов, он также участвует во взаимодействии с рецепторами.

3. Предложение Максима Сергеевича о том, чтобы присоединять фармакофорный фрагмент на последней стадии.

Ответ: поскольку данный фармакофорный фрагмент является ценным и хочется минимизировать его потери, то была попытка реализовать данный подход. Однако, мы столкнулись с тем, что промежуточное соединение без фармакофорного фрагмента и без терпенового фрагмента осмоляется при дальнейшем его использовании. Поэтому данный подход, безусловно, будет в дальнейшем как-то оптимизирован.

4. **Ответ:** Наблюдаемое незначительное снижение активности, в случае, например, цитронеллола, может быть связано с его несколько иными свойствами, гидрофобными свойствами или электронной плотности, поскольку у него, например, отсутствует одна двойная связь. При этом все простые эфиры, сами по себе высокоактивны. Это может говорить о том, что гидрофобный карман, PPAR-гамма или PPAR-альфа, он достаточно просторный, и введение таких фрагментов может незначительно влиять на активность. Также, например, было показано, что введение более длинных цепей, например, фарнезол,

сесквитерпен, уже как раз-таки снижает активность. Также, помимо терпеновых производных мы вводили просто какие-то длинные алифатические цепочки. Например, было получено производное с C16 липофильным фрагментом и данное производное не проявило существенной эффективности.

5. Что касается исследований по растворимости, цитотоксичности и внутриклеточного распределения данных соединений.

Ответ: на данном этапе мы не проводили такие исследования, хотя, безусловно, это достаточно важная часть. На данном этапе мы проводили первичный скрининг, чтобы найти соединение-лидер из каждого класса и далее уже с ними работать по как раз-таки по цитотоксичности, распределению в клетке и вот рядом других исследований.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, принимаем? Все, хорошо, спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Далее у нас идут пять отзывов на автореферат. Все отзывы с высокой оценкой работы.

1. Первый отзыв подписан академиком РАН, доктором химических наук, профессором Ананиковым Валентином Павловичем и кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем ИОХ РАН Примою Дарьей Олеговной. Отзыв без замечаний.

2. Второй отзыв, подготовленный научным сотрудником лаборатории биологически активных соединений, кандидатом химических наук Галайко Натальей Владимировной, институт технической химии УрО РАН, город Пермь. Есть четыре вопроса с замечаниями. 1) Сколько всего было синтезировано соединений? 2) Гибридные молекулы сложные, со множеством заместителей. Удалось ли получить кристаллы каких-то продуктов? 3) В автореферате автор не объяснил, чем обусловлен выбор используемых в синтезе моно-, ди- и тритерпеноидов. 4) В остальном автореферат подготовлен тщательно и практически не содержит орфографических погрешностей.

3. Отзыв подготовлен доктором химических наук, доцентом, профессором РАН, главным научным сотрудником Лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми Чукичевой Ириной Юрьевной. Автореферат дает представление о выполненных диссертантом исследованиях, однако возникли следующие вопросы. 1) Чем можно объяснить низкий выход 10% производного **91д**, в отличие от

других соединений этой группы **91a-ф**? 2) В работе использовали оптически активные монотерпеноиды. Какая их оптическая чистота и сохраняется ли она в ходе модификаций? Какой изомерный состав используемого цитраля? 4) Был ли обнаружен геометрический изомер для соединения **90p** и **91p**, образование которых возможно на основе исходного монотерпеноида цитраля? 5) В качестве замечаний можно отметить следующее: нумерация соединений начинается с **79**, а автореферат диссертации является отдельным документом и требует определенного оформления. Отсутствие названия таблиц затрудняет их понимание, отсутствуют расшифровки некоторых сокращений. Кроме того, следует отметить, что борниламин, *эндо*-борниламин и *экзо*-борниламин, изоборниламин – это разные соединения, являются стереоизомерами. Автор использует эти термины для обозначения одного соединения. На схеме 8 неправильно приведена структура периллового альдегида, не указаны выходы соединений **91o-p**. Схемы 5, 7 и 8 должны демонстрировать карбоновые кислоты **91** и их этиловые эфиры **90**, однако во всех случаях изображены только кислоты. Кроме того, на схеме 10 непонятно, к какому линкеру соответствует тот или иной буквенный индекс нумерации соединений. В целом, вышеуказанные замечания не снижают ценности работы. Отзыв положительный.

4. Еще один отзыв, подготовленный главным научным сотрудником, заведующим лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов, доктором химических наук, профессором Мифтаховым Мансуром Сагарьяровичем и Егоровым Виктором Анатольевичем, старшим научным сотрудником лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии УФИЦ РАН, кандидатом химических наук. Отзыв положительный, есть одно замечание и один вопрос. 1) В сокращениях следует придерживаться единообразия, например, на схеме 3 есть английская и русская аббревиатуры, на схеме 11 то же самое. 2) И непонятна стабильность аминной соли **91a** в условиях щелочного гидролиза, схема 3.

5. И последний отзыв, подписанный академиком Национальной Академии Наук Республики Казахстан, доктором химических наук, профессором Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем. Отзыв положительный и без замечаний.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ответьте, пожалуйста.

Блохин Михаил Евгеньевич

Спасибо Чукичевой Ирине Юрьевне за предоставленный отзыв:

1. Чем можно объяснить низкий выход производного **91д** в отличие от других соединений?

Ответ: в данном случае, да, немного нечитаемая схема, и **имелось в виду** то, что производное **91е** – это амид ацетилглицерретовой кислоты, а **91д** – это амид глицерретовой кислоты, поскольку в процессе гидролиза сложноэфирной группы на последней стадии также частично происходило снятие ацетильной защиты. В связи с этим, собственно, в качестве минорного продукта с выходом 10% наблюдалось производное **91д**. Да, немного неправильно была нарисована схема.

2. **Ответ:** В работе использованы оптически активные монотерпеноиды. Оптическая чистота была более 95%. И в ходе реакции она не изменялась, кроме тех случаев, когда была реакция по оптически активному центру. Исходный состав цитраля был в виде рацемической смеси двух изомеров: гераниала и нерала. Также в ходе реакции с образованием вторичного амина индивидуальные геометрические изомеры не были выделены, однако были обнаружены по результатам спектральных исследований.

Замечания Галайко Н. В:

1. **Ответ:** всего было синтезировано более 50 потенциальных глитазаров.

2. Гибридные молекулы сложные, но с множеством заместителей. Удалось ли получить кристаллы?

Ответ: к сожалению, хоть и конечные соединения содержат в себе множество заместителей, но в основном они обладают маслообразной структурой и нам не удалось ни сделать РСА, ни вырастить из них соответствующие кристаллы.

3. В автореферате автор не объяснил, чем обусловлен выбор используемых моно-, ди- и тритерпеноидов?

Ответ: В докладе я уже пояснил, что помимо собственной биологической активности они также обладают безопасными метаболическими путями.

Также отвечаю на замечание в отзыве Мифтахова и Егорова по поводу стабильности аминной соли при гидролизе сложноэфирной группы. Да, там также немного неправильно нарисована схема. Имелось в виду то, что гидрохлорид получается на финальной стадии после гидролиза. То есть до того, как мы проводили гидролиз, вторичные амины находятся в виде свободных оснований, не в виде гидрохлорида.

Отвечая на отзывы других коллег, хочется сказать, да, что есть опечатки и ошибки, с этими замечаниями я согласен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так вот, ответ на третий вопрос. Покажите мне, пожалуйста, где у цитраля асимметрический центр? Чтобы был рацемат, нужно, чтобы был асимметрический центр, да? Или плоскость симметрии. Найдите где-нибудь цитраль. Мало того, что у Вас нарисован не цитраль, а гераниаль, но в любом случае, найдите гераниаль. Вот, соединение 150, где у него асимметрический центр? Вы сказали, что это рацемическая смесь.

Блохин Михаил Евгеньевич

Вот этот центр.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Это оптические изомеры?

Блохин Михаил Евгеньевич

Там получается E и Z изомерия.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Это геометрические изомеры, а не оптические. Слово рацемат здесь не подходит. В каком соотношении они у Вас были: гераниаль и нераль?

Блохин Михаил Евгеньевич

В соотношении 1 к 1.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Они немного могут отличаться. А когда Вы делали продукты реакции, там иногда различные условия реакции могут приводить к изменению соотношения.

Блохин Михаил Евгеньевич

На самом деле мы потом пытались получить индивидуальный изомер по методике коллеги из отдела медицинской химии. Но эксперимент не довели до конца.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть Вы использовали смесь?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, изначально была использована смесь.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович

И вот на биологические испытания тоже отдавалась смесь?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да, не разделялась.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович

Просто гераниаль у нас есть в чистом виде в лаборатории.

Блохин Михаил Евгеньевич

Опять же, поскольку они не проявили активности, то в случае гераниаля также, скорее всего, активности не будет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович

Еще какие-то вопросы есть по поводу ответов? Хорошо, все, спасибо. Тогда переходим к выступлению оппонентов. Первой предоставим слово оппоненту, присутствующей в зале – Буракова Екатерина Анатольевна, научный сотрудник Российско-франко-японской лаборатории бионанотехнологии нашего университета (НГУ), кандидат химических наук.

Официальный оппонент – к.х.н. Буракова Екатерина Анатольевна

Здравствуйте, дорогие коллеги. Спасибо за возможность быть оппонентом на диссертационном совете. Это мой первый опыт. Уже было много сказано по работе, по содержанию, поэтому я кратко пройду. Диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича посвящена синтезу терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома и изучению взаимосвязи структуры и биологической активности.

Метаболический синдром – это комплексное нарушение обмена веществ, и в настоящее время по распространенности его можно даже причислить к пандемии. Серьезную озабоченность вызывает также устойчивый рост частоты синдрома комплекса

среди молодежи, поэтому исследование, направленное на поиск препаратов медикаментозного лечения, имеет большую актуальность. Диссертация написана хорошо, легко читается и содержит все необходимые разделы. В конце разделов «Литературный обзор» и «Результаты и обсуждения» присутствует завершающее заключение. Экспериментальная часть проведена хорошо и Михаилом Евгеньевичем получено более 40 новых соединений различными методиками, разработанными автором. На меня произвел большое впечатление такой вот объем работы и синтетическая сложность. Выводы согласуются с целью и поставленными задачами и соответствуют полученным данным, так что актуальность, научная новизна и практическая значимость результатов работы не вызывает никаких сомнений.

Как я уже сказала, работа написана хорошо, но тем не менее были найдены опечатки при тщательном прочтении, неудачные выражения, ошибки в нумерации соединений, жаргонизмы в некоторых случаях. Все это перечислено в моем письменном отзыве, не буду перечислять, но скажу только, что в литературном обзоре иногда не хватает литературных ссылок, они конкретно тоже приведены. И для соединения 4, там обсуждается недостатки разделения рацемической смеси в пути синтеза, но там не написано, в чем же заключалось разделение. Все перечисленные опечатки не влияют на положительную оценку работы. В целом, материалы автореферата, диссертации, опубликованных материалов в четырех статьях и два патента дают основания утверждать, что диссертация Блохина Михаила Евгеньевича является самостоятельным завершенным научным исследованием.

И в заключении, представляемая в защите работа полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в пунктах 9-14 «положения о присуждении ученых степеней», а ее автор Блохин Михаил Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия», химические науки.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, Екатерина Анатольевна. Так, Михаил, ответьте на замечания.

Блохин Михаил Евгеньевич

Большое спасибо Екатерине Анатольевне за тщательное прочтение диссертации. Да, действительно, было обращено внимание, что в паре мест не хватает ссылок, а также не упоминается о том, как разделялась рацемическая смесь при синтезе тезаглитазара.

Ответ: одним из ключевых моментов по синтезу глутазаров данной структуры заключается в том, что там используется (S)-изомер. В литературе описано несколько способов разделения данных рацематов. Либо это ферментативное разделение, либо с помощью получения оптической соли. В данном случае как раз-таки использовалась оптическая соль, которая далее на колоночной хроматографии разделялась более простым образом. Остальные замечания касались как раз-таки ошибок, использования жаргонизмов и повторения каких-то слов, поэтому с этими замечаниями я полностью согласен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Екатерина Анатольевна, Вы удовлетворены?

Официальный оппонент – к.х.н. Буракова Екатерина Анатольевна

Да, также стоит отметить, что потерянная ссылка была дальше найдена в тексте, так что все нормально.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Хорошо. А что такое оптические соли?

Блохин Михаил Евгеньевич

Там, получается, есть рацемат (S)-2-этоксипропановой кислоты, и делали оптически активную соль, то есть брали 1-фенилэтиламин.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть разделение делали с помощью использования оптически активного соединения?

Блохин Михаил Евгеньевич

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Это не называется оптической солью. У Вас явные проблемы с терминологией. Спасибо. Так, значит, наш второй оппонент: доктор химических наук, профессор Академии Наук Республики Татарстан Газизов Альмир Сабирович, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганических соединений Института органической и физической

химии, не смог, к сожалению, присутствовать на нашем заседании по уважительной причине, поэтому Сергей Сергеевич ознакомит с его мнением и замечаниями.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Сейчас уже было много сказано про метаболический синдром, про непосредственные мишени, это PPAR рецепторы. В отзыве Альмир Сабирович тщательно разобрал проблематику диссертационной работы. Актуальность работы не вызывает сомнений. Дальше идет детальный анализ диссертационной работы, её структуры, детально рассмотрена каждая часть: литературный обзор, обсуждение результатов. И я думаю, нам нужно просто перейти к самому главному, что научная новизна, актуальность и методология сомнений не вызывают, достоверность результатов и выводов также не вызывает сомнений, так как они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии. Практическая значимость работы заключается в разработке подходов к синтезу новых потенциальных дуальных агонистов PPAR-альфа и гамма на основе ди- и тритерпеновых кислот, а также монотерпеноидов, амидов тритерпеновых кислот, амидов дитерпеновых кислот, вторичных аминов и простых эфиров монотерпеноидов, содержащих фрагменты этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтоксифенил)этоксифенил]-2-этоксипропановой кислоты. Оценка гипогликемической и гиполипидемической активности полученных производных позволила идентифицировать наиболее перспективные классы соединений и выявить соединения-лидеры. Отмечу, что практическая значимость работы дополнительно подчеркивается получением двух патентов на изобретение.

По представленной работе имеются следующие замечания:

1. На странице 62 обсуждения результатов автор высказывает предположение, что динамика изменения массы тела подопытных животных мышей линии C57Bl/6-Au при введении им соединений **91a,б,е** коррелирует с острой токсичностью этих соединений. На каких соображениях основывается такое предположение и почему не определялась острая токсичность как таковая?

2. На странице 63 сообщается, что отсутствие какого-либо повышения уровня щелочной фосфатазы, связанного с холестазом, позволяет предположить, что амид **91б** менее токсичен, чем тезаглитазар. Не вполне понятно, какая токсичность здесь имеется в виду, острая или хроническая. Отдельно надо отметить, что с учетом длительности эксперимента *in vivo* (35 дней), как изменения в уровне щелочной

фосфатазы, так и изменения веса, упомянутые в первом замечании, могут быть следствием не столько острой, сколько хронической токсичности.

3. На странице 74 автор описывает методику синтеза неоментиламина **92** через промежуточное получение азида **94**. При этом отмечается, что стадия получения азида в результате нуклеофильного замещения мезильной группы сопровождается обращением конфигурации хирального центра. На мой взгляд, здесь стоило бы привести угол оптического вращения как для азида **94**, так и для самого неоментиламина **92**, что позволило бы оценить степень энантиомерной чистоты полученных продуктов.

4. Данные, приведенные на странице 81-84, свидетельствуют, что при увеличении длины аминоктанольного линкера между терпеновым и фармакофорным фрагментами молекулы активность соединений уменьшается. В то же время, в случае монотерпеновых производных, описанных на странице 83-84 и вовсе не имеющих линкера, наблюдается увеличение активности. При сопоставлении этих данных возникает вопрос: является ли наличие аминокспиртового линкера обязательным условием для проявления высокой активности в ряду изучаемых соединений на основе терпенов? Не предпринимались ли попытки получить сложные эфирные производные три- и дитерпеновых кислот, в которых терпеновый фрагмент был бы связан непосредственно с гидроксильной группой (*S*)-этил-2-этокси-3(4-гидроксифенил)пропановой кислоты без этого линкера?

5. В работе также имеются ряд орфографических недочетов, неудачных фраз и стилистических погрешностей, подтвержденных примерами. Зачитывать их полностью я не буду.

Заключение: диссертационная работа Блохина Михаила Евгеньевича на тему: «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической и медицинской химии, а именно разработка подходов к синтезу ранее неизвестных потенциальных дуальных агонистов PPAR альфа-гамма на основе (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, модифицированной терпеновыми фрагментами, а также изучение их гипогликемической и гиполипидемической активностей и выявление зависимости структура-активность.

Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют

основному содержанию диссертации. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации. Вероятность плагиата полностью исключена. Диссертация соответствует специальностям 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия», учитывая актуальность научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов. Считаю, что диссертационная работа «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» полностью соответствует требованиям положения «о порядке присуждения ученых степеней постановления правительства РФ №802» от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Блохин Михаил Евгеньевич заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «Органическая химия» и 1.4.16 «Медицинская химия». Отзыв подписан ведущим научным сотрудником Лаборатории элементоорганического синтеза им. Пудовикова Института органической и физической химии им. Арбузова, ФИЦ Казанского научного центра АН, профессором Академии наук Республики Татарстан, доктором химических наук Газизовым Альмиром Сабиновичем. Датируется 1 ноября 2025 года. Подпись Альмира Сабиновича заверена начальником отдела протоколов и делопроизводства.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ответы на вопросы, пожалуйста.

Блохин Михаил Евгеньевич

Большое спасибо Альмиру Сабиновичу за детальное изучение моей работы. Перейдем к замечаниям:

1. По поводу того, что в обсуждении результатов высказывается предположение, что динамика изменения массы тела подопытных мышей коррелирует с острой токсичностью. На каких соображениях основывается такое предположение, почему не определялась острая токсичность?

Ответ: при первичном скрининге острую токсичность пока что не определяли, но это будут наши дальнейшие исследования. Что касается первой части этого вопроса, то да, немного неправильно написано. Имелось в виду то, что изначально острая токсичность может проявляться в виде резкого снижения массы тела. Однако для производных **91a,b,c** сильной динамики массы тела не наблюдалось. Но в случае

производной **91c** динамика наблюдалась, но постепенная. Было неправильно написано то, что в случае данных производных не наблюдалась острая токсичность.

2. Отсутствие какого-либо повышения уровня щелочной фосфатазы, связанного с холестазом, позволяет предположить, что амин **91b** менее токсичен, чем тезаглитазар. Какая токсичность имеется ввиду?

Ответ: тут имеется ввиду хроническая токсичность, поскольку эксперимент проводили в течение 35 дней.

3. При описании синтеза неоментиламина через его промежуточный азида **94** отмечается, что получение азида из мезилата, происходит с обращением конфигурации хирального центра.

Ответ: да, согласен с Альмиром Сабировичем, что необходимо было привести данные углового вращения, однако, по данным ЯМР- ^1H , также можно было определить обращение конфигурации, поскольку в литературных данных описаны все производные и мезилаты, и азиды, и амины обеих конфигураций и было показано, что в случае азидного производного с (*S*)-изомером, там химический сдвиг СН-группы на 3.16 а в случае (*R*)-изомера, это 2.61, но в нашем случае как раз таки мы наблюдали сдвиг на 3.16.

4. При сопоставлении данных по линкерам возникает вопрос, является ли наличие аминоспиртового линкера вообще обязательным. Пробовали ли вы синтезировать соединения без аминоспиртового линкера в общем случае три- или дитерпеновых кислот?

Ответ: да, наличие линкера в данном случае желательно, поскольку три- и дитерпеновые кислоты являются достаточно стерически затрудненными, особенно их карбоксильный центр. В связи с этим аминоэтанольный линкер был выбран как минимально возможный и коммерчески доступный, а также для того, чтобы придать молекуле некоторую гибкость, поскольку если синтезировать напрямую через фенольный гидроксил, то каркас молекулы будет максимально жестким. Однако мы попытались синтезировать данное производное, но у нас скорее всего из-за стерических затруднений не получилось выделить продукт. То есть как была смесь два исходных соединения, так она и осталась.

5. **Ответ:** По поводу оформительских недочетов, неудачных фраз – полностью согласен с замечаниями Альмира Сабировича.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, принимаем ответы? Так, кто бы хотел выступить? Началась общая дискуссия. Да, Нариман Фаридович.

Член диссертационного совета – чл.-корр. РАН, д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович

Я, как и в прошлый раз, остановлюсь сначала на актуальности проблемы. Я хотел бы сказать, что ситуация с диабетом второго типа, она характеризуется сейчас в мире и ВОЗом как эпидемия. Это единственное неинфекционное заболевание, при котором ВОЗ использует такой термин – эпидемия. Потому что это всё имеет взрывной характер и является большой проблемой. Значит, метаболический синдром, с частью которого борется наш диссертант, диабет 2-го типа входит в часть метаболического синдрома. Работа весьма и весьма актуальна, потому что она выходит на нахождение, на создание препаратов, которые могут бороться сразу против двух самых ярких проявлений метаболического синдрома. Там много есть еще симптомов: гипертензия, и неправильный обмен веществ и так далее, но два таких ярких это, конечно, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа. В мире, как говорил диссертант, создано два препарата в самых больших странах, сначала в Индии, потом в Китае.

Я очень сильно надеюсь, что третьей страной будет наша страна, тем более что Михаил недавно дал интервью, которое мы с ним согласовали. Я вам серьезно говорю, что после этого интервью, сейчас вал таких вопросов и интересов начиная от никому не известных ОООшек до, допустим, Фармасинтеза – очень серьезной организации. Это говорит о том, что интерес к такого типа препаратам очень велик и это понятно, ведь это очень низкодозный препарат, который может влиять сразу на две патологии: сахарный диабет и дислипидемию, поэтому актуальность этого вопроса, конечно, просто без всякого сомнения.

К тому же, Михаил достаточно много времени провел в оттачивании методов синтеза. Недавно мы собирались и в том числе говорили в плане интереса, а насколько можно масштабировать этот процесс и т.д. Вот эти все вопросы, конечно, у него на слуху, на пере, и он это все дело сделал, и это, конечно, очень такое большое дело. То есть это не только такой академический интерес, но и такой научно-практический интерес этой работы. Поэтому я считаю эту работу вполне законченной, таким научно-практическим исследовательским проектом. И Михаил, конечно же, заслуживает искомой степени, и я призываю всех голосовать за него.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Да, Елена Григорьевна.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Мне кажется, мы прослушали блестящую работу, и это было очень приятно. Я полностью согласна с Нариманом Фаридовичем по поводу актуальности этой работы, может быть, потому что у самой есть проблемы с сахарным диабетом. Но я хотела бы сказать, что мы очень хорошо знаем Михаила Евгеньевича в нашем институте. И это связано с тем, что, во-первых, он ведет наш телеграм-канал института. Очень часто бывает такая проблема, вроде бы и кандидат наук, а знания очень узкие. Так вот, как раз то, как он ведет этот канал, как он разбирается в других научных проблемах – характеризует его как человека всесторонне развитого. Кроме того, я считаю, что для нашего института он, безусловно, очень много делает, и в общественной жизни, и в организации конференций, в общем, во всех отношениях. По-моему, это блестящий молодой человек, и очень бы хотелось сохранить его здесь, в этом институте, тем более, что, как говорит Нариман Фаридович – очень перспективные препараты, и, возможно, всё-таки очень бы хотелось, чтобы они были доведены до того, чтобы выпускались такие препараты. Поэтому предлагаю всем поддержать, мне кажется, совершенно замечательная работа.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Ещё кто-нибудь хочет сказать? Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Уважаемые коллеги, я считаю, что это великолепная работа, она действительно заслуживает быть принятой к кандидатской и по обеим специальностям. На самом деле, я хотела обратить внимание на то, что несмотря на то, что вроде бы как целевых соединений 60 или 56, синтетический объем соискателем сделан очень большой. И то, что работа в самом начале, это очень круто, она будет очень много цитироваться и продвигаться, и я считаю, что это совершенно замечательная работа, буду голосовать точно за.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Еще кто-нибудь? Мне кажется, что тут всё понятно – проделан огромный объем синтетической работы, причём направленной синтетической работы, найдены соединения-лидеры, которые действительно интересны для дальнейшего развития.

Единственное, особенно, как будущему научному журналисту, я хотел бы обратить внимание Михаила Евгеньевича на то, что надо очень четко следить за терминами. Сегодня это всплыло, но я думаю, что этот урок будет вынесен, и он вообще никак не влияет на защиту сегодняшнюю, поскольку, как показали ответы на вопросы, суть этих терминов ты понимаешь. Так что я тоже буду голосовать за, всех призываю, а теперь Вам заключительное слово.

Блохин Михаил Евгеньевич

В заключении хочется сказать спасибо диссертационному совету за то, что дали выступить. Также самое большое спасибо моему научному руководителю – Лузиной Ольге Анатольевне за то, что она дала мне весь тот опыт, которым я теперь могу пользоваться в любой ситуации, химической: синтезировать можно все что угодно, поставить себе цель, как грамотно перейти от идеи к продукту. Также всем коллегам из моей лаборатории, особенно Нариману Фаридовичу Салахутдинову, как куратору моего проекта, и Фоменко Владиславу Викторовичу, а также Куранову Сергею Олеговичу за предоставление реагентов и помощь в синтетической части. Коллегам из лаборатории фармакологических исследований, без которых эта работа была бы не такая объемная, поскольку они сделали огромный объем работы по исследованию динамики на мышах. Они разработали собственную модель и также совершенствуют её дальше.

Официальным оппонентам Газизову Альмиру Сабиновичу и Бураковой Екатерине Анатольевне за тщательное рассмотрение моей диссертации, выявление недочетов, чтобы в будущем, естественно, они были исправлены. Ведущей организации, Купрюшкину Максиму Сергеевичу за тщательное изучение диссертации и написание отзыва. Коллегам из лаборатории медицинской химии за предоставленные терпеновые соединения. Российскому научному фонду, а также фонду содействия инновациям за финансовую поддержку данного исследования. Моему репетитору по химии, Реутовой Ольге Николаевне, без которой я бы здесь вообще не оказался. А также химическому сервисному центру НИОХ СО РАН.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Переходим к голосованию. Сначала выборы счетной комиссии. Сергей Сергеевич.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Артемов Александр Викторович на данном заседании не присутствует, поэтому в счетной комиссии предлагаю вместо него заменить на Юрия Викторовича Харитонов. Если так, то состав счетной комиссии будет такой: Шелковников Владимир Владимирович, Казанцев Максим Сергеевич и Харитонов Юрий Викторович. Кто за? Кто против? Воздержались. Единогласно за. Счетная комиссия может приступить к работе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Внимание, комиссия готова огласить результаты голосования.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович
Уважаемые коллеги, оглашаем результаты счетной комиссии, состав которой вы уже слышали. Присутствовало 20 членов Совета. Роздано бюллетеней 20, оказалось, в урне бюллетеней 20: за 20, против 0.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Кто за то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии? Против? Воздержались? Единогласно за. Поздравляю! Сегодня у нас добавилось 2 новых кандидата по обеим специальностям. Что особенно важно – по медицинской химии. Так, есть ли вопросы по заключению есть? Если замечаний нет, то кто тогда за то, чтобы принять заключение в нынешней редакции? Против? Воздержались? Единогласно за. Всем большое спасибо за работу, на этот год мы план выполнили.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Волчо К.П.

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н.



Патрушев С.С.