

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук
(НПОХ СО РАН)

д.ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

«26» ноября 2025

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН).

Диссертация Блохина Михаила Евгеньевича «Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома» выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ НПОХ СО РАН.

Соискатель Блохин Михаил Евгеньевич работает в НПОХ СО РАН с 06 октября 2017 года. С 1 октября 2021 года по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника Лаборатории физиологически активных веществ.

В 2021 году Блохин Михаил Евгеньевич окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.04.01 «Химия», кафедра органической химии.

С 01 сентября 2021 года зачислен на обучение в очную аспирантуру НПОХ СО РАН по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки», специализация «Органическая химия» (приказ о зачислении № 26 от 20 августа 2021 г.), с 09.12.2022 г. приказом № 46-асп от 09 декабря 2022 г. переведен на обучение по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, реализуемым в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) по научной специальности 1.4.3 «Органическая химия» (химические науки) и по настоящее время продолжает обучение в очной аспирантуре НПОХ СО РАН.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана НПОХ СО РАН в 2025 году.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НПОХ СО РАН (протокол № 6 от 05 октября 2021 г.).

Научный руководитель: доктор химических наук Лузина Ольга Анатольевна, в.н.с. лаборатории физиологически активных веществ НПОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., научного сотрудника Российско-франко-японской лаборатории бионанотехнологии физического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский университет» Бураковой Екатерины Анатольевны на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Блохина М.Е. посвящена разработке рациональных подходов к синтезу терпеноидсодержащих производных фенилпропановых кислот и изучению свойств новых соединений на основе анализа результатов глюкозотолерантного теста *in vivo*. Предложена эффективная методология получения этилового эфира (S)-3-{4-[4-(2-аминоэтокси)фенилэтокси]фенил}-2-этоксипропановой кислоты, на основе которого синтезирован обширный ряд амидов дитерпеновых (абиетиновая, дегидроабиетиновая, изопимаровая, ламбертиановая) и тритерпеновых (бетулоновая, дигидробетулоновая, ацетилглицирретовая, урсоловая, коросоловая) кислот. Конденсацией монотерпеноидов (цитраля, цитронеллала, перилового альдегида, миртеналя) с указанным амином в условиях восстановительного аминирования синтезировали соответствующие амины монотерпеноидов. Предложены методы синтеза эфиров монотерпеноидов, связанных с фрагментом (S)-3-(4-гидроксифенил)-2-этоксипропановой кислоты, через тирозольный или 1,2,3-триазольный линкер. Оценка целевой активности полученных производных позволила выявить некоторые закономерности взаимосвязи «структура соединения – биологическая активность».

Актуальность темы. Характерной особенностью второй половины XX века и настоящего времени является наличие эпидемии двух неинфекционных заболеваний — ожирения и сахарного диабета. Несмотря на значительные успехи клинической и экспериментальной диабетологии, достигнутые за последние 20 лет, распространенность и заболеваемость сахарным диабетом (СД) продолжает увеличиваться. Относительно недавно было предложено новое направление терапии метаболического синдрома и СД 2-го типа — агонисты рецепторов PPAR α и γ . Активация PPAR α может приводить к коррективке дислипидемии, тем самым способствуя снижению уровня холестерина в крови и массы тела. Активация PPAR γ приводит к снижению инсулинорезистентности, выступая в качестве периферических сенситизаторов инсулина. Концепция двойной активации PPAR α и γ была продемонстрирована в ряде исследований, которые показали, что коагонисты PPAR, названные глитазарами, снижают резистентность к инсулину, а также корректируют метаболизм жирных кислот и липопротеинов низкой плотности. По результатам этих исследований были разработаны двойные агонисты PPAR, продемонстрировавшие перспективные результаты в исследованиях на животных. В настоящее время активно развиваются исследования по изучению зависимости специфической биологической активности глитазаров от их строения. Выявлено существенное влияние структурных изменений на биологическую активность, что способствовало созданию разрешенных к применению сароглитазара и чиглитазара. Большое значение приобретает изучение путей целенаправленной химической модификации молекулы. В связи с этим, разработка методов синтеза глитазаров с фрагментами природных три-, ди- и монотерпеноидов и анализ результатов данных по взаимосвязи структура – активность, полученных в тестах *in vivo* на мышях линии C57Bl/6Au, является актуальной и практически важной задачей.

Научная новизна работы. Разработаны методики синтеза общего фрагмента (S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, позволяющие варьировать порядок сборки в зависимости от поставленной задачи. Разработан эффективный подход к синтезу общего для всех производных ключевого фрагмента, позволяющая получать целевые амиды терпеновых кислот с умеренными выходами. Синтезирован ряд амидов тритерпеновых и дитерпеновых кислот и их производных, содержащих в своей структуре фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты. Показано, что производные дигидробетулоновой и изопимаровой кислот проявили наибольшую эффективность в тестах *in vivo*. Разработаны методики синтеза перспективных представителей производных монотерпеноидов, связанные с фрагментом (S)-2-этокси-3-(4-

гидроксифенил)пропановой кислоты без участия аминспиртового линкера. Полученные соединения проявили высокую эффективность в тестах ОГТТ на мышах. Показано, что данные производные проявляют более выраженные гипополипидемический и гипогликемический эффекты по сравнению с эффектами амидов дигидробетулоновой и изопимаровой кислот. Выявленные закономерности взаимосвязи «структура-активность» показали важную роль структуры терпеноида и линкера, связывающего консервативный фрагмент глитазара с терпеновой частью молекулы, что открывает возможности для конструирования более эффективных и более безопасных агентов терапии метаболического синдрома с варьированием баланса гипогликемических и гипополипидемических свойств.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложены новые подходы к синтезу структурного блока, содержащего фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, с использованием которого были получены обширные библиотеки новых биологически активных соединений, включающих фрагменты природных моно-, ди- и тритерпеноидов. Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений. Выявлены закономерности взаимосвязи структуры терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты с активностью в отношении метаболического синдрома *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мышах линии C57Bl/6Au, что позволит прогнозировать и направленно изменять совокупность гипогликемических и гипополипидемических свойств.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР- спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Активность синтезированных производных была изучена *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мышах линии C57Bl/6Au.

Достоверность результатов проведенных исследований. Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов установления строения. Все впервые полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрией высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: (1) Выделение и очистка новых соединений; (3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; а также паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия в области исследования: (1) Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомиметики или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений. Обе специальности включены в утвержденную Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, номенклатуру научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, получено 2 патента РФ. Опубликовано тезисы 10 докладов на российских и международных конференциях.

Список статей в рецензируемых журналах:

1. Khvostov M.V., Blokhin M.E., Borisov S.A., Fomenko V.V., Meshkova Y.V., Zhukova N.A., Nikonova S.V., Pavlova S.V., Pogosova M.A., Medvedev S.P. Luzina O.A., Salakhutdinov N.F. Antidiabetic effect of dihydrobetulonic acid derivatives as PPAR α / γ agonists // Sci. Pharm. 2024. Vol. 92, No 4. P. 65. DOI: 10.3390/scipharm92040065.

2. Fomenko V., Blokhin M., Kuranov S., Khvostov M., Baev D., Borisova M.S., Luzina O., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Triterpenic acid amides as a promising agents for treatment of metabolic syndrome // Sci. Pharm. 2021. Vol. 89, No 1. P. 4. DOI: 10.3390/scipharm89010004.

3. Blokhin M.E., Kuranov S.O., Khvostov M.V., Fomenko V.V., Luzina O.A., Zhukova N.A., Elhajjar C., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Terpene-containing analogues of glitazars as potential therapeutic agents for metabolic syndrome // Curr. Issues Mol. Biol. 2023. Vol. 45. P. 2230–2247. DOI: 10.3390/cimb45030144.

Патенты

1. М.Е. Блохин, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, В.В. Фоменко, Н.Ф. Салахутдинов. Монотерпензамещенные (S)-2-этоксигидрокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)-фенил)-пропановые кислоты для терапии метаболического синдрома Заявка 2024115189, приоритет от 04.06.2024. Патент 2 831 554, Бюл. № 34, опубликовано 09.12.2024.

2. В.В. Фоменко, М.В. Хвостов, М.Е. Блохин, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. (2S)-3-(4-{2-[4-(2-{[(1R,4aR,7S)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этоксифенил)этоксифенил)-2-этоксипропановая кислота для терапии и профилактики метаболического синдрома. Заявка 2023117465, приоритет от 03.07.2023. Патент 2 813 464, Бюл. № 5, опубликовано 12.02.2024.

Конференции, на которых представлены материалы диссертационной:

1. **Блохин М.Е., Хвостов М.В., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.** Терпеновые производные (S)-2-этоксигидрокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты как потенциальные агенты терапии метаболического синдрома // Актуальные проблемы органической химии (АПОХ-2024): сб. тез. молодежной науч. школы-конф. (Шерегеш, 15-21 марта 2024 г.). - С. 101. - Устный доклад.

2. **Блохин М.Е., Хвостов М.В., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.** Природные производные (S)-2-этоксигидрокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты: новые горизонты в лечении метаболического синдрома // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты: сб. тез. II Междисциплинарной всерос. молодежной науч. школы-конф. с междунар. участием (Казань, 16-20 сент. 2024 г.). - Устный доклад.

3. **Блохин М.Е., Лузина О.А., Фоменко В.В., Салахутдинов Н.Ф.** Синтез новых производных дигидробетулоновой кислоты для терапии метаболического синдрома // Современные проблемы органической химии (СПОХ-2023): сб. тез. конф. (Новосибирск, 26-30 июня 2023 г.). - С. 160. - Устный доклад.

4. **Блохин М.Е., Куранов С.О., Хвостов М.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.** Амиды дитерпеновых кислот как потенциальные агенты для терапии метаболического синдрома // Химия и химическая технология в XXI веке (ХХТ-2023): сб. тез. XXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Томск, 15-19 мая 2023 г.). - Устный доклад.

5. **Блохин М.Е., Куранов С.О., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.** Синтез дитерпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов

терапии метаболического синдрома // Современные тенденции органического синтеза (СТОС-2022): сб. тез. конф. (Шерегеш, 20-26 марта 2022 г.). - С. 59. - Устный доклад.

6. **Блохин М.Е.,** Куранов С.О., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, содержащих фрагмент дигидробетулоновой кислоты как потенциальных агентов терапии метаболического синдрома // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: сб. тез. Всерос. конф. (Сочи, 16-21 сент. 2022 г.). - С. 116. - Устный доклад.

7. **Блохин М.Е.,** Куранов С.О., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси)фенил)пропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, потенциальных агонистов PPAR- α,γ // МедХим-Россия 2021: материалы 5-й Рос. конф. по мед. химии с междунар. участием (Волгоград, 16-19 мая 2022 г.). - С. 304. - Стендовый доклад.

8. **Блохин М.Е.,** Куранов С.О., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси)фенил)-пропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов // Первая Всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых: сб. тез. (Новосибирск, 4-9 июля 2021 г.). - С. 59. - Устный доклад.

9. **Блохин М.Е.,** Куранов С.О., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Разработка подходов к синтезу базового скаффолда для синтеза дуальных агонистов PPAR- α,γ // Современные проблемы органической химии: сб. тез. Всерос. науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения акад. В.А. Коптюга (Новосибирск, 9-11 июня 2021 г.). - С. 67. - Устный доклад.

10. **Blokhin M.,** Kuranov S., Fomenko V., Luzina O., Salakhutdinov N. Synthesis of 2-ethoxy-3-[4-(4-hydroxyphenethoxy)phenyl]propanoic acids containing terpenoid fragments, potential PPAR- α,γ agonists // 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 2021. - sciforum-053570. - (без участия докладчика).

Личный вклад соискателя. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и 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 всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Блохин М.Е. являлся исполнителем бюджетного проекта по приоритетному направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 1.4.5.3. «Разработка методов создания библиотек химических соединений для нахождения соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений» (№ АААА-А21-121011490014-4, руководитель НИР чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинов Н.Ф.), проектов РНФ (20-13-00029 и 24-25-00120), РФФИ (19-03-00685) и УМНИК (19108ГУ/2023).

Во время выполнения диссертационной работы Блохин М.Е. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре Блохин М.Е. занимался педагогической деятельностью: вел лабораторный практикум по органической химии у студентов ИМПЗ НГУ, а также выступал в качестве научного руководителя курсовой работы по органической химии студентки 2-го курса ФЕН НГУ Марии Сотниковой.

Факт соответствия/несоответствия диссертации Критериям, установленным в соответствии с Федеральным законом от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»: соответствует.

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 (химические науки).

Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 40 чел., в том числе 20 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 40, «против» - 0, «воздержалось» - 0, протокол заседания № 3 от «18» июня 2025 г.

Председатель семинара,
Главный научный сотрудник
лаборатории медицинской химии
ННХ СО РАН
д.х.н., профессор

 Шульц Э.Э.

Секретарь семинара, к.х.н.,
научный сотрудник
лаборатории медицинской химии
ННХ СО РАН

 Финке А.О.

«18» июня 2025 г.