



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Минина Дмитрия Вячеславовича, выполненную на тему:

«Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» и представленную в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Одной из важных проблем современного здравоохранения является ожирение населения (возникновению избыточной массы тела). Это заболевание связано с несколькими факторами, присутствующими в жизни человека, среди которых: увеличение в рационе питания высококалорийной пищи и снижение физической подвижности. Существует прямая связь между повышением жировой массы и уровнем инсулинрезистентности. Часто ожирение сопровождается развитием сахарного диабета 2 типа. С конца 20 века пристальное внимание ученых привлекают агонисты PPAR, обладающие высокой биологической активностью. Разработанное компанией «GlaxoSmithKline» соединение *эндуробол*, агонист PPAR δ/β , относится к замещенным гетарилметилтиоарилалоксипропановым кислотам. *Эндуробол* показал хорошие результаты при лечении ожирения у пациентов с диабетом 2 типа, однако выявленный гепатоканцерогенный эффект не позволил препарату выйти на фармакологический рынок. Однако интерес к решению этой проблемы не затухает, и в данный момент, как следует из открытых источников, доклинические испытания проходят две структуры, являющиеся агонистами PPAR δ/β , под кодовыми названиями KD-3010 («*Калипсис*») и MBX-8025 («*Метаболекс*»).

В связи с вышесказанным, разработка методов синтеза рядов арилазолилметилтиокрезоксиуксусных кислот, близких аналогов *эндуробола*, изучение их биологических свойств в качестве потенциальных PPAR δ/β агонистов для лечения ожирения с диабетом 2 типа, представляется **важной и актуальной** задачей.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые разработан алгоритм исследования, который включал несколько стадий: расчет *in silico* генотоксичности, докинг в сайт связывания, отбор перспективных структур. Разработка методик синтеза и наработка новых рядов 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-

илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот, 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот и (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот, аналогов *эндуробола*. Разработана оптимальная схема синтеза возможных продуктов биотрансформации целевых соединений как сульфоксид-, так и сульфосодержащих аналогов.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что разработаны схемы синтеза и наработаны потенциальные агонисты PPAR δ/β , содержащие различные гетероциклы в своей структуре. Исследована биологическая активность синтезированных соединений турбидиметрическим методом Борна в обогащенной тромбоцитами плазме. Получены константы диссоциации и ассоциации с рецептором PPAR δ/β методом плазмонного резонанса. Выявлены перспективные соединения-лидеры: 4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота, 4-(4-метил-5-[3-трифторметилфенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота, превосходящие по активности эталон – *эндуробол*.

Структура и объем работы. Диссертационная работа Минина Д. В. выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных автором результатов, экспериментальной части, заключения. Материал диссертации изложен на 200 страницах, включает 87 таблиц и 75 рисунков. Список цитируемой литературы насчитывает 123 источника.

Обзор литературы обосновывает актуальность направления исследования, его научную и практическую значимость. Поставленная автором цель, а также сформулированные на ее основе задачи исследования дают исчерпывающее представление о направлении исследования. В литературном обзоре автором описывается PPAR рецептор, его локализация и основные биологические функции. Вторая часть литературного обзора посвящена агонистам PPAR рецептора, автор приводит различные методики синтеза как самого *эндуробола*, так и его аналогов.

Разделы обсуждения результатов содержат расчетные значения генотоксичности и молекулярного докинга для поиска перспективных соединений. На основе данных *in silico* отобраны соединения, разработаны методики синтеза и проведена их оценка биологической PPAR δ/β активности.

Выводы четко сформулированы и полностью отражают результаты, полученные в рамках диссертационного исследования.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы из диссертационной работы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Состав и структура полученных в ходе выполнения диссертационной работы соединений химических надежно установлены с помощью современных физико-химических методов анализа: ЯМР ^1H ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на 5 всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в 10 публикациях, и изложено в виде 4 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, включенных в перечень ВАК, 6 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе сводятся к следующему:

1) В литературном обзоре, при рисовании некоторых схем реакций, автор некорректно отображает углы и длину ковалентных связей структурных формул соединений. Не на всех схемах отображены выходы соединений, что очень затрудняет восприятие.

2) В работе присутствует ряд опечаток и неудачных выражений, например: при нейтрализации избытка щелочи эквимольным количеством соляной кислоты арилоксиуксусные кислоты выпадают в виде осадка. Нужно чуть больше HCl, чтобы перевести соль в кислоту (страница 75). При описании мультиплета методом ЯМР принято указывать интервал, а не среднее значение сигнала.

3) В главе 2.3 автор показал основные пути биотрансформации аналогов *эндуробола*, с помощью программного пакета ACD/Lab 2017.1.2. Не совсем понятно какие выводы из этого делает автор работы.

4) Требуется разъяснения выбор диссертантом в качестве эталона *эндуробола*, препарат с гепатоканцерогенным эффектом, не вышедший на фармацевтический рынок. Имеются ли у автора данные по токсичности синтезированных им соединений в сравнении с *эндуроболом*?

5) В экспериментальной части указано, что спектры ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений записаны DMSO. Однако в ряде случаев в качестве растворителя выбран хлороформ или растворитель вообще не указан (стр. 114), что усложняет анализ спектральных параметров.

Сделанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, не влияют на общую положительную оценку работы Минина Д.В.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертационное исследование Минина Д.В. представляет интерес для химиков органиков, работающих в области химии гетероциклических соединений, а также биологов и медиков занимающихся поиском биологически активных структур. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), РУДН, ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, РТУ МИРЭА и др.

Заключение. Диссертационное исследование Минина Дмитрия Вячеславовича является завершённой научной работой, выполнено на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные результаты и выводы работы логичны, сделаны на большом экспериментальном материале и не вызывают сомнений. Работа по своей актуальности, научному уровню, объёму выполненных исследований, новизне полученных результатов и их научной и практической значимости удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в

соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» паспорта специальности 1.4.3 - Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям п.2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523ст от 17.09.2021 г., а её автор, Минин Дмитрий Вячеславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Минина Дмитрия Вячеславовича «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на заседании объединенного коллоквиума Института фармации и медицинской химии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, протокол № 1 от 5 сентября 2023 года.

Председатель заседания,

заведующий кафедрой химии Института фармации и медицинской химии

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

профессор РАН, доктор химических наук

Негребетский Вадим Витальевич

Секретарь заседания, ведущий

научный сотрудник, кандидат биологических наук

Малахов Михаил Валентинович

Подписи В.В. Негребетского

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Демина

Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тел./факс: +7 (495) 434-22-66, E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru