

ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Минина Дмитрия Вячеславовича
«Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их
метаболитов», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия**

Применение агонистов рецепторов PPAR- β/δ является новым перспективным направлением лечения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим диссертационная работа Минина Д.В., посвященная поиску эффективных агонистов PPAR- β/δ , крайне актуальна.

Диссертационная работа представляет собой комплексное исследование, проведенное с использованием предложенной автором методологии поиска агонистов PPAR- β/δ . Оно включает в себя определение потенциальных агонистов PPAR- β/δ с помощью молекулярного докинга в сайт связывания рецептора структурных аналогов эндуробола, содержащих в качестве «линкера» 1,2,3-триазол-3-илметилтиольный, 4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтиольный, 4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометильный или 1,2,4-оксадиазол-5-илметилтиольный фрагменты; синтез выявленных потенциальных агонистов PPAR- β/δ и их метаболитов по собственным разработанным методикам; изучение аффинности синтезированных соединений к рецептору PPAR- β/δ ; сравнение антитромботической активности эндуробола, его синтезированных метаболитов и синтезированных 1,2,3-триазольных аналогов эндуробола. Важным достижением в исследовании автора стала обнаруженная высокая аффинность к PPAR- β/δ синтезированной 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты, которая практически необратимо связывается с рецептором.

Экспериментальная часть диссертационной работы полностью соответствует современному уровню развития органической химии. В ходе

исследования синтезировано 34 ранее не описанных соединения. Несомненным достоинством работы является использование высокотехнологичных инструментальных методов анализа: ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-МС и спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Выводы диссертации обоснованы и полностью отражают суть научного исследования.


По автореферату имеются следующие замечания:

1. Задачи сформулированы в прошедшем времени, из-за чего больше напоминают выводы.
2. Допущена небрежность в оформлении схем синтеза. Например, на рис. 3 этилбромацетат изображен как продукт взаимодействия *o*-крезола с хлороформом; в условиях взаимодействия бензальдегида 48 с этилбромацетатом указан аргон, а не азот; на рис. 5 изопропанол обозначен как *i*РОН вместо *i*PrОН и т.д.
3. В тексте автореферата не представлены экспериментальные данные, подтверждающие возможность протекания реакции метанолиза триазилилэтан-1,2-диола (рис.5).
4. Отсутствуют структурные формулы соединений 19а, 19б, тестированных на антитромбическую активность, и соединения 36с, которое тестировано на аффинность к PPAR- β/δ .
5. Из текста автореферата следует, что максимальные антитромбическую активность и аффинность к рецептору PPAR- β/δ проявляют метаболиты агонистов, а не сами агонисты. Поэтому непонятно, почему на антитромбическую активность тестировали синтезированные потенциальные агонисты PPAR- β/δ 19а и 19б, а не их метаболиты.

Указанные замечания не являются критическими и не снижают общее впечатление от выполненной работы.

Представленные в автореферате 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», утвержденного приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523ст от 17.09.2021 г., а ее автор, Минин Дмитрий Вячеславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Начальник лаборатории
спектральных методов анализа ФГБУ
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
Минздрава России,
доктор химических наук
(1.4.3. Органическая химия;
1.4.4. Физическая химия)

 Кузьмина Наталия Евгеньевна
« 30 » августа 2023 г.

Контактные данные: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2,
Kuzminan@exrmed.ru, +7 (495)-121-06-00 (доб. 31-50).

Даю свое согласие на обработку персональных данных.



Подпись Кузьминой Наталии Евгеньевны заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

 Климов Владимир Иванович
« 30 » августа 2023 г.