

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-07/292-2023

решение диссертационного совета от «21» февраля 2024 года, № 4

о присуждении Чиряпкину Алексею Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Целенаправленный синтез и взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников» в виде рукописи по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите «19» декабря 2023 года (протокол заседания №27/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Соискатель Чиряпкин Алексей Сергеевич, 1995 года рождения, в 2019 году с отличием окончил ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) по специальности «Фармация».

В 2022 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает учебным мастером на кафедре фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, доцент, **Кодониди Иван Панайотович**, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической химии, и.о. заведующего кафедрой

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, **Тюренков Иван Николаевич**, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, кафедра фармакологии и фармации, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Пулина Наталья Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой

Бунятян Наталья Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном профессором кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, доктором фармацевтических наук, профессором Шормановым Владимиром Камбулатовичем и доцентом кафедры клинической фармакологии, кандидатом медицинских наук, доцентом Лунёвой Юлией Владимировной, указал, что диссертационная работа Чиряпкина Алексея Сергеевича на тему «Целенаправленный синтез и взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой автор решает задачу по поиску новых биологически активных соединений среди производных пиримидин-4-она и ациклических предшественников.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Чиряпкин Алексей Сергеевич заслуживает

присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; иные публикации по результатам исследования – 18. Получен 1 патент на изобретение и опубликована 1 монография.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Chiriapkin, A.S.** Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo[4,5]Thieno[2,3-d]Pyrimidine-4(3*H*)-One / **A.S. Chiriapkin, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov** // **Iranian Journal of Pharmaceutical Research.** – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 126557. [Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts]

2. **Чиряпкин, А.С.** Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды / **А.С. Чиряпкин, И.П. Кодониди, М.В. Ларский** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2021. – Т. 10, № 2.

– С. 25-31. [Scopus, ВАК]

3. **Chiriapkin, A.S.** Synthesis and evaluation of cerebroprotective activity of novel 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3*H*)-one derivatives containing residues of amino acids and dipeptides / **A.S. Chiriapkin, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov** // **Chimica Techno Acta.** – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 20229212. [Scopus, Chemical Abstracts]

Общий объем публикаций составляет 24,74 печатных листа.

На автореферат поступили отзывы от:

Сочнева Вадима Сергеевича, кандидата фармацевтических наук, старшего научного сотрудника научно-исследовательского института физической и органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»;

Криковой Анны Вячеславовны, доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой управления и экономики фармации, декана фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Самотруевой Марины Александровны, доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной и инновационной работе, заведующего кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Нестеровой Ольги Владимировны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Прокопова Алексея Александровича, доктора химических наук, заведующего кафедрой общей и биорганической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах Сочнева В.С. и Нестеровой О.В. содержатся вопросы редакционного и уточняющего характера.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм поиска биологически активных соединений (БАС), обладающих церебропротекторным, противовирусным, антимикробным, противовоспалительным и антитирозидазным действием;

предложены компьютерные алгоритмы вычислительных экспериментов для виртуального прогноза биологической активности;

предложены модифицированные условия синтеза конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, которые позволили синтезировать порядка 70-ти целевых соединений, в том числе впервые полученных;

предложены математические уравнения для *in silico* поиска БАС на основе выведенных моделей количественной взаимосвязи структура-активность (QSAR);

предложены по результатам фармакологического скрининга вещества, которые можно рассматривать в качестве потенциальных новых лекарственных средств;

доказаны современными методами анализа структуры синтезированных соединений;

введены методические рекомендации по поиску новых БАС, в частности с церебропротекторной и противовирусной активностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что использование описанного в диссертационной работе подхода поиска новых БАС, основанного на логико-структурном анализе и молекулярном конструировании, позволяет получить соединения, которые обладают выраженным церебропротекторным, противовирусным, антимикробным, противовоспалительным и антигепатолипадным действием.

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов физико-химического, инструментального, программного, фармацевтического анализа и фармакологического скрининга конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников;

изложены этапы поиска новых БАС, заключающиеся в последовательном прогностическом, синтетическом и фармакологическом исследовании;

раскрыты и теоретически обоснованы закономерности структура-активность среди изучаемых конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников;

изучены структурные особенности химического строения среди синтезированных конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, которые влияют на выраженность биологического действия;

проведена модификация методик синтеза конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, которые в препаративном плане просты и доступны.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены результаты изучения противовирусной активности новых 2-замещенных тетрагидробензотиенопиримидин-4(3H)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-

фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения б/н от 20 мая 2022 г.); результаты изучения церебропротекторной активности новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с остатками аминокислот и дипептидов внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения б/н от 23 мая 2022 г.); результаты изучения противовоспалительной активности новых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения б/н от 23 мая 2022 г.); результаты изучения антитирозиновой активности производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения б/н от 20 мая 2022 г.);

определены соединения-лидеры, обладающие выраженным церебропротекторным, противовирусным, антимикробным, противовоспалительным и антитирозиновым действием;

созданы алгоритмы рационального виртуального поиска новых БАС, которые подтверждают свою состоятельность результатами фармакологических исследований;

представлены практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: результаты диссертационного исследования были неоднократно представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях, получен патент РФ на изобретения № 2763899 «Натриевая соль 4-{ 2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4*H*-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, обладающая противоопухолевым действием», данные которого используются в методике синтеза натриевых солей конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано современное верифицированное оборудование: спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия), ИК фурье-спектрометр ФСМ 1201 (ОКБ «Спектр», Россия), спектрометр ядерного магнитного резонанса Bruker Avance III 400 МГц (Bruker, США), масс-спектрометр Bruker maXis QTOF (Bruker, США), аппарат для определения точки плавления SMP30 (Stuart, Великобритания) и ПТП(М) (ПАО «Химлаборприбор», Россия), хроматограф Стайер (АО «Аквилон», Россия), снабженный УФ-детектором UVV-104М (АО «Аквилон», Россия) и хроматограф Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США), снабженный УФ-детектором VD-3000 (Thermo Scientific, США). Прогноз биологической активности виртуальных структур осуществляли посредством веб-ресурса Way2Drug PASS-online и программы Autodock 4.0, в которой проводился молекулярный докинг. Виртуальные структуры моделируемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4. Окончательная оптимизация геометрии виртуальных структур рассчитана в программе ORCA 4.1 с использованием метода теории функционала плотности (UB3LYP) и базового набора 6-311G**. Преобразование формата

hin в pdb, необходимого для молекулярного докинга, выполнено в программе Open Babel 2.4.1. С целью построения модели количественной взаимосвязи структура-активность было рассчитано более 5000 молекулярных дескрипторов с использованием онлайн-сервиса Online chemical database. Построение математических моделей взаимосвязи структура-активность (QSAR-модели) осуществляли в программе Molegro Data Modeller 7.0. Полученные экспериментальные значения фармакологических данных статистически обработаны посредством пакетов прикладных программ Statistica и StatPlus.

теория построена на глубоком анализе 45 иностранных литературных источников, не противоречивших имеющимся в настоящее время экспериментальным данным поиска новых БАС;

идея базируется на современной проблеме поиска новых БАС для терапии различных заболеваний, в том числе социально значимых, анализе и обобщении опыта зарубежных и отечественных исследований, посвященных молекулярному конструированию БАС с заданными фармакологическими свойствами, в том числе среди производных пиримидина.

использованы современные методы физико-химического, инструментального и фармакологического анализа соединений в ряду конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников; для молекулярного конструирования применяли логико-структурный подход с использованием веб-ресурса Way2Drug PASS-online и молекулярный докинг, осуществляемый на базе программ Autodock 4.0, HyperChem 8.0.4, ORCA 4.1, Open Babel 2.4.1; для установления структуры и степени чистоты полученных веществ использовали спектрофотометрию, спектрометрию и хроматографию; для проведения фармакологического скрининга применяли следующие методы: определение антихолинэстеразной активности осуществляли модифицированным методом Элмана, процесс агрегации амилоидных частиц оценивали в реакции взаимодействия Аβ с конго красным, церебральную ишемию у крыс воспроизводили путем

необратимой правосторонней окклюзии средней мозговой артерии по методу Tamura, для оценки антикоронавирусной активности определяли степень ингибирования ферментативной активности главной и папаино-подобой протеаз, изучение противовоспалительной активности синтезированных соединений проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением 2% раствора формалина, оценку антибактериальной активности осуществляли в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus* MP1988 и *Escherichia coli* 89 (ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», г. Астрахань), антитирозиназную активность определяли согласно методу, описанному Maruyama; оценку острой токсичности осуществляли при пероральном введении методом «Up and Down»; статистический анализ результатов был проведен с помощью пакетов прикладных программ Statistica и StatPlus; для построения количественных взаимосвязей структура-активность использовали онлайн-сервис Online chemical database и программа Molegro Data Modeller 7.0.

Личный вклад соискателя состоит в:

изучении и критическом обобщении литературных данных по синтезу конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, а также анализу их фармакологической ценности;

осуществлении молекулярного конструирования и компьютерного прогноза биологической активности моделируемых структур;

получении конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников в ходе модифицированных методик синтеза;

установлении структуры синтезированных соединений и определении степени их чистоты посредством спектрофотометрии в инфракрасной области, ЯМР спектроскопии протонного и углеродного резонанса, масс-спектрометрии и ВЭЖХ-анализа;

выявлении взаимосвязи структура-активность по результатам фармакологического скрининга;

построении математических моделей количественной взаимосвязи структура-активность.

Автор подготавливал публикации и неоднократно лично представлял результаты своей работы на научных и научно-практических конференциях различного уровня.

Диссертация и автореферат подготовлены автором лично.

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

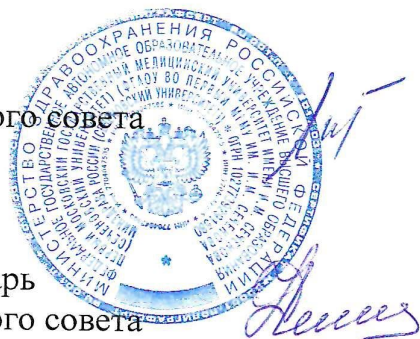
В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов уточняющего характера, на которые соискатель Чиряпкин Алексей Сергеевич дал исчерпывающие ответы.

На заседании 21 февраля 2024 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической задачи по синтезу и поиску новых биологически активных соединений среди производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, что имеет существенное значение для отечественной фармацевтической науки, присудить Чиряпкину Алексею Сергеевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, присутствовавших на заседании, из них 11 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (8 человек по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) и 3 человека по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)), из 24 человек, входящих в состав совета (3 доктора наук дополнительно введены в состав совета для разовой защиты), проголосовали: «за» - 21, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

22 февраля 2024 г.