



федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,  
тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)

19.09.2024 № 12/83

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по научной работе и  
инновационному развитию  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Курский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (ФГБОУ ВО  
КГМУ Минздрава России)

доктор медицинских наук, профессор  
В.А. Липатов  
2024 г.



**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Чиряпкина Алексея Сергеевича на тему «Целенаправленный синтез взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пириимидин-4-она и их ациклических предшественников», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы исследования**

Поиск новых биологически активных соединений (БАС) всегда является важным направлением фармацевтической науки, особенно если разрабатываются активные фармацевтические субстанции для терапии социально значимых заболеваний.

С развитием медицины повышается качество и продолжительность жизни человека, что приводит к увеличению численности пожилого населения. В связи с этим растёт количество людей страдающих нарушениями когнитивных функций мозга и деменцией. В преобладающем большинстве случаев причиной таких нарушений является болезнь Альцгеймера. Основная терапия болезни Альцгеймера направлена на снижение холинергической недостаточности центральной нервной системы. В настоящее время особо актуальным является предотвращение последствий травм и ведётся разработка соединений, которые способны блокировать агрегацию  $\beta$ -амилоидного пептида – важной нейротравмирующей патологической структуры головного мозга. Исходя из этого, поиск новых высокоэффективных ингибиторов ацетилхолинэстеразы и агрегации амилоида является актуальной задачей. Несомненно, с этими патологиями связаны и другие причины повреждения нейронов, в частности нарушения мозгового кровообращения, приводящие, в частности, к инсультам. Тем самым фармакологической ценностью обладают вещества, способные снижать зону некроза головного мозга.

Пандемия новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) как никогда актуализировала поиск и разработку новых соединений, способных подавлять репликацию вируса SARS-CoV-2. Известно, что ингибирование главной и папаино-подобной протеазы вируса приводит к блокированию его размножения. Поиск высокоэффективных и малотоксичных БАС, взаимодействующих с данными протеазами, возможен на основе молекулярного конструирования, что позволяет рассматривать главную и папаино-подобную протеазы коронавируса в качестве перспективных биомишеней. Особо ценными считаются также вещества, обладающие ещё бактериостатическим и/или бактерицидным эффектом, что может способствовать в решении проблемы антибиотикорезистентности.

К перспективным направлениям фармации относится разработка новых отечественных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Благодаря тормозящему воздействию на синтез простагландинов, эти лекарства оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие. Благодаря этому они находят широкое применение при различных заболеваниях и патологическим процессам. Наибольший интерес представляют селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, которые обладают менее выраженными побочными эффектами, чем неселективные ингибиторы фермента. Соединения, воздействующие на тирозиназу, используются для лечения и коррекции пигментаций кожи, причиной чего является аномально повышенный меланогенез. При этом повышенный синтез меланина может способствовать развитию онкологических заболеваний кожи человека. Тем самым поиск новых ингибиторов тирозиназы является актуальным для фармацевтической науки.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Чиряпкина Алексея Сергеевича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Она соответствует проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств». Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 20-315-90060 от 1 сентября 2020 года.

#### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна диссертационного исследования заключается в поиске новых соединений с церебропротекторной, антикоронавирусной, антимикробной,



противовоспалительной и антитирозиновой активностью. Предложены алгоритмы молекулярного моделирования для поиска БАС с заданным фармакологическим действием методом *in silico*. Синтезировано 70 целевых соединений среди производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, среди которых 55 веществ являются новыми структурами согласно базе данных Reaxys. Выявлены качественные и количественные взаимосвязи структура-активность, которые могут использоваться для молекулярного контролирования новых БАС.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость диссертационной работы Чиряпкина Алексея Сергеевича заключается в молекулярном конструировании новых БАС среди конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников путем *in silico* исследований. Стоит отметить, что описанный подход поиска и создания, новых БАС с заданной фармакологической активностью может быть использован для моделирования и виртуального фармакологического скрининга близких по строению структур.

Диссертантом экспериментально подтверждены теоретические выводы прогноза биологической активности путем целенаправленного синтеза соединений и анализа их фармакологических свойств. Результаты диссертационной работы могут послужить основой разработки новых отечественных лекарственных средств с церебропротекторной, антикоронавирусной, антимикробной, противовоспалительной и антитирозиновой активностью.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора определяется на всех этапах исследования и включает ведущую роль в разработке дизайна исследования, постановке задач и их реализации в экспериментальной части. Детализация и грамотность описания *in silico* исследований, синтетической и

фармакологической части работы, выявление взаимосвязи структура-активность полученных рядов БАС не оставляет сомнений в ведущей роли автора диссертационного исследования. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов научной работы и выводов диссертации**

Научно-практические результаты исследования в части изучения противовирусной, церебропротекторной, противовоспалительной и антитирозиновой активности внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и кафедры патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Результаты диссертационного исследования Чиряпкина Алексея Сергеевича могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений медицинского и фармацевтического профиля по дисциплинам «Фармацевтическая химия», «Органическая химия», «Медицинская химия». Полученные результаты не исчерпывают весь потенциал обсуждаемой темы и могут быть развиты и распространены на смежные исследования в области поиска новых БАС.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме 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, среди которых 11 в сборниках материалов в международных и всероссийских научных конференциях. Получен 1 патент на изобретение и опубликована 1 монография.

## Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Чиряпкина Алексея Сергеевича изложена на 237 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения в виде общих выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы и приложений. Работа содержит 51 таблицу, 59 рисунка и 42 схемы.

Во введении автором обоснована актуальность исследования и представлена информации о степени разработанности темы исследования, цель и задачи сформулированы четко.

В литературном обзоре, представленном в главе 1, приведён критический обзор методик синтеза производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников с ядром тетрагидробензотиенопиримидин-4-она и 6,7-диметоксихиназолин-4-она. Приведены сведения о фармакологической активности среди рассматриваемых рядов органических соединений.

Глава 2 традиционна и посвящена материалам и методам исследования, детально описан алгоритмы *in silico* прогноза биологической активности моделируемых структур, приводятся методики синтеза БАС с указанием их физических и спектральных характеристик, указаны методики проведения фармакологических исследований.

Глава 3 посвящена молекулярному конструированию и прогнозу биологической активности моделируемых структур среди производных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и их азометиновых предшественников, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она. Осуществлен прогноз методом молекулярного докинга антихолинэстеразной, противовирусной, антимикробной, противовоспалительной, ГАМК-ергической и антитирозиновой активности.



Глава 4 содержит данные, связанные с синтетической частью работы. Описываются модифицированные методики целенаправленного синтеза конденсированных производных примидин-4-она и их ациклических предшественников. Приведены ЯМР- и масс-спектры полученных веществ и результаты определения степени чистоты полученных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Глава 5 объединяет фармакологические исследования и изучение взаимосвязи структура-активность. В ходе научно-исследовательской работы выявлены соединения лидеры, обладающие антихолинэстеразной, антиамилоидной, противокоронавирусной, противомикробной, противовоспалительной и антитрозиновой активностью, а также структуры, снижающие зону некроза головного мозга на модели ишемии. Представлены результаты качественных и количественных взаимосвязей структура-активность.

Стоит отметить, что в каждой главе, кроме 2, где приводятся материалы и методы исследования, приводятся выводы, четко отображающие логическое завершение каждого этапа диссертационного исследования. Общие выводы соответствуют задачам диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Чиряпкина Алексея Сергеевича выполнена на высоком уровне с использованием современных методов планирования эксперимента и статистических методов анализа полученных результатов. Автором использовано современное аппаратное обеспечение. О достоинстве работы диссертанта говорит высокая публикационная активность по теме диссертации, а также данные о внедрении результатов исследования в науку и практику.

В целом работа Чиряпкина Алексея Сергеевича заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Рассматривались ли, помимо описанных, альтернативные методы оценки фармакологической активности синтезированных соединений?

2. Почему исследование степени чистоты синтезированных структур методом ТСХ проводилось в нормальнофазовом режиме, а методом ВЭЖХ – в обращённофазовом?

3. Чем объяснить, что детектирование при использовании метода ВЭЖХ проводилось при 210 нм, хотя многие синтезированные вещества имеют максимумы поглощения в более длинноволновой области.

В работе замечены отдельные орфографические и пунктуационные ошибки, а также некоторые стилистические неточности, что, однако, не касается основной идеи, принципов построения, результатов и выводов диссертации и несколько не снижает её научной и практической ценности.

#### **Заключение**

В итоге, диссертационная работа Чиряпкина А.С. на тему «Целенаправленный синтез взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук – научно-квалификационная работа, в которой автор решает задачу по поиску новых биологически активных соединений среди производных пиримидин-4-она и ациклических предшественников. Работа имеет принципиальное значение для специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 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 искомой ученой степени по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертационную работу Чиряпкина Алексея Сергеевича заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от «11» января 2024 г.).

Отзыв подготовили:


Шорманов Владимир Камбулатович, доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

«18» января 2024 г.

 Шорманов В.К.

Лунёва Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.2.7. Аллергология и иммунология), доцент, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России


«18» января 2024 г.

 Лунёва Ю.В.

Подписи Шорманова В.К. и Лунёвой Ю.В. заверяю  
Ученый секретарь учёного совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,  
доктор биологических наук, профессор

«19» января 2024 г.



 Медведева О.А.

Организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.  
Телефон: +7(4712) 58-81-32  
E-mail: kurskmed@mail.ru