



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический
университет»

РТУ МИРЭА

просп. Вернадского, д. 78, Москва, 119454

тел.: (499) 215 65 65 доб. 1140, факс: (495) 434 92 87

e-mail: mirea@mirea.ru, http://www.mirea.ru

30.11.2020 № 117/3-1064/20

на № _____ от _____

Председателю диссертационного
совета Д 002.222.01, созданного на базе

Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

«Института органической химии

имени Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

академику Егорову М.П.

119991, г. Москва,

Ленинский проспект, 47

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» сообщает о своем согласии выступить в качестве ведущей организации по диссертации Тихоновой Татьяны Андреевны «Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А» по специальности 02.00.03 – Органическая химия на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Т.А. Тихоновой и для размещения на сайте ИОХ РАН, прилагаются.

Первый проректор
ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет»

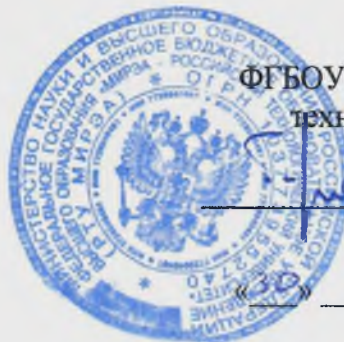


Н.И. Прокопов

Сведения о ведущей организации
по диссертации Тихоновой Татьяны Андреевны
«Разработка новых аллостерических модуляторов
рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А», по специальности 02.00.03 –
Органическая химия на соискание степени кандидата химических наук

1. Полное и сокращенное наименование организации: Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», «РТУ МИРЭА».
2. Место нахождения – г. Москва.
3. Почтовый адрес: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78.
4. Телефон: +7 499 215-65-65
5. Адрес электронной почты: rector@mirea.ru
6. Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://www.mirea.ru/>
7. Сведения о лице, составившем отзыв:
 ФИО: Иванов Игорь Владимирович
 Ученая степень: доктор химических наук
 Отрасль науки: химия
 Шифр и наименование специальности: 02.00.10 – Биоорганическая химия
 Должность: профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского
 Телефон: +7 985 421 4924
 Адрес электронной почты: igor_ivanov@gmx.de
 Почтовый адрес: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78.
8. Список публикаций работников за последние 5 лет.
 1. Cruz A., Ivanov I.V. et al. A role of Gln596 in fine-tuning mammalian ALOX15 specificity, protein stability and allosteric properties //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2020. – С. 158680.
 2. Perevoshchikova K. A., Ivanov I.V. et al. Synthesis of novel lipophilic tetraamines with cytotoxic activity //Mendeleev Communications. – 2019. – Т. 29. – №. 6. – С. 616-618.
 3. Fesenko A. A., Yankov A. N., Shutalev A. D. A general and convenient synthesis of 4-(tosylmethyl) semicarbazones and their use in amidoalkylation of hydrogen, heteroatom, and carbon nucleophiles //Tetrahedron. – 2019. – Т. 75. – №. 45. – С. 130527.
 4. Morozova N. G. et al. New design of cationic alkyl glycerolipids toxic to tumor cells //Mendeleev Communications. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 166-168.

УТВЕРЖДАЮ



Первый проректор
ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет»

Н.И. Прокопов

2020 г.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу

Тихоновой Т.А. «**Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

В последние десятилетия распространенность различных неврологических заболеваний в социуме имеет стойкую тенденцию к росту. Отчасти причиной этому являются успехи современной фармакотерапии, разработки эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации после сосудистых катастроф, травм, демиелинизирующих и других тяжелых заболеваний. Несомненно, имеются и другие основания для увеличения числа случаев патологий нервной системы, лежащие вне плоскости перечисленных причин и относящиеся к таким социальным факторам, как многократное увеличение информационной нагрузки в результате глобализации и урбанизации, а также стрессовые состояния, связанные с неправильной организацией условий труда и отдыха. Последние имеют особое значение так как являются причиной расстройств сна и депрессивных состояний – хронических заболеваний, заметно снижающих качество жизни.

Прогресс исследований, направленных на фармакологическую коррекцию данных заболеваний, всецело зависит от наличия эффективных лекарственных препаратов, позволяющих быстро и безопасно воздействовать на молекулярные мишени патологических процессов. В последние годы широкое развитие получили работы, направленные на создание селективных лекарственных препаратов за счет направленной модификации характера связывания с фармакологической мишенью. В связи с этим диссертационная работа Тихоновой Т.А., посвященная разработке и синтезу ряда новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_A) –

молекулярных мишеней, ответственных за регуляцию когнитивных процессов, сна и стрессоустойчивости, является **актуальной** и представляет практический интерес. В качестве целевых лигандов рассматривались гетероциклические соединения различного строения. Полученные лиганды прошли апробацию в серии биологических экспериментов по изучению ГАМК-модулирующей активности для оценки их применимости в качестве предшественников нейротропных лекарственных препаратов.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка цитируемой литературы, который включает 270 библиографических источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы работы, ее научная новизна и практическая значимость. Цели и задачи работы четко сформулированы и дают ясное представление о направлениях выполненного исследования.

Литературный обзор хорошо структурирован и дает четкое представление о современных методах разработки модуляторов ГАМК_A-рецепторов селективного и смешанного механизмов действия как природного, так и синтетического происхождения с подробной оценкой корреляций между структурой предложенных соединений и профилем их активности. Обзор написан хорошим литературным языком и включает около 240 ссылок на работы, опубликованные в основном за последние 10-15 лет.

Собственные результаты работы автора приведены в главе 3 «Обсуждение результатов». На первом этапе была исследована тио-изостерная замена в каркасе препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. Была показана возможность получения производных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов методом А³-конденсации в присутствии солей меди (I). Изучена роль природы заместителя в ароматических альдегидах и 2-аминобензотиазолах в синтезе целевых производных. Предложена удобная методика трансформации этиловых эфиров бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов в соответствующие амиды. Проведена оценка функциональной активности полученной серии соединений в тестах связывания с ГАМК_A-рецепторами (бензодиазепиновый сайт связывания), поведенческих экспериментах на модельных животных, а также в серии электрофизиологических исследований. По результатам описанных испытаний сделан вывод о наличии ГАМК-модулирующей активности у полученных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов уже в наномолярных концентрациях (6-320 нМ), что является многообещающим с точки зрения разработки новых нейротропных препаратов.

На следующем этапе диссертантом были исследованы новые производные дибензодиазепинов, обладающие повышенной конформационной жесткостью. Диссертантом была предложена оригинальная синтетическая схема получения не только целевых дибензо[*d,f*][1,3]дiazепин-6-карбоксамидов, но и дибензо[*d,f*][1,3]дiazепин-6(7*H*)-тиона и его производных на основе реакции бифенилдиаминов с производными хлоруксусной кислоты в присутствии серы. В числе продуктов трансформаций предложенных производных дибензо[*d,f*][1,3]дiazепинов выделяются функционализированные несимметрично замещенные *N*-арил оксамиды, *one-pot* методика получения которых также была подробно изучена.

На завершающем этапе проводилось изучение возможности создания ГАМК-модулирующих агентов, содержащих одновременно два фармакофорных фрагмента синтетического и природного происхождения. В качестве соединений природного происхождения были выбраны аллопрегнанолон и авермектины, в качестве синтетических модуляторов использовались функционализированные имидазо[1,2-*a*]пиридины. Предложенная стратегия позволила провести автору, направленный синтез ряда гибридных соединений, где соответствующие фармакофорные фрагменты были объединены через линкер, длина которого варьировалась от 2 до 8 метиленовых звеньев. Биологическая (ГАМК-модулирующая) активность оценивалась по способности связываться с ГАМК_A-рецепторами (в тесте радиолигандного конкурентного связывания), а также в поведенческих экспериментах на модельных животных, по результатам которых был сделан вывод о наличии у ряда полученных соединений аллостерической модулирующей активности в отношении ГАМК_A-рецепторов.

Таким образом, диссертация Тихоновой Т.А. представляет собой комплексное научное исследование, охватывающее синтез ряда новых гетероциклических соединений различной природы и дальнейшее изучение их биологической активности в отношении ГАМК_A-рецепторов, что говорит о **научной новизне и практической значимости** данной работы.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Строение полученных соединений надежно установлено с помощью физико-химических методов анализа: ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Выводы отражают основные результаты проведенного исследования.

В качестве замечаний, не снижающих высокую теоретическую и практическую значимость работы, следует отметить:

1. В разделе III.2.2. на странице 106 упоминается, что полученные дибензо[*d,f*][1,3]дiazепин-6-карбоксамиды не обладают биологической активностью, однако, численных результатов проведенных биологических испытаний автором не приводится.
2. В ряде диаграмм, демонстрирующих изменения в поведенческих эффектах соединений-лидеров на модели *Danio rerio*, не приведена статистическая оценка полученных результатов.
3. На наш взгляд сделанные по работе «Выводы» было бы логичнее поместить после «Экспериментальной части», а не до нее.

В целом же диссертационная работа Тихоновой Т.А. выполнена на высоком научном уровне. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в высокорейтинговых международных журналах перечня ВАК и 15 тезисов докладов на всероссийских и международных профильных конференциях. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов достаточно полно отражают содержание работы.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Казанском научном центре РАН, Южном федеральном университете (Ростов-на-Дону).

Заключение по работе:

Таким образом, диссертационная работа Тихоновой Т.А. представляет собой завершенное исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а также соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство». Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а ее автор Татьяна Андреевна Тихонова, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Тихоновой Т.А. заслушана, обсуждена и одобрена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского ИТХТ имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА, протокол № 4 от 30 ноября 2020. На заседании присутствовало 17 человек. В обсуждении приняли участие: проф., д-р хим. наук Иванов И.В., проф., д-р хим. наук Маслов М.А., проф., д-р хим. наук Себякин Ю.Л., зав.каф., д-р хим. наук Грин М.А., доц., канд. хим. наук Морозова Н.Г., доц., канд. хим. наук Шмендель Е.В., доц., канд. хим. наук Гроза Н.В., доц., канд. хим. наук Коновалова Н.В., доц., канд. хим. наук Ларкина Е.А., с.н.с., канд. хим. наук Желтухина Г.А.

Председатель заседания,
профессор кафедры химии и технологии
биологически активных соединений,
медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского,
д-р хим. наук по спец. 02.00.10 - биоорганическая химия

И.В. Иванов

Секретарь заседания,
доцент кафедры химии и технологии
биологически активных соединений,
медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского,
канд. хим. наук по спец. 02.00.10 - биоорганическая химия

Н.В. Гроза

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА).
119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78. Тел./факс: +7 499 215-65-65 (доб.884)
E-mail: igor_ivanov@gmx.de