

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кудрявцева Константина Викторовича  
«Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты  
в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных  
соединений»

на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальностям: 02.00.16 – Медицинская химия  
02.00.03 – Органическая химия

Диссертация посвящена решению одной из наиболее важных и актуальных проблем современной медицинской химии, органической химии и фармакологии – разработке с применением фундаментальных подходов медицинской химии новой комплексной методологии направленного поиска биологически активных соединений на основе концепции привилегированных структур, с одновременным синтезом и последующим экспериментальным изучением веществ на ингибирование сортазы *A. S. aureus*, ряда сериновых протеаз, тромбина, трипсина, фактора Ха, на антиагрегантную, антиоксидантную, противовоспалительную и противоопухолевую активности. В настоящее время разработка таких полифункциональных классов лекарственных средств является одним из магистральных направлений медицинской химии и фармакологии.

Исследование носит фундаментально-прикладной характер. Работу отличает корректно поставленная цель, грамотно сформулированные задачи, адекватно подобранные методы исследования. Бесспорны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

При выполнении исследования автор самостоятельно разработал новый комбинированный подход к мишень-ориентированному дизайну и синтезу полифункциональных фармакологически активных соединений, основанный на сочетании методов медицинской химии с методами *in silico* и тонкой органической химии.

Проведенное исследование характеризуется тщательностью и внушительностью проведенной экспериментальной работы, в том числе по синтезу многочисленных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и биологическому тестированию синтезированных веществ. Всего автором было синтезировано 380 новых соединений, практически все они были затем в экспериментах *in vitro* и *in vivo* изучены на различные виды

биологической и фармакологической активности.

Необходимо отметить профессиональное использование современных специализированных компьютерных методов поиска биологически активных соединений и анализа механизмов их молекулярного действия, в том числе хорошо зарекомендовавших себя программ докинга AutoDock, AutoDock Vina и Fred.

Особо следует подчеркнуть, что автором убедительно доказан привилегированный статус изучаемого биологически активного скаффолда, 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты: экспериментально показаны многочисленные биологические и фармакологические эффекты производных указанного класса в отношении 20 различных белков-мишеней. Центральный постулат диссертации подтверждается данными, полученными мировым научным сообществом. В частности, согласно базе данных ChEMBL, производные 5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты проявляют активность в отношении 58 различных белков-мишеней.

Замечательно, что данная работа выполнена комплексно, так сказать, *ab ovo* – последовательно проведена разработка новых путей синтеза и собственно синтез многочисленных новых веществ, выполнено *in silico* молекулярное моделирование, докинг и исследование молекулярного механизма взаимодействия новых соединений с сайтами связывания белков-мишеней, проведено биологическое и фармакологическое тестирование синтезированных веществ, найдены высоко активные лекарственные соединения.

Особо следует подчеркнуть, что в результате проделанной работы автором разработана методология общего характера и создан реальный рабочий инструмент для поиска новых полифункциональных фармакологически активных веществ.

Замечаний по автореферату нет. В целом работа построена логично, реферат диссертации хорошо оформлен и иллюстрирован, стиль изложения содержателен и корректен. Достоверность данных не вызывает сомнения, выводы соответствуют полученным результатам. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, практически значима.

Основные результаты диссертации обсуждались на 18 международных конференциях и симпозиумах, подтверждены 52 публикациями, из которых 28 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ; получено 5 патентов на изобретения.

Все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертация

К.В.Кудрявцева «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений» является законченной научно-исследовательской работой и соответствует всем квалификационным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Старший научный сотрудник НИИ фармакологии ВолгГМУ,  
старший преподаватель кафедры фармакологии ВолгГМУ,  
руководитель лаборатории молекулярного моделирования и компьютерного поиска лекарственных веществ кафедры фармакологии ВолгГМУ,  
заместитель председателя Российской секции Международного общества «The Cheminformatics and QSAR Society»,  
доктор биологических наук, старший научный сотрудник (доцент)

Васильев Павел Михайлович

400005, Волгоград, пл. Павших борцов, 1, Волгоградский государственный медицинский университет; тел. +7 (844-2) 97-15-34; E-mail: [pvassiliev@mail.ru](mailto:pvassiliev@mail.ru).

03.04.2017

