

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.108.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ПРОБЛЕМ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 15.04.2025 г., № 3

О присуждении Мокрову Григорию Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Создание оригинальных малых молекул с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью методами молекулярного моделирования» по специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки) принята к защите 06.12.2024 г. (протокол заседания № 11) диссертационным советом 24.1.108.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки РФ), адрес: 142432, г. Черноголовка Московской обл., пр. Акад. Семенова, д. 1 (сайт: <https://icp-ras.ru>), приказ Минобрнауки РФ о создании от 11.04.2023 г. № 748/нк.

Соискатель Мокров Григорий Владимирович, 6 ноября 1987 года рождения, в 2009 г. окончил Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук «Синтез и изучение свойств новых производных пирроло[1,2-*a*]пиразинов, пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов и их конденсированных систем» защитил в 2012 г. в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУН Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук. В настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном

научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») в должности ведущего научного сотрудника лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств.

Диссертация выполнена в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Министерства науки и высшего образования РФ. Научный консультант – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Гудашева Татьяна Александровна, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Официальные оппоненты: Федоров Алексей Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета, заместитель проректора по научной работе ННГУ им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород; Аверина Елена Борисовна, доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва; Золотарев Юрий Александрович, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Курчатовского комплекса НБИКС-Природоподобные технологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва – в своем положительном отзыве, подготовленном ведущим научным сотрудником лаборатории химии гликоконъюгатов (№52) доктором химических наук Яшунским Дмитрием Владимировичем, подписанном заведующим лабораторией химии гликоконъюгатов (№52) член-корреспондентом РАН, доктором химических

наук, профессором Нифантьевым Николаем Эдуардовичем и утвержденном директором член-корреспондентом РАН, доктором химических наук, профессором Терентьевым Александром Олеговичем, указала, что «диссертационная работа ... соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в действующей редакции), а ее автор, Мокров Григорий Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия».

Соискатель имеет 116 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 40 статей (общим объемом 48 печатных листов) в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus (5 статей в журналах Q1 и Q2), и 4 статьи в отечественных журналах квартиля K1 по классификации ВАК, а также получено 19 патентов Российской Федерации на изобретение. Все работы соответствуют тематике диссертационного исследования и процитированы в тексте, авторский вклад превышает 70%, недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах отсутствуют.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. **Mokrov, G.V.** Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamides / G.V. Mokrov, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23, № 13, P. 3368–3378.
2. **Mokrov, G.V.** Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-GABA-3-nitrocoumarines, 1-thiocoumarines, quinolone-2-ones and their derivatives / G.V. Mokrov, S.A. Litvinova, T.A. Voronina, L.N. Nerobkova, I.S. Kutepova, I.G. Kovalev, T.A. Gudasheva, A.D. Durnev // Med. Chem. Res. 2019. Vol. 28, № 11, P. 1901–1911.

3. **Mokrov, G.V.** Design, synthesis and pharmacological activity of new pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine translocator protein (TSPO) ligands / G.V. Mokrov, A.S. Pantileev, M.A. Yarkova, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin // *Med. Chem.* 2022. Vol. 18, № 4, P. 497–508.
4. **Mokrov, G.V.** Linked biaromatic compounds as cardioprotective agents / G.V. Mokrov // *Arch. Pharm.* 2022. Vol. 355, № 4, P. e2100428.
5. **Mokrov, G.V.** Multitargeting in cardioprotection. An example of biaromatic compounds / G.V. Mokrov // *Arch. Pharm.* 2023. Vol. 356, № 9, P. e2300196.
6. **Mokrov, G.V.** Design, synthesis and anticonvulsant activity of cinnamoyl derivatives of 3,4,6,7,8,9 hexahydrodibenzo[*b,d*]furan-1-(2H)-one oxime. / G.V. Mokrov, V.E. Birukova, T.Yu. Vorobieva, A.S. Pantileev, O.S. Grigorkevich, L.A. Zhmurenko, A.G. Rebeko, F.S. Bayburtskiy, S.A. Litvinova, T.A. Voronina, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin // *Med. Chem.* 2024. Vol. 20, № 1, P. 92-107.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. На автореферат диссертации поступило 7 положительных отзывов, которые подписали:

1) член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор Салахутдинов Нариман Фаридович, заведующий отделом медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск), – без замечаний;

2) член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор Громов Сергей Пантелеймонович, профессор химического факультета ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (г. Москва), – без замечаний;

3) профессор РАН, доктор химических наук Белогуров Алексей Анатольевич, заместитель директора по научной работе ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, заведующий лабораторией белков гормональной

регуляции (г. Москва), – без замечаний;

4) доктор биологических наук Бучарская Алла Борисовна, руководитель Центра коллективного пользования экспериментальной онкологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России (г. Саратов), – без замечаний;

5) доктор медицинских наук, профессор Аляутдин Ренад Николаевич, начальник управления экспертизы и безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии фармацевтического факультета Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (г. Москва), – без замечаний;

6) доктор медицинских наук, профессор Журавлева Марина Владимировна, заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (г. Москва), – без замечаний;

7) доктор медицинских наук, профессор Василюк Василий Богданович, директор по науке Группы компаний «Эко-безопасность», управляющий Научно-исследовательским центром «Эко-безопасность» (г. Санкт-Петербург), – без замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается близостью исследовательских тематик (дизайн и синтез фармакологически активных соединений, исследование их биологических свойств) и тем, что они являются высококвалифицированными специалистами в данной области исследования и имеют соответствующие публикации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием в штате специалистов по теме диссертации и общеизвестными достижениями в области медицинской химии и молекулярного моделирования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые эффективные стратегии конструирования потенциальных биологически активных соединений с использованием современных методов молекулярного моделирования, **предложены** удобные методы синтеза производных 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамидов, *O*-замещенных оксимов бензоилпиридинов и 3,4,6,7,8,9-гексагидробибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она; ариламидов (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)уксусной кислоты; 4-ГАМК-замещенных 3-нитрокумаринов, 1-тиокумаринов, хинолин-2-онов; биароматических производных ди- и триазаалканов; **выявлена** психотропная, противосудорожная и кардиотропная активность у сконструированных и синтезированных соединений.

Теоретическая значимость и новизна исследования обоснована тем, что в рамках диссертационной работы **осуществлено** развитие теоретических представлений о трехмерном фармакофоре лигандов TSPO; **выявлены** новые фармакофорные модели веществ с противосудорожной активностью; **выдвинута** и **подтверждена** гипотеза об универсальном биароматическом фармакофоре для конструирования мультитаргетных кардиопротекторов; **получено** и охарактеризовано более 100 не описанных ранее органических молекул различных классов; **определены** взаимосвязи «структура–активность» в рядах соединений каждой группы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработано** несколько оригинальных соединений-лидеров, имеющие хорошие перспективы для выхода на рынок лекарственных препаратов: анксиолитическое средство с антидепрессивным, ноотропным и нейропротекторным компонентами действия, свободное от побочных эффектов бензодиазепинов; противосудорожные средства, в том числе с дополнительными ноотропными или антиишемическими свойствами; кардиопротекторное средство, сочетающее антиаритмическое и антиишемическое действие.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что **идея** исследования базируется на анализе опубликованных в рецензируемых журналах работ, посвященных биологической активности органических соединений с различными механизмами действия; **эксперименты** выполнены на сертифицированном оборудовании; **теоретические положения** на известных фактах и новых данных, полученных непосредственно автором и допускающих экспериментальную проверку; **установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным; **использованы** современные физико-химические методы исследования состава и строения синтезированных соединений: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературных данных и непосредственном участии в постановке целей и задач исследования, в дизайне новых соединений, планировании и проведении экспериментов по синтезу сконструированных веществ, разработке и оптимизации методик, установлении строения полученных соединений, анализе полученных экспериментальных данных, подготовке публикаций к печати и докладов к апробации на всероссийских и международных научных конференциях.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, содержащиеся в отзывах ведущей организации и оппонентов. Соискатель дал исчерпывающие пояснения на многочисленные вопросы оппонентов с демонстрацией материала, а в ответ на замечания привел собственную аргументацию, убедительно обосновав свои доводы.

На заседании 15 апреля 2025 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация является научно-квалификационной работой, которая соответствует критериям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

№842 (в действующей редакции), а именно: в ней с использованием современных методов молекулярного моделирования был получен ряд биологически активных соединений, из которых выбрано несколько перспективных молекул-кандидатов, имеющих перспективу внедрения в качестве оригинальных психотропных, противосудорожных и кардиотропных средств, что в совокупности можно квалифицировать как крупное научное достижение в области медицинской химии, и принял решение присудить Мокрову Григорию Владимировичу ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 15, против присуждения ученой степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН, д.х.н., профессор

Бачурин Сергей Олегович

Ученый секретарь

диссертационного совета к.б.н.

Аникина Лада Владимировна

15.04.2025 г.