

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Игидова Назима Мусабековича по диссертации **Марьясова Максима Андреевича на тему: «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений»**, представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Современная химиотерапия онкологических заболеваний характеризуется низкой эффективностью и высокой токсичностью применяемых препаратов, что делает получение новых лекарственных средств для борьбы с ними важнейшей задачей для ученых всего мира. Однако на создание нового противоопухолевого препарата тратится в среднем более 2,7 млрд долл., а срок вывода на рынок составляет 10 лет и более.

В связи с этим, разработка подхода к дизайну новых биологически активных соединений цитостатического действия, позволяющего существенно сократить затраты и ускорить создание лекарственного препарата, является актуальной проблемой медицинской и фармацевтической химии.

Предложенный подход дизайна нитрилсодержащих биологически активных субстанций позволяет получить соединения, обладающие известными и новыми механизмами биологического действия на опухолевые клетки.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

№ 8	Ф.И.О. 34
Итого	16 05 22
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

В результате обзора биологической активности и применения нитрилсодержащих соединений автором определены ряды карбонитрилов, перспективные для разработки биологически активных субстанций.

В ходе экспериментов по получению карбонитрилсодержащих соединений найдена новая перегруппировка дицианометиленового фрагмента, приводящая к получению 4-циано-5-(дицианометилен)пиррол-2-карбоксилатов – аналогов известных донорно-акцепторных хромофоров. Также впервые проведена реакция Дильса – Альдера с участием тетрацианоэтилена и N,N-диметил-, фенилгидразонов, тиосемикарбазидов α,β -непредельных альдегидов. При этом обнаружено нестандартное протекание взаимодействия, приводящее к образованию циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

У синтезированных соединений изучены различные виды биологической активности, включая антипролиферативную, анальгетическую, жаропонижающую, антимикробную, иммуностимулирующую, и проведен анализ «структура – активность».

При проведении молекулярного докинга полученных соединений по биомишеням антипролиферативной и противовоспалительной активности установлены возможные участки связывания с участием нитрильных групп. На основе анализа рассчитанных констант ингибирования определены перспективные направления для разработки лекарственных препаратов: ингибиторы топоизомеразы 1, тирозинкиназы, дигидрофолатредуктазы, рибонуклеотидредуктазы, блокаторы тубулина, селективные ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2.

Также диссертантом проведено исследование адсорбции карбонитрильных соединений на детонационных наноалмазах. Показано, что процент иммобилизации нитрилсодержащих соединений в среднем выше, чем у других органических соединений.

Научная новизна подтверждена патентом РФ на изобретение № 2700928.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Строение полученных соединений подтверждено методами УФ-, ИК-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C - спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурного анализа, фармакологические исследования проведены с использованием препаратов сравнения, а результаты статистически обработаны.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы Марьясова М.А. подтверждается большим объёмом данных теоретических и экспериментальных исследований, полученных с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы полученными результатами, которые согласуются с литературными данными по химии и биологической активности нитрилсодержащих соединений.

4. . Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

В результате проведённого исследования создан комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций, позволяющий с меньшими затратами проводить разработку новых отечественных лекарственных препаратов, в первую очередь цитостатиков. Он предусматривает виртуальный скрининг потенциальных кандидатов в субстанции, основой которого является определение физико-химических дескрипторов и оценочных функций связывания с биомишенью, отбор «соединений-лидеров», их направленный синтез и нековалентная иммобилизация на наноалмазах.

Методы синтеза различных рядов карбонитрилов, приводимые в диссертационной работе, могут быть использованы для разработки новых препаратов, а также для направленной модификации существующих с целью повышения биодоступности и снижения токсичности, в том числе метод метилирования третичных аминов и запатентованный метод получения 4-циано-5-(дицианометилена)пиррол-2-карбоксилатов – потенциальных сенсорных меток.

Сформированный банк данных об активности нитрилсодержащих соединений и результаты анализа «структура – активность» могут быть использованы для дизайна потенциально активных структур и направленного синтеза биологически активных субстанций.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 367 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, общих выводов, библиографического списка и приложения. В тексте содержится 99 схем, 137 рисунков и 65 таблиц. Библиография включает 412 источников.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены данные о теоретической и практической значимости работы, результатах внедрения основных результатов и личном вкладе автора.

Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу данных литературы об основных методах синтеза, свойствах, применения нитрилсодержащих соединений, а также их биологической активности. На основании представленных данных автором сформулированы цель и задачи собственных исследований.

Во второй главе изложены методологические основы комплексного подхода к разработке биологически активных нитрилсодержащих

соединений. Приведен прогноз биологической активности основных классов соединений.

Глава 3 включает в себя описание объектов и методов, используемых при проведении экспериментальных исследований.

В главе 4 приведены основные результаты исследований, включая синтез различных классов нитрилсодержащих соединений, характеристика строения, исследования биологической активности.

Глава 5 посвящена исследованию взаимодействия полученных нитрилсодержащих соединений с биологическими мишенями методом молекулярного докинга.

В главе 6 представлена разработка количественных моделей на основе физико-химических дескрипторов, полученных в результате молекулярного докинга оценочных функций и рассчитанных на их основе комплексных параметров.

В главе 7 приведено исследование по иммобилизации полинитрильных соединений на детонационных наноалмазах. Работа завершается анализом проведённых исследований, сформулированным в общих выводах, которые соответствуют цели и задачам работы.

Имеется приложение к диссертации, которое содержит таблицы и рисунки к тексту диссертации.

По теме диссертации опубликовано 49 работ, 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в зарубежных изданиях 1 и 2 квартилей, оформлен 1 патент (Патент RU 2700928, «Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов» опубликовано 24.09.2019 Бюл. № 27).

Данные диссертации используются в практической работе кафедры органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н.Ульянова», научно-исследовательской работе НОЦ фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», а также

в учебном процессе на кафедрах органической и фармацевтической химии, общей, неорганической и аналитической химии, фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н.Ульянова», биоэкологии и химии ФГБОУ ВО «ЧГПУ им. И. Я. Яковлева», БПОУ «Чебоксарский медицинский колледж» Минздрава Чувашии, Новочебоксарский химико-механический техникум Минобразования Чувашии.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы Марьясова М.В. возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Одиночные формулы в обзоре литературы следует обозначить как рисунки, а не как схемы (стр. 24,25,26,28).
2. В работе встречаются некоторые опечатки и стилистические погрешности (стр.57,58,76,78,81,108 и т.д.)
3. На стр.32 в слове антикоагулянтная допущена ошибка.
4. На стр.33 нафтол-1 и нафтол-2 ошибочно названы как карбонильные соединения.
5. На стр.36 приведена схема получения только пиразолкарбонитрила, отсутствуют схемы синтеза фуран-, пиррол- и тиофенкарбонитрилов.
6. В схеме 24 в названии продукта допущена ошибка.
7. Почему такие низкие выходы соединений Ia, Ib, Ic, It, Iy, Iч? (стр 86) и соединения VIб (стр 173)?
8. Эфиры ацилпировиноградных кислот в кристаллическом состоянии существуют в енольной форме, а в растворах в енольной и кетонной формах, с преобладанием енольной формы. В схемах 70 и 71 приведена только кетонная форма эфиров 2.
9. По данным РСА в пирролах II образуется внутримолекулярная водородная связь между гидроксильной группой и карбонилом сложноэфирной группы. Как влияет ВМС на спектральные характеристики?

10. Почему происходит осмоление реакционной смеси при более длительном кипячении в случае реакции получения циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов IV?

11. В ИК-спектрах соединений VIII неправильно указана полоса поглощения NH-группы -1636 см^{-1} (188 стр).

12. Почему в спектре ЯМР ^1H соединения IXa происходит удвоение сигналов?

13. Почему сигнал протонов метильной группы в соединениях XIII прописывается в широком интервале от 2.45 м.д. до 4.40 м.д.?

14. В экспериментальной части в методике синтеза соединений Ia-ш допущена ошибка. В методике вместо соответствующего арилиденмалононитрила приведен соответствующий альдегид (стр. 237).

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценность большой и актуальной работы.

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Основное содержание автореферата соответствует тексту диссертации и в полной мере отражает её основные положения и выводы.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.2 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно, пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича на тему: «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы современной медицины и фармации по разработке методов и подходов к дизайну биологически активных субстанций для лечения онкологических заболеваний.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

профессор кафедры общей и органической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.2,
(342) 233-55-01, perm@pfa.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор

Игидов Назим Мусабекевич

11 мая 2022 г.



11.05.2022

Создан с помощью сканера 16.05.2022

