

9	Вкл. № 33
Лист № 05	05 2016
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-39-74	

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Клен Елены Эдмундовны 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*

Представленная на отзыв диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича посвящена разработке комплексного подхода к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений для создания новых противоопухолевых препаратов.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена нарастающей динамикой онкологических заболеваний с высоким уровнем летальности. Используемые в медицинской практике химиотерапевтические препараты зачастую характеризуются невысокой эффективностью и токсичностью. В этой связи важным является создание инновационных высокоэффективных противоопухолевых лекарственных препаратов. Большой интерес в решении указанной проблемы представляют соединения, содержащие карбонитрильную группу, являющиеся активными участниками биосинтетических процессов в живом организме. Кроме того, нитрилсодержащие соединения применяются и для лечения ряда онкологических заболеваний: злокачественных новообразований молочной железы, предстательной железы, почек, немелкоклеточного рака легких, хронического миелогенного лейкоза, острого миелоидного лейкоза.

Таким образом, разработка подхода к направленному дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений является важной научной проблемой фармацевтической химии.

2. *Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

В соответствии с поставленной целью и задачами автором на основании анализа данных о биологической активности и применении нитрилсодержащих соединений определены классы перспективные для разработки новых биологически активных субстанций. Разработан комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, на основе которого синтезировано 108 новых соединений с широким спектром активности. Исследована биологическая активность нитрилсодержащих соединений: антипролиферативная – у 84 соединений, анальгетическая – у 24, а также 47 соединений испытано на жаропонижающую, антимикробную, гипогликемическую и иммуностропную активности. Проведен анализ «структура – активность» в ряду производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила, хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрила, циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, хинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила, циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, цианокумарина, нафтиридин-3-карбонитрила.

Проведен молекулярный докинг нитрилсодержащих соединений по биомишеням антипролиферативной, анальгетической и противовоспалительной активности, и определены вероятные мишени для нитрилсодержащих соединений в проявлении цитотоксического эффекта. Установлено, синтезированные соединения обладают высокой селективностью в отношении изоферментов циклооксигеназы по сравнению с референтным лигандом – мелоксикамом, что свидетельствует о низкой вероятности побочных эффектов потенциальных противовоспалительных субстанций. Составлены модели антипролиферативной активности в отношении клеточных линий злокачественных новообразований костного мозга (лейкоз), кожи (меланома), легких, почек, молочной железы, основанные на параметрах эффективности лигандов, что позволяет проводить виртуальный скрининг разрабатываемых противоопухолевых нитрилсодержащих соединений.

Автором впервые проведена реакция Дильса – Альдера с участием тет-

рацианоэтилена и N,N-диметил-, фенилгидразонов, тиосемикарбазидов α,β -непредельных альдегидов. Установлено нестандартное протекание взаимодействия, приводящее к образованию циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

На основе разработанного и запатентованного автором метода синтеза 4-циано-5-(дицианометил)пиррол-2-карбоксилатов найдена новая перегруппировка и получены аналоги известных донорно-акцепторных хромофоров, представляющие интерес в качестве люминесцентных сенсорных меток при исследовании метаболизма и распределения лекарственных средств в организме.

Для получения веществ с высокой биодоступностью проведено исследование адсорбции карбонитрильных соединений на детонационных наноалмазах. Показано, что процент иммобилизации нитрилсодержащих соединений в среднем выше, чем у других органических соединений, что является преимуществом при разработке лекарственных субстанций на наноалмазах.

Новизна исследований подтверждается получением патента РФ.

Достоверность полученных результатов подтверждается данными экспериментальных исследований, проведенных с применением современного сертифицированного оборудования и приборов. Для их обработки использованы общепринятые статистические методы, математические и аналитические пакеты прикладных программ MS Excel.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Марьясова М.А., согласуются с литературными данными, логически обоснованы и следуют из полученных результатов исследования, четко аргументированы.

Само исследование проведено с применением современных физико-химических, биологических, математических методов, статистической обработкой результатов, что свидетельствует о высокой степени обоснованности

научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

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

В ходе диссертационного исследования разработан комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, позволяющий решить проблему разработки новых отечественных лекарственных препаратов, прежде всего цитостатиков.

На основе анализа литературы и результатов испытаний синтезированных соединений создан банк данных о биологической активности различных классов нитрилсодержащих соединений, позволяющий проводить отбор наиболее перспективных структур. Сформулированные методологические принципы и банк данных активности нитрилсодержащих соединений являются теоретической основой для конструирования потенциально активных структур, виртуального скрининга и направленного синтеза биологически активных субстанций.

Разработанный метод иммобилизации нитрилсодержащих соединений на наноалмазах позволяет решить проблему растворимости, токсичности и биодоступности получаемых субстанций, которые будут использоваться при создании лекарственных препаратов.

Научно-практическая значимость разработанного метода синтеза 4-циано-5-(дицианометилен)пиррол-2-карбоксилатов подтверждается возможностью их использования в качестве люминесцентных сенсорных меток при исследовании метаболизма и распределения лекарственных средств в живых клетках и жидкостях организма. Предложенный диссертантом метод метилирования третичных аминов позволяет получать соединения с высокой растворимостью, что можно использовать при создании новых фармацевтических субстанций, а также для направленной модификации уже известных.

В результате диссертационных исследований получены 2 субстанции на наноалмазах, рекомендованные для дальнейших доклинических испыта-

ний.

Полученные автором результаты могут быть использованы в поиске новых цитостатических средств среди нитрилсодержащих соединений в научно-исследовательских центрах и ВУЗах, занимающихся созданием новых лекарственных средств.

5. *Соответствие диссертации паспорту научной специальности*

Диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича соответствует паспорту 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.

6. *Личный вклад автора*

Как указано в диссертации, автор сформировал направление, активно участвовал во всех этапах исследования, постановке конкретных задач и их экспериментальном решении, обсуждении и интерпретации полученных данных, формулировании выводов, написании и оформлении статей, патента и тезисов докладов. Большая часть экспериментальных результатов получена автором лично или при его непосредственном участии.

7. *Оценка содержания диссертации*

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, семи глав собственных исследований, заключения, общих выводов, библиографического списка, включающего 412 источников, и приложений. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 137 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

В главе 1 представлен обзор литературы, посвященный биологической активности карбонитрилов, анализу основных синтетических платформ в получении нитрилов, их медицинскому применению.

Во второй главе изложены методологические подходы к разработке биологически активных нитрилсодержащих соединений.

В главе 3 представлено описание объектов и методов исследования, используемых при выполнении диссертационной работы. Глава 4 посвящена обсуждению основных результатов по синтезу различных классов нитрилсодержащих соединений, характеристике их строения и исследованию биологической активности.

В главе 5 приводятся результаты исследования взаимодействий полученных соединений с биологическими мишенями. Глава 6 включает разработку количественных моделей антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений на основе физико-химических дескрипторов. В главе 7 представлено исследование по иммобилизации полинитрильных соединений на детонационных наноалмазах как перспективных средствах доставки к биомишеням.

Диссертация завершается заключением и выводами, в которых обобщаются результаты проведенных экспериментальных и теоретических исследований, сделаны выводы, которые соответствуют поставленной цели, согласуются с задачами исследования и положениями, выносимыми на защиту, и полностью отражают полученные результаты.

В приложении приведены сводные таблицы по биологической активности и акты внедрения результатов диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 49 работ, 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи в зарубежных изданиях 1 и 2 квартилей, получен 1 патент РФ на изобретение.

Результаты работы широко апробированы на международных и всероссийских конференциях.

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 про-

цессе 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 Максима Андреевича возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Вами синтезированы ряды гидразонов VI, VII, IX – XII, которые могут существовать в виде *цис-транс* -изомеров. Какие изомеры получены? Связано ли с этим удвоение сигналов в ЯМР ^1H спектре соединения VIIa (рис. 63)?

2. В экспериментальной части указано, что ряд соединений не подвергался кристаллизации (II, III, VI-IX, XII - XIV). Как устанавливали их чистоту?

3. При проведении молекулярного докинга нативных лигандов в активные сайты связывания биомишеней в некоторых случаях получено среднеквадратичное отклонение координат (RMSD) докированного эталонного лиганда от координат лиганда, полученных по данным рентгеноструктурного анализа, более $2\text{\AA}$. Возможно, ли использовать данный алгоритм докинга для расчета положения других соединений?

4. Почему для построения количественных моделей структура – антипролиферативная активность использовали метод множественной линейной регрессии с учетом результатов докинга по 5 биомишеням?

5. В ряде случаев коэффициент детерминации был около 0,3. Является ли такой коэффициент удовлетворительным? Рассчитывали ли Вы для других активных соединений средний процент ингибирования роста клеточных линий?

6. Для направленного синтеза соединений (глава 7) предложено соединение IIIy', вместо которого получено соединение IIIy. Проводи-

лись ли расчеты среднего процента ингибирования роста клеточных линий для данного соединения?

7. При обсуждении результатов исследования фармакологической активности в таблицах не приводится уровень значимости результатов. Имеются ли для наиболее активных соединений статистически значимые отличия от контроля и препаратов сравнения?

8. Для увеличения биодоступности синтезированных соединений использовались детонационные наноалмазы. Проводилось ли исследование токсичности наноалмазов и их стандартизация перед адсорбцией на них соединений?

9. В работе имеются опечатки и погрешности в оформлении. Рисунки спектров ЯМР следовало вынести в приложение. Таблицы со спектральными данными следовало разделить отдельно для ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектров. В схемах реакций при расшифровке заместителей отсутствуют номера соединений.

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

8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен стилистически грамотно и в соответствии с требованиями. Специальные термины используются по существу и соответствуют назначению.

9. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, 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 завершенной 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 социально значимых заболеваний (онкологических и др.).

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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, Марьясов Максим Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами
аналитической и токсикологической химии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,
(347) 272-41-73, rectorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), доцент

28.04.2022



Сотзаван ознакомлен, 05.05.2022

[Signature]