

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский (Приволжский)

федеральный университет»
д.ф-м.н., профессор
Дмитрий Альбертович Таюрский

Лист №	8	Стр. №	35
Дата	16	Мес.	05
2022			
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации			
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76			

« 5 »

05

2022



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **Марьясова Максима Андреевича**
«Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных
субстанций на основе нитрилсодержащих соединений»,
представленную на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук по
специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность проблемы.

Развитие отечественной фармацевтической промышленности как наукоемкого и высокотехнологичного сектора экономики страны является залогом лекарственной безопасности государства, особенно в условиях современной сложной политической ситуации и санкционного режима. Решение связанных с этим вопросов требует комплексного подхода и координации усилий по реализации лекарственного импортозамещения в России, создания условий для повышения инновационной активности фармацевтических компаний. Поэтому разработка новых отечественных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на их основе в настоящее время поставлена государством в ранг основных приоритетных направлений экономического развития и национальной безопасности страны.

Диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича посвящена разработке комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на платформе полицианоорганических соединений (ПЦС), включающего изучение связи структура-активность, применение технологий

моделирования взаимодействий лиганд-белок (молекулярный докинг), построение моделей биологической активности, а также использование инновационных систем доставки лекарственных препаратов к биомишеням - наноалмазов.

Хорошо известно, что нитрилсодержащие соединения уже применяются для лечения ряда онкологических заболеваний. Недостатком известных препаратов является высокая стоимость, поскольку они являются импортными. В результате диссертационного исследования создана основа для разработки новых отечественных эффективных противоопухолевых средств на основе нитрилов.

Таким образом, разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций для получения лекарственных препаратов на наноалмазах, в первую очередь цитостатиков, на основе нитрилсодержащих соединений является весьма актуальной проблемой.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Впервые с помощью предложенного подхода к дизайну биологически активных субстанций на основе циансодержащих соединений, синтезировано 108 новых соединений с широким спектром активности, выявлено 6 фармакофорных центров, обнаружен новый вид активности для класса органических нитрилов – иммуносупрессивная.

Разработан и применен эффективный метод синтеза метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов, содержащих неизвестное ранее сочетание разнообразных функциональных групп, и представляющих интерес в качестве нелинейно-оптических материалов, солнечных элементов, люминесцентных сенсорных меток.

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, для изучения причин, образования которых проведены квантовые расчеты энергий переходных состояний. Показано, что данный класс соединений является одним из наиболее перспективных для разработки противоопухолевых препаратов.

Разработан новый простой эффективный метод получения метилированных четвертичных аммониевых солей – метилдицианоацетатов, который успешно апробирован на серии производных пиридина, изоникотиновой кислоты и ряда фармацевтических субстанций.

Разработан подход к получению нитрилов на основе полиметиновых соединений. Данные синтоны позволяют получать известными методами разнообразные циклические производные.

Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений, значительная часть которых показала выраженное фармакологическое действие, что свидетельствует о перспективности предложенного метода направленного синтеза биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих платформ.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями с применением современных физико-химических, биологических, математических методов, статистической обработкой результатов. Структура полученных автором соединения доказана с использованием современных методов исследования: ИК- и ЯМР-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, а также рентгеноструктурного анализа (РСА) для 18 ключевых структур.

Сформулированные в диссертации положения и выводы согласуются с литературными данными, логически обоснованы и следуют из полученных результатов исследования.

Основные положения исследования доложены на Международных, Всероссийских и региональных конференциях. Основные результаты диссертации изложены в 49 работах, из которых 16 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК, входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, 2 статьи в зарубежных изданиях 1 и 2 квартилей. Автором получен патент РФ № 2700928 на способ получения метил-3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилатов.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, п. 1 «Получение и исследование биологически активных соединений синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова в рамках основного научного направления «Исследование синтеза и противоопухолевой активности полицианосодержащих соединений», а также при финансовой поддержке Российского Научного Фонда «Органические тетракарбонитрилы - универсальные исходные соединения и новый фармакофор в синтезе лекарств»: грант РНФ 15-13-10029.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан на 48 страницах компьютерного текста, состоит из общей характеристики работы, основного содержания (7 разделов), которое полностью повторяет основные моменты диссертации, содержит 24 таблицы, 13 рисунков. В конце автореферата приведен список 50 опубликованных автором работ, заключение и выводы по работе.

Диссертационная работа изложена на 367 страницах и состоит из введения, семи глав собственных исследований, заключения, общих выводов, списка литературы и приложений. Содержит 99 схем, 143 рисунка и 65 таблиц. Список литературы состоит из 412. Содержание автореферата и опубликованных автором печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Значимость исследования состоит в направленном синтезе биологически активных веществ на основе нитрилсодержащих субстанций. Среди 108 синтезированных продуктов получены соединения с выраженной иммуносупрессивной активностью, а также соединения с анальгетическим, жаропонижающим действием.

Автором предложен метод иммобилизации цианосоединений на наноалмазах, что позволяет решить проблему токсичности и биодоступности разрабатываемых субстанций.

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.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу химико-фармацевтического и медицинского факультетов ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», научно-исследовательскую работу научно-образовательного центра фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», а также в программу подготовки специалистов на кафедре биозкологии и химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», что подтверждается актами внедрения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Практические и теоретические результаты исследования, рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях и соответствующих кафедрах ВУЗов при подготовке бакалавров, магистров и аспирантов по специальностям органическая, биоорганическая, медицинская и фармацевтическая химия.

Полученные результаты представляют интерес для специалистов в области органической, фармацевтической и медицинской химии в следующих организациях: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Казанский государственный технологический университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (г. Казань), Казанский государственный медицинский университет, Нижегородский государственный медицинский университет, Пермская государственная фармацевтическая

академия, Новосибирский государственный университет, Институт биоорганической химии СО РАН (г. Новосибирск).

Основные результаты диссертационного исследования уже внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу химико-фармацевтического и медицинского факультетов ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», научно-исследовательскую работу научно-образовательного центра фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», а также в программу подготовки специалистов на кафедре биоэкологии и химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева», что подтверждается актами внедрения.

Вопросы и замечания по диссертационной работе.

1. Странно, что большой массив синтезированных и весьма интересных соединений не был исследован микробиологическими методами на патогенной и условно-патогенной микрофлоре человека и животных.

2. Хотелось бы видеть в работе данные о стабильности полученных соединений, например при хранении, в особенности большой интерес представляет термическая стабильность полученных соединений для стерилизации (метод ТГ/ДСК – Термогравиметрия и Дифференциальная сканирующая калориметрия для изучения потери массы и тепловых эффектов при нагревании образцов).

3. Удивительно, что в работе нет данных о токсичности полученных соединений. Это очень важный показатель для претендентов на лекарственные препараты.

4. В работе не описано поведение наноалмазов в организме человека. Интересен их путь до мишени и выход из организма, какой метаболизм они претерпевают.

5. Несмотря на тщательно выверенный текст, в диссертации имеются опечатки и неудачные выражения.

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Марьясова Максима

Андреевича, которая выполнена на самом современном теоретическом и экспериментальном уровне с привлечением комплекса современных методов исследования. Трактовка полученных результатов соответствует современным представлениям в области органической, фармацевтической и медицинской химии, сделанные по работе выводы обоснованы и не вызывают сомнения.

Работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», комплексной темой кафедры органической и фармацевтической химии: «Органические тетракарбонитрилы - универсальные исходные соединения и новый фармакофор в синтезе лекарств» (регистрационный номер 115070610031).

Заключение.

Диссертационная работа *Марьясова Максима Андреевича* «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленная на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для современной органической, медицинской и фармацевтической химии.

В исследовании *Марьясова Максима Андреевича* решена важная современная научная проблема по реализации лекарственного импортозамещения. В ходе проведенного исследования разработан и реализован стратегический подход к дизайну отечественных фармацевтических субстанций на основе циансодержащих соединений.

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.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки РФ Галкиной Ириной Васильевной.

Отзыв на диссертацию рассмотрен и одобрен на совместном заседании кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений и кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (протокол № 19 от «26» апреля 2022 г.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
Тел.: +7 (843) 939-29-03
Электронная почта: public.mail@kpfu.ru
Сайт: <https://kpfu.ru>

Руководитель
И.о. директора Химического
института им. А.М. Бутлерова,
доктор химических наук, доцент

Профессор кафедры высокомолекулярных и
элементоорганических соединений
Химического института им. А.М. Бутлерова,
доктор химических наук, профессор



Зиганшин Марат Ахмедович



Галкина Ирина Васильевна



Создан озн. 16.05.2022