Заключение диссертационного совета 21.2.061.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «03» июня 2022 г., №3/з
О присуждении Марьясову Максиму Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений» по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «28» февраля 2022 года, протокол № 1/п диссертационным советом 21.2.061.06, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, утвержденный приказом № 717/нк от 09.11.2012 г..

Соискатель Марьясов Максим Андреевич, «13» октября 1988 года рождения. В 2010 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Фармация».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук «Синтез, изучение свойств и биологической активности 5-арил-1-гетарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» защитил в 2013 году в диссертационном совете Д 208.068.01, созданном на базе государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия».

Работает в должности доцента кафедры органической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Диссертация выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Научный консультант – доктор химических наук, профессор Насакин Олег Евгеньевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедра органической и фармацевтической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Игидов Назим Мусабекевич, доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и органической химии, профессор кафедры;

2. Пурыгин Петр Петрович, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», кафедра неорганической химии, профессор кафедры;

3. Клен Елена Эдмундовна, доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, в своём положительном заключении, подписанном доктором химических наук, доцентом Зиганшиным Маратом Ахметовичем, и.о. директора Химического

института им. А.М. Бутлерова и Галкиной Ириной Васильевной, доктором химических наук, профессором, профессором кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова, указала, что по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Марьясова Максима Андреевича имеет важное научно-практическое значение для современной органической, медицинской и фармацевтической химии, соответствует критериям, установленным в «Положении о присуждении учёных степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Марьясов Максим Андреевич заслуживает присуждения учёной степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 68 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 49 работ; из них в рецензируемых научных изданиях - 16. Общий объем 7,16 печатных листа, авторский вклад – 81%. Получен 1 патент на изобретение. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:

1. Марьясов, М. А. Синтез и противомикробная, анальгетическая, жаропонижающая и иммунотропная активность метил-3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоксилатов [Текст] / М. А. Марьясов, В. П. Шевердов, О. Е. Насакин, Р. Р. Махмудов // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 8. – С. 22–25.

2. Марьясов, М. А. Антипролиферативная активность цианозамещенных пиранов и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов [Текст] / М. А. Марьясов, В. П. Шевердов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 26–27.

3. Sheverdov, V. P. Ethene-1,1,2,2-tetracarbonitrile and Methanol in the Methylating Reaction of Tertiary Amines to the Quaternary Ammonium Compounds of 1,1-Dicyano-2-methoxy-2-oxoethane-1-ide [Text] / V. P. Sheverdov, V. V. Davydova, O. E. Nasakin, M. A. Mar'yasov, O. A. Lodochnikova // Synlett. – 2019. – Vol. 30, iss. 2. – P. 173–177. (Q2)

4. Марьясов, М. А. Антипролиферативная активность продуктов циклизации 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с α,β -непредельными альдегидами [Текст] / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин, В. А. Тафеенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 8. – С. 29–32.

5. Panova, M. V. Redirecting a Diels–Alder Reaction toward (2+2)-Cycloaddition [Text] / M. V. Panova, M. G. Medvedev, M. A. Mar'yasov, K. A. Lyssenko, O. E. Nasakin // Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86, iss. 6. – P. 4398–4404. (Q1).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессора кафедры фармацевтической и токсикологической химии, доктора фармацевтических наук Новикова Михаила Станиславовича;

- федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» профессора кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича;

- федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессора Института фармации, доктора фармацевтических наук, доцента Абдуллиной Светланы Геннадиевны.

В отзывах отмечалась актуальность, новизна и практическая значимость работы по разработке комплексного подхода к дизайну биологически

активных соединений, основанного на виртуальном скрининге потенциальных кандидатов в субстанции.

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. Отзыв Абдуллиной Светланы Геннадиевны содержит 2 вопроса, носящих уточняющий и непринципиальный характер и не снижающих ценности диссертационного исследования.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью, своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере исследований; способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** научная концепция дизайна биологически активных соединений на платформе органических соединений с карбонитрильными группами; **предложены** оригинальные модели антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений для виртуального скрининга и направленного синтеза потенциальных кандидатов в субстанции; **доказана** перспективность разработки новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных физико-химических, математических методов исследования; **изучена** биологическая активность нитрилсодержащих соединений, содержащих циклы пирана, пиррола, хромена, циклопропана, циклобутана, хинолина, циклогексена, анилина, пиридина, бензо[*b*][1,8]нафтиридина, кумарина; **изложены** оптимизированные и оригинальные методы синтеза различных классов нитрилсодержащих соединений; **раскрыты** основные этапы дизайна биологически активных соединений с применением методов виртуального скрининга; **создан** банк данных о биологической активности различных классов нитрилсодержащих соединений, позволяющий проводить отбор наиболее перспективных структур; **предложены** методологические принципы комплексного подхода

разработки биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений; **показано**, что разработанные методологические принципы и сформированный банк данных являются теоретической основой для конструирования потенциально активных структур, виртуального скрининга и направленного синтеза биологически активных субстанций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты 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 биоэкологии и химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева»; **разработаны:** *новый простой метод получения метилированных четвертичных аммониевых солей – метилдицианоацетатов*, превосходящих исходные амины по растворимости, который апробирован на серии производных пиридина, изоникотиновой кислоты и ряда фармацевтических субстанций; *метод нековалентной посадки карбонитрильных соединений на немодифицированных наноалмазах*, позволяющий получать субстанции на наноносителе с высоким процентом иммобилизации (до 35%), что повышает адресность доставки указанных соединений, снижает дозировку и токсичность; *эффективный метод синтеза производных ацилпировиноградных кислот с тетрацианоэтиленом*, обладающих частичной растворимостью в воде и в полярных органических растворителях и содержащих неизвестное ранее сочетание функциональных групп; *метод синтеза 4-циано-5-(дицианометилен)пиррол-2-карбоксилатов*, позволяющих получать соединения-аналоги известных донорно-акцепторных хромофоров, представляющих интерес в качестве люминесцентных сенсорных меток при исследовании метаболизма и распределения лекарственных средств (Патент RU 2700928, «Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-

карбоксилатов» опубликовано 24.09.2019 Бюл. № 27); **определены** перспективные ряды изучаемых соединений и направления дальнейшей разработки субстанций анипролиферативного, анальгетического, иммуностропного действия; **созданы и представлены** практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в научной работе исследовательских учреждений и в образовательном процессе на профильных кафедрах медицинских и фармацевтических образовательных учреждений.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования выявила, что результаты получены с использованием современных стандартизированных методов исследования. **Теория исследования согласуется** с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации. **Идея базируется** на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых. **Установлено** отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации, дополняют изучаемый вопрос новыми результатами и данными.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора на всех этапах процесса: самостоятельно обозначенной научной проблеме и поиске методов решения задач исследования; в непосредственном участии при получении, обработке, статистическом анализе полученных данных; в разработке, внедрении апробации результатов, а также в подготовке основных научных публикаций и методических рекомендаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной актуальной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием

последовательной схемы исследований; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

В ходе защиты диссертации оппонентами и ведущей организацией были высказаны замечания технического характера.

Соискатель Марьясов М.А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, привел собственную аргументацию и согласился с замечаниями технического характера.

На заседании «03» июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Марьясову М.А. ученую степень доктора фармацевтических наук за решение научной проблемы, имеющей значение для развития современной фармации по разработке комплексного подхода к дизайну новых отечественных лекарственных препаратов на основе нитрилсодержащих соединений с антипролиферативной, анальгетической, иммуностропной активностью.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против – нет , недействительных бюллетеней - 1.

Председатель
диссертационного совета
доктор фармацевтических наук,
профессор

Куркин Владимир Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат фармацевтических наук,
доцент
«03» июня 2022 г

Жданова Алина Валитовна