

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «25» декабря 2018 г., № 74

О присуждении Киселеву Максиму Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, принята к защите «23» октября 2018 года (протокол заседания № 56) диссертационным советом Д 208.068.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, утвержденный приказом №753/нк от 12.07.2017 года.

Соискатель Киселев Максим Александрович, 1986 года рождения. В 2014 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В период подготовки диссертации Киселев Максим Александрович обучался в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) на кафедре общей и органической химии по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия с 01.09.2014 г. по 31.08.2017 г.

Работает в аптеке (ИП Коркодинова Марина Павловна, г. Пермь) в должности провизора.

Диссертация выполнена на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор Игидов Назим Мусабекович, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра общей и органической химии, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Шевердов Владимир Петрович - доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, кафедра органической и фармацевтической химии, профессор;

2. Глушков Владимир Александрович - доктор химических наук (02.00.03 - органическая химия), доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, лаборатория биологически активных соединений, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), г. Уфа, в своём положительном отзыве, подписанном Халиуллиным Феркатом Адельзяновичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессором, заведующим кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, указала, что диссертационная работа Киселева Максима Александровича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи синтеза биологически активных соединений на основе 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, имеющей важное значение для современной фармацевтической химии и отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Киселев Максим Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 15 ноября 2018 г. (протокол № 4).

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации (из них 5 в журналах Перечня ВАК и входящих в базу цитирования SCOPUS, 4 тезиса), получен 1 патент РФ на изобретение. Общий объем составляет 2,38 печатных листа. Авторский вклад – 87 %. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:

1. Цитотоксическая активность этиловых эфиров 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-4, 5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновых кислот / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – № 12. – С. 19 - 23.
2. Синтез и фармакологические свойства этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден) пирролидин-3-карбоксилатов / С. С. Зыкова, А. А. Даровских, М. А. Киселев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – № 10. – С. 15 - 18.
3. Игидов Н. М. Химия иминофуранов. XI. Синтез, строение и циклизация 4-R-2-(арилгидразилен)-4-оксобутановых кислот / Н. М. Игидов, М. А. Киселев, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 540 - 546.
4. Экспериментальное обоснование создания противоопухолевых средств на основе пирролсодержащих гетероциклов / С. С. Зыкова, Н. М. Игидов, М. А. Киселев [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 121 – 127.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Профессора кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессора Сичко Алика Ивановича. Отзыв положительный, имеется вопрос: Почему автор не рекомендует более подробно изучать некоторые синтезированные вещества с анальгетической активностью, превосходящие метамизол натрия.

2. Старшего научного сотрудника научно-исследовательской части федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, кандидата фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств) Пучниной Светланы Владимировны. Отзыв положительный, без замечаний.

3. Профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия) Шорманова Владимира Камбулатовича. Отзыв положительный, имеется вопрос: Насколько реальной является перспектива доведения полученных структур с наиболее выраженной цитотоксической активностью до статуса лекарственного средства.

Все отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. В отзывах отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалифицированном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

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 Киселева Максима Александровича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методика восстановления этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот цинком в среде уксусной кислоты с целью

получения этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, а так же синтеза 5-*R*-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот;

доказано наличие выраженной цитотоксической активности у 4 соединений, радикалсвязывающей активности у 7 соединений, антиоксидантной активности у 7 соединений из ряда эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, анальгетической активности у 24 соединений и противовоспалительной активности у 7 соединений из ряда *N*-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот;

предложены для более детального и углубленного изучения соединения, проявляющие высокую цитотоксическую активность: этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-метоксифенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты и этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны закономерности синтеза ранее неизвестных этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, 5-*R*-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, что позволяет планировать и получать соединения с заданной комбинацией заместителей;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы основные конструктивные и трансформационные методы органической и фармацевтической химии, а также *in vitro* и *in vivo* методы изучения биологической активности веществ;

изложены материалы по синтезу 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, 5-*R*-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-

1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензогидразидов, алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, N-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, доказаны чистота и структура полученных соединений;

изучены особенности строения соединений с использованием ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы дальнейшего использования полученных двух соединений из ряда 2-аминопирролов, продемонстрировавших выраженную цитотоксическую активность при низкой острой токсичности;

созданы простые и эффективные методики синтеза широкого ряда новых ациклических и гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью;

представлены практические рекомендации, используемые в научно-исследовательской работе кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и в научно-исследовательской и учебной работе научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты исследований получены с использованием современных приборов: ИК-спектрометр ФСМ-1201, спектрофотометр Varian Mercury Plus-300 (300 МГц), Bruker Avance III (400 МГц(¹H) и 100МГц(¹³C)) и Tesla BS-567A (100 МГц), SMP40, Kratos MS-30. Достоверность научных

положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

теория исследования построена на известных проверяемых данных, согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

идея базируется на литературных данных, анализе теоретических и практических результатов предыдущих исследований по данной теме;

использованы электронные базы данных химических соединений и публикаций по химической тематике, таких как Pubchem, Chemspider, Chemfinder, современные методики сбора и обработки исходной информации;

установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках.

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач, определении плана исследований, изучении и обобщении литературных данных, осуществлении химического эксперимента, интерпретации результатов физико-химических анализов, личном участии в апробации результатов исследования, написании диссертации и автореферата.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные и свидетельствуют о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертация Киселева Максима Александровича соответствует п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по разработке методик синтеза и исследованию биологической активности новых соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-

оксобутановых кислот, которая имеет существенное значения для развития фармацевтической науки.

На заседании 25 декабря 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Киселеву Максиму Александровичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, профессор

Гейн Владимир Леонидович

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

«25» декабря 2018г.

