

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, ректора федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Наркевича Игоря Анатольевича на диссертацию Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропильтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью», представленную в Совет по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Сечко О.Г. «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропильтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью» посвящена востребованному для фармации направлению – исследованию противотуберкулезной активности 20-ти новых соединений трех различных классов, установлению связи строения этих соединений с активностью. Это дает основание заключить, что диссертационная работа полностью соответствует специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела.

Актуальность темы диссертации

Туберкулез – смертельное инфекционное заболевание, которое относится к группе острых социальных заболеваний, входящих в десятку основных причин смертности в мире. Низкая эффективность лечения данного заболевания связана с появлением штаммов возбудителя с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Поэтому поиск, синтез и изучение новых эффективных, прежде всего, в отношении резистентных штаммов и безопасных противотуберкулезных средств является актуальной задачей.

В этой связи тема диссертации Сечко О.Г., направленная на установление противотуберкулезной активности новых синтетических

производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина характеризуется высокой актуальностью.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Сопоставительный анализ полученных результатов, а также анализ методических подходов диссертационной работы подтверждает оригинальность и новизну исследования. Новыми являются следующие результаты:

Диссертантом впервые проведена оценка устойчивости штамма *Mycobacterium terrae* к 20 соединениям, по результатам которой выявлено 7 соединений, обладающих противотуберкулезной активностью.

Впервые доказана противотуберкулезная активность 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида (ПБА-7.1) в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, поэтому это соединение предложено как наиболее активное противотуберкулезное соединение.

Получены новые данные об отсутствии общетоксического действия при внутрижелудочном введении двух соединений: MF-001-H₂SO₄ и ПБА-7.1.

Впервые определен механизм взаимодействия ПБА-7.1 с ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН) с использованием метода молекулярного докинга, а также исследованы физико-химические характеристики и параметры биодоступности ПБА-7.1 *in silico*.

Впервые доказана антимикобактериальная активность производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении штамма *Mycobacterium intracellulare*.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты диссертации получены на необходимом и достаточном материале с использованием адекватных методов исследования. Все этапы выполнения эксперимента логически связаны между собой: сначала проведен анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов в Республике Беларусь и Российской Федерации, затем проведены скрининговые исследования по установлению противотуберкулезной активности 20-ти новых соединений в отношении непатогенного штамма *M. terrae* и выявлены соединения, обладающие противотуберкулезной активностью. Два наиболее активных соединения исследованы на противотуберкулезную активность в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма

M. tuberculosis H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, и доказано, что соединение ПБА-7.1 в концентрации 100 мкг/мл полностью ингибирует рост этих штаммов. Проведена оценка безопасности двух соединений на экспериментальных животных и доказано, что ПБА-7.1 менее токсично. Поэтому дополнительно методом компьютерного моделирования установлен механизм взаимодействия этого соединения с прогнозируемой мишенью, и показано, что ПБА-7.1 связывается с ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносающий-белок]-редуктазой (НАДН) с образованием большого количества межмолекулярных взаимодействий, включающих водородные связи, гидрофобные взаимодействия, π - π -стэкинг и ван-дер-ваальсовы контакты ($\Delta G = -11,9$ ккал/моль). ПБА-7.1 и изониазид-НАДН образуют схожие участки связывания с ферментом – водородную связь с Ser-20, гидрофобные взаимодействия с Ile-122 и Phe-41 и π - π -стэкинг с Phe-41. А также по результатам *in silico* исследования ПБА-7.1 соответствует критериям Липински, Вебера, Эгана и Муега и частично соответствует критериям Гоуза, что прогнозирует высокую биодоступность при пероральном введении.

Достоверность полученных результатов основывается на современной статистической обработке материалов с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0».

Практическая значимость диссертации Сечко О.Г. состоит в том, что обнаруженная биологическая активность синтетического соединения ПБА 7.1 используется в научно-исследовательской работе Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» в отделе регистрации и разработки лекарственных препаратов научно-производственного центра «ХимФармСинтез» при проведении доклинических исследований объекта внедрения с целью создания нового эффективного противотуберкулезного средства на его основе. Результаты работы используются в учебном процессе.

Экономическая и социальная значимость работы заключается в том, что результаты исследования являются фундаментом для создания оригинального противотуберкулезного препарата и помогут в борьбе с социально-значимым заболеванием.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь по фармацевтическим наукам, 1 статья в зарубежном научном журнале, 2 статьи в сборнике, включенном в Перечень по медицинским

наукам и 12 публикаций в материалах конференций, всего 23 научные работы. Общее количество авторских листов – 12,45. В публикациях полностью изложены материалы диссертации, основные результаты исследований, раскрывающие положения, выносимые на защиту, а также научная новизна работы. Анализ представленных материалов позволяет сделать заключение о достаточной опубликованности результатов диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Сечко О.Г. имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 3 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает 227 источников, в том числе 173 – на иностранных языках, а также 23 публикации соискателя. Диссертация содержит 24 рисунка, 34 таблицы и 6 приложений. Объем диссертации без списка использованных источников и приложений – 103 страницы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Диссертация и автореферат Сечко О.Г. оформлены в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь» и «Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы» (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации».

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

В диссертации Сечко О.Г. материал изложен в структурной и логической последовательности, суждения, выводы и положения, выносимые на защиту, характеризуются глубокой проработкой и научной корректностью. Общий дизайн исследования, новизна и практическая значимость полученных результатов обоснованы и указывают на квалифицированную и методически адекватную организацию исследования. Это дает основание заключить, что научная квалификация Сечко Ольги Григорьевны соответствует искомой степени кандидата фармацевтических наук.

Замечания

Положительно оценивая диссертацию Сечко О.Г., следует отметить некоторые замечания:

1. Количество и выбор объектов не соответствует приведенным данным исследования. Так в разделе «Научная новизна» (стр. 10) речь идет о 17 соединениях, а в разделе «Материалы и методы исследования» (стр.31) приведены 20 соединений, полученных методом химического синтеза;

2. Некорректно представлена динамика роста *M. terrae* под действием производных бензамида и бензойной кислоты (табл. 3.1 и 3.3.). В таблицах обозначены не цифровые значения результатов, а наличие (+) или отсутствие (-) роста на питательной среде. Так же не приведены условия и кратности повторов исследований.

3. Почему в качестве препаратов сравнения при исследованиях были выбраны 3 лекарственных средства - рифампицин, изониазид и этамбутол? Чем обусловлен данный выбор и почему только эти препараты?

4. В диссертации на стр. 59 в последнем абзаце скромно написано «... Установлено, что ПБК-3 в концентрации 100 мкг/мл не подавляет рост лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и клинического штамма *M. tuberculosis* с МЛУ, а в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост клинического штамма *M. tuberculosis* H37Rv с МЛУ в такой же степени, как и ПБА-7.1», но не указаны значения, полученные в эксперименте.

5. Нет сведений о месте проведения исследований, что чрезвычайно важно. Это лаборатория при противотуберкулезном диспансере или специализированная лаборатория?

Заключение

Диссертация Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела является законченной научно-исследовательской работой, в которой решена актуальная задача – найдено новое безопасное соединение ПБА-7.1, активное в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и, что очень важно, в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Диссертация обладает достаточной степенью научной новизны, имеет практическую значимость и полностью соответствует требованиям п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук за:

установление противотуберкулезной активности новых синтетических производных бензамида и бензойной кислоты в концентрации 200 мкг/мл в отношении штамма *M. terrae*, установление противотуберкулезной активности производного бензамида ПБА-7.1 в концентрации 100 мкг/мл в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

установление антимикобактериальной активности производных пропилтиадиазолохиназолина – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-b]-хиназолин-5-он (MF-001) в концентрации 50 мкг/мл и комплекс MF-001 с β-циклодекстрином (β-CD-MF-001) в концентрации 200 мкг/мл в отношении штамма *M. intracellulare*.

доказательство безопасности ПБА-7.1 и MF-001-H₂SO₄.

установление механизма взаимодействия ПБА-7.1 с активным центром фермента *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН).

установление *in silico* физико-химических характеристик и параметров биодоступности ПБА-7.1.

Выражаю согласие на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук, профессор,
ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



И.А. Наркевич

01.12.2023 г.

Подпись руки Наркевича И.А. заверяю

Начальник отдела кадров

Е.И. Коннова