

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора фармацевтических наук, профессора Жебентяева А.И. на диссертацию Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, 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

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 объекту и предмету исследования, положениям, выносимых на защиту, полученным результатам и выводам соответствует отрасли «фармацевтические науки» и паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела.

Актуальность темы диссертации

Туберкулез как острое и хроническое инфекционное заболевание входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире. Вызывает большую обеспокоенность широкое распространение устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам I ряда. За последние годы в мире одобрено только два новых препарата против туберкулеза – бедаквилин и деламанид, поэтому актуальным является изыскание новых соединений с противотуберкулезной активностью и подтверждение их эффективности и безопасности.

Фармацевтическая оценка новых веществ с активностью в отношении возбудителя туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью является важным и ответственным этапом. В ходе фармацевтической разработки необходимо точно удостовериться в том, что новые соединения удовлетворяют основным требованиям к лекарственным препаратам – они должны быть эффективны и безопасны.

Актуальность диссертационной работы Сечко О.Г. состоит в установлении противотуберкулезной активности у новых синтетических производных бензамида и производных бензойной кислоты в скрининговых исследованиях, противотуберкулезной активности соединения ПБА-7.1 в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, антимикобактериальной активности у производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении *M. intracellulare*. Соискателем доказана безопасность наиболее активных соединений в экспериментах, выполненных на мышах и крысах.

Освоенные соискателем *in silico* методы исследования новых биологически активных веществ позволили установить прогнозируемую мишень для действия соединения ПБА-7.1 и с помощью освоенного соискателем метода молекулярного докинга смоделировать взаимодействие ПБА-7.1 с прогнозируемой мишенью – ферментом *Mycobacterium tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН) (InhA). Сечко О.Г. установила, что ПБА-7.1 и изониазид-НАДН образуют схожие участки связывания с ферментом.

Диссертационное исследование Сечко О.Г. соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы согласно Указу Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 – пункту 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы».

Учитывая вышеизложенное, тема диссертационной работы Сечко О. Г., посвященная фармацевтической оценке производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина является актуальной.

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

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: сульфата 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она (MF-001- H_2SO_4) 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*.

С учетом всего вышеизложенного можно заключить, что результаты диссертационного исследования обладают высокой степенью научной новизны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций базируется на достаточном объеме экспериментальной работы по доказательству противотуберкулезной активности *in vitro*, токсикологической оценке двух соединений в эксперименте на лабораторных животных. Для поиска мишени *M. tuberculosis* к лиганду ПБА-7.1 использовали сервис для предсказания мишеней лекарственных средств SEA Search Service. SEA Search Service на основании коэффициента Танимото проверяет химическое сходство исследуемой молекулы с лигандами, действие на мишени которых уже изучено и известно. Молекулярный докинг проводили в программе UCSF Chimera 1.16 с использованием расширения AutoDock Vina 1.1.2.

Статистическую обработку экспериментальных данных токсикологических исследований и построение диаграмм размаха проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Для сравнения массы тела животных до начала и по окончании эксперимента использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Для сравнения массы тела животных опытной группы с массой тела животных контрольной группы использовали непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни. Данные о массе внутренних органов анализировали с использованием непараметрического H-критерия Краскела-Уоллиса.

Таким образом, используемые автором материалы и методы позволили получить достоверные результаты, на их основании сделать обоснованные выводы и достичь тем самым поставленной цели. Заключительные выводы и рекомендации обоснованы, достоверны и отражают содержание работы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость работы заключается в выявлении новых соединений с противотуберкулезной активностью, а также доказательство активности ПБА-7.1 в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью.

Научно значимы новые данные об отсутствии общетоксического действия при внутривенном введении двух соединений: сульфата 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она (MF-001-H₂SO₄) и ПБА-7.1.

Важно установление механизма взаимодействия ПБА-7.1 с ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН) с использованием метода молекулярного докинга, а также исследование физико-химических характеристик и параметров биодоступности ПБА-7.1 *in silico*.

Определенную значимость имеет доказательство антимикобактериальной активности производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении штамма *Mycobacterium intracellulare*.

Практическая значимость работы заключается в том, что результаты работы используются для дальнейших исследований по созданию оригинального противотуберкулезного средства, а также в учебном процессе.

Экономическая и социальная значимость работы связана с исследованием новых соединений, которые могут стать лекарственными средствами для лечения туберкулеза.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 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. Основные результаты научных исследований представлены на достаточном количестве международных научно-практических конференций, проводимых в Республике Беларусь и за рубежом.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 г. № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников, включающего 54 русскоязычных и 173 иностранных источника. Диссертационная работа содержит 6 приложений. Диссертация изложена на 103 страницах. Автореферат полностью отражает содержание выполненной диссертации. Заключение и рекомендации по практическому использованию результатов являются логичными, содержат конкретные ответы на поставленные в диссертационной работе задачи.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Сечко О.Г. выполнялась в рамках гранта БРФФИ М19МЛДГ-010 «Получение и фармацевтическое исследование пропилтиадиазолохиназолина с оптимизированными биофармацевтическими свойствами» (№ ГР 20192443, 2019-2021 гг.), задания «Получение, оценка антимикробной активности и безопасности некоторых производных бензамида и бензойной кислоты» ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (№ ГР 20230397, 2023-2025 гг.), в которой автор являлся исполнителем. Работа является самостоятельно выполненным квалифицированным научным трудом. Материал изложен в логической и структурированной последовательности, научная новизна и практическая значимость результатов обоснованы, носят направленный фармацевтический аспект. Научная квалификация соискателя подтверждается достаточным количеством публикаций, результаты диссертационного исследования были доложены на международных конференциях.

Анализ диссертационной работы и автореферата позволяет сделать вывод, что научная квалификация Сечко О.Г. соответствует искомой степени кандидата фармацевтических наук, на которую она претендует.

Замечания

При рецензировании диссертации принципиальных замечаний нет. Автором проведено завершённое исследование, позволяющее решить поставленные задачи, имеющие важное научно-прикладное значение. Вместе с тем при ознакомлении с работой возник ряд вопросов:

1) Где синтезированы исследованные производные бензамида, бензойной кислоты и хиназолина? Какая степень чистоты исследованных соединений (содержание основного вещества, примеси)?

2) Что известно в литературе о биологической активности производных бензамида, бензойной кислоты и хиназолина?

3) Исследование методом молекулярного докинга проводили самостоятельно или в соавторстве?

4) Цель диссертационного исследования – установить противотуберкулезную активность новых синтезированных соединений. В работе используется различная терминология (антибиотическая, противотуберкулезная, антимикобактериальная активность). Почему в названии не «противотуберкулезная» активность?

5) Какие пути создания новых лекарственных средств наиболее перспективны: синтез новых соединений, синтез по принципу «подобия лекарств», перепрофилирование известных лекарств?

6) Можно ли говорить о том, что ПБА-7.1 и ПБК-3 сопоставимы по противотуберкулезной активности с рифампицином, изониазидом и этамбутолом?

7) Почему противотуберкулезную активность производных хиназолина исследовали при значительно низких концентрациях, чем производные бензамида и бензойной кислоты?

8) Из табл. 5.3 (с.93) видно, что рифампицин в свойствах «подобия лекарств» не соответствует пяти критериям, но он обладает высокой противотуберкулезной активностью. Как это можно объяснить?

Имеющиеся замечания не являются принципиальными, не снижают важности и научно-практического значения полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Сечко Ольги Григорьевны на тему: «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 актуальной и завершённой

научно-исследовательской работой. Диссертация обладает достаточной степенью научной новизны, имеет практическую значимость, по своим целям, задачам и положениям, выносимым на защиту, полностью соответствует требованиям п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Искомая ученая степень кандидата фармацевтических наук может быть присуждена за:

доказательство противотуберкулезной активности 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.

установление отсутствия общетоксического действия при внутрижелудочном введении двух соединений: сульфата 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она (MF-001-H₂SO₄) и ПБА-7.1.

определение механизма 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*.


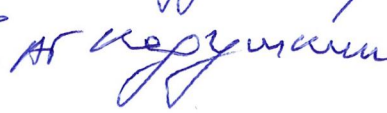
доказательство антимикобактериальной активности производных пропильтиадиазолохиназолина в отношении штамма *Mycobacterium intracellulare*.

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

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук,

кандидат химических наук, профессор  А.И. Жебентьев

 Порция жебентьева А.И. уросверено
Уч. скар.  А.И. Жебентьев