

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
учреждения образования
«Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
д.м.н., профессор
А.Н.Щупакова



ОТЗЫВ О ДИССЕРТАЦИИ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» на диссертационную работу Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью» представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела в совет по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Диссертационная работа выполнена на базе учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и Республиканского научно-практического центра «Пульмонологии и фтизиатрии» в рамках задания «Получение и фармацевтическое исследование пропилтиадиазолохиназолина с оптимизированными биофармацевтическими свойствами» (грант БРФФИ М19МЛДГ-010, № ГР 20192443, срок выполнения 2019-2021 гг.), а также в рамках задания «Получение, оценка антимикробной активности и безопасности некоторых производных бензамида и бензойной кислоты» ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (№ ГР 20230397, срок выполнения 2023-2025 гг.) под руководством доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармацевтической технологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Царенкова Валерия Миновича.

Тема диссертации соответствует пункту 2 приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025

годы, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь №156 от 7 мая 2020 г.

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

Диссертационное исследование Сечко О. Г. посвящено фармацевтической оценке новых соединений из трех различных химических групп – производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, в частности, соискателем выполнены скрининговые исследования по выявлению противотуберкулезной активности и на основании полученных результатов установлена связь строения этих соединений с проявленной активностью, а также исследована безопасность перспективных соединений-кандидатов для противотуберкулезного лекарственного средства.

По теме работы, поставленной цели, задачам, материалу, методам исследования и содержанию диссертационная работа Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропилтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, соответствует п.п. 3.7, 3.8, 3.9 паспорта специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Сечко Ольгой Григорьевной впервые исследовано 17 новых синтетических соединений – производных бензамида и производных бензойной кислоты на наличие противотуберкулезной активности, на основании чего выявлено 7 соединений, обладающих противотуберкулезной активностью и построен порядок приоритета заместителей, вносящих вклад в противотуберкулезную активность. Впервые установлена противотуберкулезная активность ПБА-7.1 в отношении лекарственно-чувствительного лабораторного референс-штамма *M. tuberculosis* H37Rv и в отношении клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, что позволяет предложить его как наиболее активное противотуберкулезное соединение. В результате выполнения исследования получены новые данные об отсутствии общетоксического действия при внутрижелудочном введении ПБА-7.1 и MF-001-H₂SO₄ и определен класс токсичности. Новыми являются данные о механизме

взаимодействия ПБА-7.1 с ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносающий-белок]-редуктазой (НАДН), полученные с использованием метода молекулярного докинга, а также физико-химические характеристики и параметры биодоступности ПБА-7.1, спрогнозированные *in silico*. Впервые выявлена антимикобактериальная активность производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении штамма *Mycobacterium intracellulare*. Полученные результаты имеют большую научную и практическую значимость, так как являются основой для фармацевтической разработки эффективного и безопасного отечественного противотуберкулезного препарата. Спрогнозированные *in silico* свойства ПБА-7.1 важны для выбора дальнейшей тактики проводимых доклинических исследований, а затем клинических исследований.

Личный вклад автора в исследовании составил около 80%, публикации, выполненные в моноавторстве 100%, статьи в соавторстве – 85%.

Автором выполнена апробация результатов работы на конференциях и съездах республиканского и международного значения, издано большое количество публикаций (11 статей, 12 тезисов, занимающих 12,45 авторских листов), свидетельствуют о его достаточной научной квалификации.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присвоена искомая ученая степень

Ученую степень кандидата фармацевтических наук Сечко Ольге Григорьевне рекомендуется присудить за научно обоснованные результаты, обладающие новизной и практической значимостью:

1. выявление 7 новых соединений, обладающих противотуберкулезной активностью и построение порядка приоритета заместителей, вносящих вклад в противотуберкулезную активность.

2. установление противотуберкулезной 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.

3. выявление антимикобактериальной активности производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении штамма *Mycobacterium intracellulare*.

4. новые данные об отсутствии общетоксического действия при внутрижелудочном введении MF-001-H₂SO₄ и установленные значения доз DL₁₆, DL₅₀, DL₈₄, DL₁₀₀ и определение класса токсичности.

5. новые данные об отсутствии общетоксического действия при внутрижелудочном введении ПБА-7.1 и определение класса токсичности.

6. установленный механизм взаимодействия ПБА-7.1 с ферментом *M. tuberculosis* еноил-[ацил-переносящий-белок]-редуктазой (НАДН).

7. спрогнозированные *in silico* физико-химические характеристики и параметры биодоступности ПБА-7.1., которые позволяют ожидать высокую биодоступность ПБА-7.1 при пероральном приеме.

Замечания по диссертации

1. В работе, в пояснении к таблице 3.1, указывается, что соединение-кандидат ПБА-7.1 проявляет такую же подавляющую концентрацию, как и рифампицин. Но из данных таблицы 3.1 видно, что рифампицин обладает большей подавляющей активностью в концентрации 100 мкг/мл.

2. Из пояснений к рисункам 3.5 и 3.6 не понятно, почему растворы с концентрацией ПБА-7.1 100 мкг/мл обладали большим подавляющим действием на штаммы *M. tuberculosis*, чем растворы с концентрацией 200 мкг/мл.

3. Согласно данным таблицы 4.7 и рисунка 4.3, у крыс при исследовании подострой токсичности ПБА-7.1 наблюдались статистически значимые различия в массе тела испытуемой группы, получавшей 100 мг/кг исследуемого вещества, и контрольной группы. В тексте диссертации разъяснения данному явлению не приводятся.

4. По приведенным в диссертационном исследовании результатам математического моделирования, ПБА-7.1 не выводится из центральной нервной системы Р-гликопротеинами. Но при этом не дается разъяснений о вероятных последствиях данного процесса.

Указанные замечания не являются критичными или снижающими научную и практическую значимость работы в целом.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Владение современными методами исследования, необходимыми для выполнения фармацевтической разработки, статистической обработки данных, способность правильно интерпретировать полученные результаты, а также логичность построения исследования и обоснование положений диссертации, выносимых на защиту, свидетельствуют о соответствии научной квалификации Сечко Ольги Григорьевны ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела (отрасли – фармацевтические науки).

Рекомендации по практическому применению результатов диссертации

Разработки автора, представленные в диссертации, использованы 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 ПБА-7.1 с целью создания нового эффективного противотуберкулезного средства на его основе. Значимость результатов, полученных в диссертационной работе, подтверждена одним актом внедрения в научно-исследовательскую работу, тремя актами внедрения в учебный процесс и двумя рационализаторскими предложениями.

Заключение

Диссертационная работа Сечко Ольги Григорьевны «Фармацевтическая оценка новых синтетических производных бензамида, бензойной кислоты и пропильтиадиазолохиназолина, обладающих антибиотической активностью» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную автором самостоятельно, которая вносит значимый вклад в развитие фармации и медицины и направлена на поиск нового эффективного и безопасного противотуберкулезного соединения, активного в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Научные результаты, полученные автором, имеют существенное научное и практическое значение.

Работа выполнена в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560, предъявляемыми к диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, и соответствует специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела (отрасли – фармацевтические науки).

Доклад Сечко О.Г. и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом ректора учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» № 143-нир от 17.11.2023 на заседании научного собрания оппонировавшей организации учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 15 от 01.12.2023).

Отзыв принят единогласно открытым голосованием членов научного собрания, имеющих ученую степень (из них докторов медицинских наук - 3, кандидатов фармацевтических наук - 8, кандидатов биологических наук - 6, кандидат химических наук - 1).

Результаты голосования: «за» - 18 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Председатель:

доктор медицинских наук, профессор

А. В. Шульмин

Эксперт:

кандидат фармацевтических наук, доцент

М. Л. Пивовар

Секретарь:

кандидат фармацевтических наук, доцент

Г. А. Хуткина

Личную подпись

Шульмина А.В., Пивоваро М.Л.,
ЗАВЕРЯЮ Хуткиной Т.А.
Старший инспектор по кадрам

