

Заключение диссертационного совета Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 22 октября 2019 года протокол № 14 о присуждении Степаненко Ирине Семеновне, гражданке РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Производные замещенных бензаминоиндолов и пирролохинолонов – новый класс соединений с противомикробной активностью» в виде рукописи по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 26 марта 2019 г., протокол № 5 диссертационным советом Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России №105 от 11.04.2012г.).

Степаненко Ирина Семеновна, 1977 года рождения, в 2000 году окончила Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Антиаритмическая активность некоторых L- и D-аминокислот и их рацематов» защитила в 2002 году, в диссертационном совете, созданном на базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ.

В 2015 году присвоено ученое звание доцента по специальности «Микробиология».

С 2012 года по настоящее время работает доцентом кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Минобрнауки России.

Диссертация «Производные замещенных бензаминоиндолов и пирролохинолонов – новый класс соединений с противомикробной активностью» по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Минобрнауки России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, доцент, Блинова Екатерина Валериевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии лечебного факультета, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Шимановский Николай Львович, гражданин России, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика РАМН П. В. Сергеева Медико-биологического факультета, заведующий кафедрой;

- Чернуха Марина Юрьевна, гражданка России, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, лаборатория молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, ведущий научный сотрудник;

- Кинзирский Александр Сергеевич, гражданин России, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, заместитель директора – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Смоленск в своем положительном заключении, составленном член-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором, директором НИИ антимикробной терапии Козловым Романом Сергеевичем указала, что диссертация Степаненко Ирины Семеновны «Производные замещенных бензаминоиндолы и пирролохинолоны - новый класс соединений с противомикробной активностью», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по преодолению антибиотикорезистентности микроорганизмов и повышению эффективности противомикробной химиотерапии в результате поиска новых соединений с антимикробной активностью, имеющей значение для развития фармакологии и клинической фармакологии, в частности, и медицинских наук, в целом, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 57 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 46 научных работ (45 в соавторстве, 1 в единоличном авторстве) общим объемом 8,08 печатных листа, из них 19 работ в рецензируемых научных изданиях (в том числе, 2 в электронном ресурсе), (8 индексируемых системами Web of Science или Scopus), 18 работ в научно-практических журналах (в том числе, 9 в иностранных публикациях и 1 в электронном ресурсе), 9 работ в материалах конференции. Получено 2 патента.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Степаненко, И. С.** Изучение противомикробной активности фторзамещенных пироллохинолинов / И. С. Степаненко, А. И. Котькин, С. А. Ямашкин // **Фундаментальные исследования**. – 2013. – № 8. – Ч. 6. – С. 1406-1410.
2. **Stepanenko, I. S.** A new group of compounds derived from 4-, 5-, 6- and 7-aminoindoles with antimicrobial activity / I. S. Stepanenko, S. A. Yamashkin, Y. A. Kostina, A. A. Batarшева, M. A. Mironov // **Research Results in Pharmacology**. – 2018. – Vol. 4. – Issue 3. – P. 17-26.
3. **Stepanenko, I. S.** A new method for determining the type of antimicrobial effect of compounds with antimicrobial activity / I. S. Stepanenko // **EurAsian Journal of BioScience**. – 2018. – Vol. 12. – P. 519-525.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, декана лечебного факультета, заведующей кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, г. Пенза – Моисеевой Инессы Яковлевны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань – Зиганшина Айрата Усмановича; член-корр. РАН, доктора биологических наук, профессора,

руководителя отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательского института фармакологии имени В.В. Закусова», Минобрнауки России, г. Москва – Гудашевой Татьяны Александровны; доктора биологических наук, профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург – Напалковой Светланы Михайловны; заслуженного деятеля науки РФ, доктора химических наук, профессора кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» Правительства РФ, г. Москва – Зыка Николая Васильевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Смоленск выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны методы синтеза и реализованы синтетические возможности использования в качестве исходных соединений 16 замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолы и синтезирована серия из 32 индолиламидов, енаминов и пирролохинолонов, для 18 (соединения с лабораторными шифрами 17, 6D, 5D, 39D, 2D, 3D, 32D, 64D, 43D, 235D, 66D, 243D, 7D, S3, HD, 1D, 4D, ТФПХ) из которых внеэкспериментальный

прогноз наличия противомикробной активности в фармакологическом спектре составил более 50 % (*Pa* более 0,500 вне зависимости от вероятности и прогнозной степени токсичности).

Доказано, что полученные новые соединения, на основе замещенного 2-фенил-4-аминоиндола (циклический амид с лабораторным шифром 5D), замещенных 5-аминоиндолов (нециклические амиды с лабораторными шифрами 43D, 66D, 235D и пирролохинолон 39D), замещенных 6-аминоиндолов (нециклические амиды с лабораторным шифром 243D, S3 и циклический амид 7D) и замещенных 7-аминоиндолов (циклический амид с лабораторным шифром HD, пирролохинолоны 1D и 4D), способны оказывать в диапазоне МПК 3,9-1500 мкг/мл неблагоприятное воздействие на рост и размножение прокариотических микроорганизмов.

Доказано, что амиды и пирролохинолоны, полученные на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов (лабораторные шифры 5D, 39D, S3, 7D, HD, 4D), обладают противомикробной активностью в диапазоне МПК 3,9-1000 мкг/мл и широким спектром антимикробного действия.

Выявлено, что соединения с потенциальной противомикробной активностью – производные 4-, 6-, 7-аминоиндолов (лабораторные шифры 5D, S3, 7D, HD) в диапазоне концентраций 50-1000 мкг/мл не оказывают токсического воздействия на клетки прокариот и эукариотические клетки *in vitro* и являются практически нетоксичными соединениям (класс токсичности III-IV) при различных путях введения в условиях *in vivo*.

Доказано, что исследуемые соединения (лабораторные шифры 5D, S3, 7D, HD) в минимальных подавляющих концентрациях оказывают бактериостатическое действие.

Разработан новый способ определения типа противомикробного действия новых фармакологических веществ, основанный на вычислении коэффициента оптической плотности культуральной среды в ходе культивирования микроорганизмов с противомикробными соединениями в жидкой питательной среде.

Доказана способность соединений с лабораторными шифрами 5D, S3, 7D, HD при орошении ран, инфицированных *S.aureus* и S3, HD – *P.aeruginosa*, эффективно препятствовать распространению микроорганизмов в подлежащие ткани и генерализации инфекционного процесса, а также ускорять заживление инфицированных ран на модели экспериментальной хирургической раневой инфекции *in vivo*.

Выявлено, что противомикробная активность соединений, на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов, зависит от структуры молекул и характера заместителей в исследуемых индолиламидах и пирролохинолонах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что результаты настоящей работы значительно расширяют существующие представления о соединениях обладающих противомикробной активностью, как с точки зрения микробиологии прокариот, так и в аспекте фармакологии лекарственных средств. Представлен экспериментальный фактический материал о закономерностях синтеза новых соединений, на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов. Показана перспективность поиска соединений с высокой противомикробной активностью среди замещенных индолиламидов и пирролохинолонов. В процессе исследования разработан новый способ определения типа противомикробного действия новых соединений с антимикробной активностью. На основе скрининга получена и исследована новая серия синтетических производных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов, обладающих той или иной противомикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Полученные результаты являются основанием для дальнейшего исследования синтетических производных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов с целью клинического применения изученных соединений в качестве противомикробных препаратов.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что результаты представленной работы внедрены в учебный и научно-исследовательский процесс кафедры химии, технологии и методик обучения ФГБОУ ВО «МГПИ им. М. Е. Евсевьева», кафедр иммунологии, микробиологии и вирусологии и фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева». Результаты исследовательской работы включены в программу обучения ординаторов и аспирантов Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» и аспирантов ФГБОУ ВО «МГПИ им. М. Е. Евсевьева» в качестве лекционного и дополнительного учебно-методического материала.

Результаты работы стали основой для выпуска ряда документов таких как: «Внебольничная пневмония: практические рекомендации по диагностике и лечению: Методические рекомендации» (Н. М. Селезнева, И. С. Степаненко, И. В. Акулина. – Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2005. – 51 с.); «Культуральные свойства клинически значимых микроорганизмов (пособие для врачей)» (И. С. Степаненко, Г. Н. Холодок, И. П. Кольцов. – Хабаровск, 2007. – 76 с. : ил.); Патент на изобретение «Противомикробное средство» №2556509 от 11.02.2014; «Культуральные свойства клинически значимых микроорганизмов: учебное пособие» (И. С. Степаненко, Г. Н. Холодок, И. П. Кольцов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2014. – 76 с. : ил.); Патент на изобретение «Способ получения *N*-(индолил)трифторацетамидов, обладающих противомикробным действием», № 2675806 от 20.07.2018; Патент на изобретение «Способ определения противомикробного действия соединения, обладающего антимикробной активностью» № 2687264 от 02.08.2018 г. Рекомендуется дальнейший направленный синтез и поиск соединений с более высокой противомикробной активностью в рядах производных замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндоллов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на анализе теории и практики, обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы, оно характеризуется большим количеством объектов исследования (более 3000 микроорганизмов и 46 исследованных соединений – индолиламинов, енаминов и пирролохинолонов) и перспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные методы согласно общепризнанным в фармакологии и микробиологии принципам поиска и доклинического исследования противомикробных свойств новых соединений.

Теория диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (535 источников). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем химических, микробиологических и экспериментальных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 19 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России, для опубликования результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней.

Личный вклад автора

Автор лично выдвинула концепцию о направленном синтезе и изучение физиологического действия новых биологических активных соединений со строго определенной структурой, представляющих фармакологический интерес, как основе для поиска и расширения спектра абиотических факторов окружающей среды, неблагоприятно влияющих на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и платформе для скрининга новых потенциальных противомикробных препаратов, создающей возможности их дальнейшего изучения и перспективы применения в медицинской практике и обосновала ее. Лично автором осуществлена разработка дизайна исследования. Автор непосредственно участвовала во всех этапах диссертационного исследования. Автор самостоятельно написала рукопись настоящей диссертации и автореферат, принимала основное участие в подготовке научных публикаций.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 01.10.2018г. №1168) предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 22 октября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Степаненко Ирине Семеновне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного

Ших Евгения Валерьевна

Ученый секретарь
диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич

«24» октября 2019 года

