ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Степаненко Ирины Семеновны «Производные замещенных бензаминоиндолов и пирролохинолонов – новый класс соединений с противомикробной активностью» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Несмотря на наличие большого арсенала средств противомикробного действия – более 20 классов антимикробных препаратов, среди которых зарегистрировано более 200 антибиотиков, инфекционные заболевания продолжают оставаться актуальными для всех возрастных категорий. На их долю приходится не менее 70% общей заболеваемости и более 80% - в структуре детской и младенческой смертности. В связи с этим проблема поиска новых соединений, обладающих противомикробной активностью, продолжает оставаться актуальной. Происходит это вследствие ряда причин - высокой токсичности лекарственных средств, необходимости расширения спектра противомикробного действия, целевого поиска средств, активных в отношении определенных микроорганизмов. Но главной причиной продолжает оставаться резистентность микробов к антибиотикам, усугубляющаяся с каждым годом. Развитие приобретенной устойчивости - это универсальное биологическое явление, которое дает возможность для сохранения вида как такового. В настоящее время существует клинико-эпидемиологическая проблема, которая заключается в циркуляции штаммов микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к препаратам противомикробного действия. Этим, так называемым, «госпитальным штаммам» отводится особая роль в возникновении нозокомиальных инфекций.

Анализ принципов использования антибиотиков в недавнем прошлом позволил обнаружить некоторые причины, приведшие к современному кризису антимикробной химиотерапии. Прекрасные результаты применения новых антибиотиков, главным образом последних поколений цефалоспоринов в 70-е гг. способствовали упрощенному подходу в отношении их назначения, поэтому 80-е гг. закономерно стали периодом высокого роста формирования новых механизмов резистентности микроорганизмов. Снижение эффективности антибиотиков в 90-е гг. компенсировалось за счет дополнительного введения в практику широкоспектральных, специализированных и ценных препаратов. Этот период, по существу, был временем необдуманной антибактериальной политики и породил сложившийся на сегодня кризис применения антибиотиков, характеризующийся распространением новых бактериальных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Тенденция к увеличению появления штаммов микроорганизмов с резистентностью к нескольким антибиотикам и даже нескольким группам антибактериальных средств находит подтверждение в работах разных исследователей.

В связи с этим представляется необходимым поиск новых соединений, обладающих противомикробной активностью. Актуальность данного направления подтверждается ситуацией, сложившейся на рынке фармацевтической продукции. Доля антибиотиков на рынке лекарственных препаратов в разных странах составляет от 6 до 21%, при этом имеется четкая тенденция к увеличению использования препаратов данной группы.

Помимо этого, в данной работе приведены обобщенные сведения по фторсодержащим гетерофункциональным соединениям, имеющим такие функциональные группы, как трифторметильная в амидной части молекулы, содержащие HO- или O=C-NH-функции, данные о которых до сих пор в литературе отсутствовали. В связи с этим, особенно важно выделять группы функционально-замещенных соединений, в пределах которых можно обсуждать как строение и биологические свойства, так и прямую взаимосвязь между строением и активностью.

Цель и задачи сформулированы четко и соответствуют теме диссертационной работы.

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.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием классических и современных микробиологических и фармакологических методов. Количество биологического материала и лабораторных животных достаточное. Все расчеты выполнены автором с использованием современных программ статистики, что подчеркивает достоверность полученных результатов. Выводы сформулированы четко и соответствующие поставленным задачам. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков. По материалам диссертации опубликовано 46 печатных работ. Из опубликованных работ 19 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций на соискание ученых степеней и 8 – включенных в

международные системы цитирования и базы данных SCOPUS и Web of Science. По результатам исследования получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Согласно автореферата диссертационная работа Степаненко И. С. «Производные замещенных бензаминоиндолов и пирролохинолонов – новый класс соединений с противомикробной активностью» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы – поиск и расширение спектра абиотических факторов окружающей среды, неблагоприятно влияющих на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и скрининг новых потенциальных противомикробных препаратов и возможность их дальнейшего изучения и перспектива применения в медицинской практике.

Работа имеет важное значение для фармакологии и полностью соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Руководитель Отдела химии лекарственных средств
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В.Закусова»
член-корр. РАН, д.б.н., проф. Т.А. Гудашева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

(495)601-22-46 tata-sosnovka@mail.ru

Подпись Т.А. Гудашевой заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В. В. Закусова »
кандидат биологических наук В.А.Крайнева