

6D074800- «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»
мамандығы бойынша PhD докторант
ИСАЕВА ҰЛЖАЛҒАС БАҚЫТЖАНҚЫЗЫНЫҢ
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін
«Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың
амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау»
тақырыбы бойынша орындаған диссертациялық жұмысына ғылыми кеңесшінің

ШКІРІ

«А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында бірнеше жылдар бойына азагетероциклді қатардағы жоғары тиімді жаңа фармакологиялық белсенді заттарды іздеу және жасау бойынша жүйелі іргелі және қолданбалы зерттеулер жүргізілуде. Ұ.Б.Исаеваның диссертациялық жұмысы осы зерттеулердің құрамдас бөлігі болып табылады және өзекті мәселелердің бірі – биологиялық белсенді заттардың жаңа буынын синтездеудің заманауи әдістері мен технологияларын әзірлеуді қамтитын медицина үшін жаңа қосылыстарды табу мәселесін шешуге арналған.

Зерттеулердің өзектілігі әртүрлі себептерге байланысты жаңа бактерияға қарсы препараттардың қажеттілігінен туындайды: микробқа қарсы спектрдің кеңеюі, тұрақты қоздырғыштарға қатысты белсенділіктің жоғарылауы, фармакокинетикалық қасиеттердің жақсаруы, уыттылықтың төмендеуі және т. б.

Айта кету керек, қазір қолданылатын дәрілердің көпшілігі он жылдан астам уақыт бұрын лицензияланған. Жаңа Бактерияға қарсы препараттарды іздеу және әзірлеу жалғасуда, бірақ жаңадан тіркелген антибиотиктердің саны аз. Жаңа Бактерияға қарсы препараттарды іздеу стратегиялары жаңа қосылыстардың синтезіне, сондай-ақ бактерияға қарсы препараттардың бұрыннан белгілі кластарының химиялық модификациясына дейін азаяды. Ұ. Б. Исаеваның диссертациялық жұмысы амидтердің жаңа фтор туындылары мен пиперидин қатарында құрамында фтор бар күрделі эфирлердің инфекцияға қарсы препараттарды іздеумен, зерттеумен және әзірлеумен байланысты өзекті мәселені шешуге арналған.

Диссертациялық жұмыс "Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты" АҚ-да ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарына сәйкес «Қажетті қасиеттері бар бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарды, жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (Ғылыми-техникалық бағдарлама № BR05234667) (2018-2020 ж.), «Инфекцияға қарсы белсенділігі бар бірегей отандық инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы № AP05131065) (2018-2020 ж.ж.), «Табиғи шикізат және техногендік қалдықтар негізінде көпфункционалды мақсаттағы инновациялық материалдар» (№BR10965255 ғылыми-техникалық бағдарлама) (2021-2023 жж.). тақырыптарында орындалды.

Ұ. Б. Исаеваның диссертациялық жұмысы аясында пиперидин циклінің азот атомында алкил -, алкоксиалкил-, арилалкил алмастырғыштары бар потенциалды фармакологиялық белсенді γ -пиперидондардың молекулалық дизайны жүргізілді.

Қосылыстардың құрылымдарына бірнеше фтор атомдарын 2,6-дифтор-, p - (трифторметил)фторбензой қышқылдарының енгізу мақсатында бастапқы γ -пиперидондардың молекуласына енгізілген және биологиялық белсенді қосылыстарға әкелетін құрылыс блоктары ретінде этинил, гидроксил, карбоксил топтары, оксим фрагменті, әртүрлі карбон қышқылдарының ацил қалдықтары - адамантанкарбон, o -, m -, p -фторбензой қышқылдары болып табылады.

Синтезделген пиперидолдардың ацилденуінің оңтайлы шарттары жасалды, бұл жаңа биологиялық белсенді пиперидин туындыларына әкеледі. спирт/оксим:фторбензоаттың оңтайлы қатынасы 1:1,5 құрайды. Фторбензоаттардың ең жақсы өнімділігі диоксанды еріткіш ретінде қолдану арқылы алынады.

Бұл жұмыстың логикалық нәтижесі "Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы" АҚ-да микробқа қарсы және вирусқа қарсы белсенділікке зерттелген бірқатар синтезделген заттардың фармакологиялық зерттеулерінің деректері болды, бұл инфекцияға қарсы белсенділіктің жоғары екендігін көрсетеді.

Кейбір «құрылым-белсенділік» корреляциялары анықталды: адамантанкарбон қышқылының күрделі эфирлері, АІР-5, АІР-6 шифрлары бойынша қосылыстар экспериментте алынған барлық музейлік микроорганизмдерге қарсы тиімді, әрі қарай тереңдетілген зерттеулерге мүмкіндік береді:

- *S. aureus* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;
- *E. coli* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;
- *C. albicans* қоздырғышымен күресетін зат ретінде.

Диссертациялық жұмысты орындау нәтижесінде Ұ.Б. Исаева N -бензил пиперидинкетоксим негізіндегі фторбензой эфирлерінің қатарында *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 мультирезистентті штаммына қатысты жоғары тиімді микробқа қарсы препараттар АІР-15 және АІР-16-да бактерицидтік белсенділік сәйкесінше 31 мкг/мл және 63 мкг/мл концентрациясында анықталды.

Микробқа қарсы белсенділіктің өзара күшеюі синергизм ретінде көрінетін, көп төзімді *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 сынақ штаммына қарсы АІР-15 гентамицинмен, АІР-15 амоксициллинмен және АІР-16 гентамицинмен біріктірілген әсерінен байқалады.

N -этоксиэтилпиперидин құрылымына үш фтор атомын енгізу АІР-23 шифрындағы қосылыс *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 250 мкг/мл көп төзімді штаммына қатысты тиімділікті көрсетті, АІР-23 осы көрсеткіш бойынша тиімділікті көрсеткен жалғыз қосылыс болып табылады.

Candida albicans АТСС 10231 анықтамалық штаммына қатысты нистатиннің гетероорганикалық туындылармен антифунгальды препаратының *in vitro* бірлескен әсерін зерттеу кезінде АІР-19, АІР-20 және АІР-21 екі компоненттің минималды фунгицидтік концентрациясының мәндерін төмендету арқылы

синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. АІР-19, АІР-20 және АІР-21 N-бензил кетоксим пиперидиннің күрделі эфирлері болып табылады.

Зерттелген 30 қосылыстың ішінде вирусқа қарсы белсенділікті бірқатар пиперидинкарбон қышқылдары мен олардың күрделі эфирлерінің қосылыстары көрсетті, тек 4 қосылыс вирусқа қарсы белсенділікті белгілі бір дәрежеде көрсетті. АІР-28 қосылысы вирустың 100 жұқпалы дозасының репликациясын бақылау тобымен салыстырғанда тек зерттелген ең жоғары концентрация – 1,85 мг/мл кезінде 1,2 log₂-ге басатыны көрсетілген. АІР-18 қосындысы 0,0650 және 0,0325 мг/мл концентрациялардағы бақылау тобымен салыстырғанда вирустың 100 инфекциялық дозасының репликациясын 2,0 log₂ тежеді. 0,035 мг/мл концентрациядағы АІР-24 қосындысы А/Н1N1 тұмауы вирусының 100 инфекциялық дозасын 2,0 log₂, ал 0,0175 және 0,0088 мг/мл концентрацияларында 1,0 log₂ тежейді. АІР-27 қосылысы вирустың 100 жұқпалы дозасын 1,0 log₂, ал АІР-29 қосындысы 2,0 log₂ кезінде тек ең жоғары қолданылатын концентрацияларда (тиісінше 4,75 және 0,08 мг/мл) тежеуге қабілетті.

Осы зерттеу барысында докторант құрылымы қазіргі заманғы физика-химиялық зерттеу әдістерімен (ИК және ЯМР спектроскопиясы) бір мағыналы анықталған пиперидиндік қатардағы фторы бар амидтер мен фтор туындыларының бірқатарының 40-қа жуық жаңа қосылыстарын синтездеді.

Зерттеулерді диссертант мұқият жүргізді, алынған нәтижелер эксперименттік түрде жақсы дәлелденді. Диссертациялық жұмыс тұтастай алғанда алынған нәтижелердің ішкі бірлігімен сипатталады.

Исаева Ұлжалғас Бақытжанқызының «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған өзектілігі, ғылыми жаңалығы және алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы және барлық көрсеткіштері бойынша докторлық диссертацияларға қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес келеді және оның авторы Исаева Ұлжалғас Бақытжанқызы 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайықты үміткер болып табылады.

Химия ғылымдары докторы,
«Ә.Б.Бектұров атындағы химия
ғылымдары институты» АҚ
синтетикалық және табиғи дәрілік
заттар химиясы зертханасында
бас ғылыми қызметкер



Қолын
Подпись
Ахметова Г.С.
Ахметова Г.С.
АҚ кеңсе бастығы
Төрағанының орынбасары АО ИХЧ