

6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша докторант **Мақсатова Аяулым Мақсатқызының** философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «**N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындылары негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау**» тақырыбындағы философия докторы (PhD) дәрежесін іздену диссертациялық жұмысына ғылыми кеңесші

**Гульмира Сериковна Ахметованың**

### **ШҚІРІ**

А.М. Мақсатованың диссертациялық жұмысын зерттеу бағытының өзектілігі медицинаға арналған жаңа тиімді дәрілік препараттарды мақсатты түрде іздеудің маңызды мәселесінің бірқатар мәселелерін шешу. Адам денсаулығын сақтау оны дамытудың ең жоғары басымдығы болып табылады. Сондықтан медицинаға арналған химиялық ғылымды дамытудың басымдылықтарының біріне жатады.

«Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында ауқымды іргелі зерттеулердің нәтижесінде азациклды туындыларының қатарындағы фармакологиялық белсенді заттардың ғылыми деректер базасы құрылған. База жаңа молекулалардың синтезіне, олардың кең спектрлі әсер етудің фармакологиялық қасиеттеріне қатысты жаңа нәтижелермен белсенді түрде толықтырылуда. Бүгінгі күні фармакологтар олардың негізінде дәрілік заттарды (анальгетиктар, анестетиктар, аритмияға қарсы, спазмолитиктер, бактерияға қарсы заттар және т.б.) жасау үшін кеңейтілген биологиялық тестілеуге ұсынылатын бірқатар заттар анықталды.

А.М. Мақсатованың диссертациялық жұмысы зертханалық зерттеулердің құрамдас бөлігі ретінде өзекті мәселелердің бірі – биологиялық белсенді заттардың жаңа буынын синтездеудің заманауи әдістерін жасауды қамтитын медицина үшін жаңа заттарды табу мәселесін 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 №AP05131065) (2018-2020 ж.ж.) жасалған.

Зерттеу объектілерін таңдау пиперидин сақинасының азот атомында арилэтил радикалы бар пиперидин туындыларының, атап айтқанда, фентанилдің және оның аналогтарының жоғары фармакологиялық белсенділікке ие болуымен және медицинада дәрі ретінде қолданылуымен байланысты. Дегенмен, диссертанттың осы мәселе бойынша әдебиеттерді талдауы көрсеткендей, бұл қосылыстардың аралық өнімдері 1-арилпиперидон-4 потенциалы мол.

Бұл диссертациялық жұмыстың зерттеу объектілері 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-он негізіндегі екіншілік және үшіншілік ацетиленді спирттер болып

табылады. А.М. Мақсатованың жүргізілген зерттеулерінің нәтижесінде адамантан, фторфенил, 4-трифторметилфенил, нафтоилокси тобы, пиперидин сақинасының төртінші позициясындағы циклогексан сақинасының фрагменттері бар бірқатар жана N-фенилэтил-пиперидинді күрделі эфирлері синтезделді. Синтезделген қосылыстар қатарындағы құрылымы және биобелсенділік арасындағы тәуелділікке байланысты кейбір заңдылықтар анықталды.

N-фенилэтилпиперидин құрылымына адамантан фрагментін мақсатты енгізу микробқа қарсы, әсіресе фунгицидтік, саңырауқұлаққа қарсы белсенділік көрсеткіші бойынша жоғары белсенді қасиет көрсетті, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ микробқа қарсы белсенділікті зерттеу нәтижелері бойынша АІР-2 препараты флуконазол препаратымен салыстырғанда 20 есе артық екендігін көрсетті. АІР-2 препараты *Candida albicans* ашытқыларында да, *Cryptococcus neoformans* ашытқыларында да жоғары белсенділік көрсетті.

Синтезделіп, құрылысы анықталған қосылыстар АҚШ, Миссиссипи Университетінде *in vitro* 3 түрлі бактерияларға, грамм оң және грамм теріс микроағзаларға қатысты сыналды. Нәтижесінде 12 қосылыстың арасынан N-фенилэтилпиперидин қатарындағы нафтоилокситуындысы МАМ-9 шифрлы шифрлы қосылыс мультирезистенттік *Staphylococcus* MRS-ға қатысты жоғары микробқа қарсы белсенділікке ие екенін көрсетті, ингибрлеуші концентрациясы IC50 11,87  $\mu\text{g/mL}$ , салыстырмалы препарат *Cefotaxime* – нен 2,6 есе, *Meropenem* – нен 3,5 есе, *Methicillin* – нен 3,8 есе асып түседі, бірақ салыстырмалы препарат *Vancomycin*-ге қарағанда төмен нәтиже көрсетті.

Осылайша, *in vitro* тәжірибесінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында АІР-2 қосылысы экспериментке алынған микроорганизмдердің барлық мұражайлық штамдарына қатысты тиімді екенін көрсетті. АІР-2 әрі қарай тереңдетілген зерттеулер үшін перспективті болып табылады:

- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресу заты ретінде;
- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресу заты ретінде;
- *Candida albicans* қоздырғышымен күресу заты ретінде;
- *Aspergillus brasiliensis* қоздырғышымен күресу заты ретінде терең зерттеулер үшін перспективті болып табылады.

А.М. Мақсатованың диссертациялық жұмысы аясында *in vivo* экспериментінде өткір уыттылық зерттелді және белсенді субстанция ретінде жоғары тиімді микробқа қарсы АІР-2 препаратын алудың технологиялық схемасы ұсынылды.

Алынған нәтижелердің сенімділігі қазіргі заманғы физика-химиялық, ИҚ спектроскопия, ЯМР  $^{13}\text{N}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиялық әдістермен дәлелденген.

А.М. Мақсатованың жұмысының басты құндылығы синтезделген қосылыстарының фармакологиялық қасиеттері бойынша материалды эталондық дәрілік препараттармен салыстыра отырып, таңдалған зерттеу бағытының даму перспективасын айқын көрсеткіші болып табылады. Алмастырғыштардың табиғатының белсенділікке әсер етуінің кейбір заңдылықтарын анықтады.

Жұмыстың маңыздылығы «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ мамандарының микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділігі жоғары бірқатар қосылыстарға және олардың негізінде дәрілік препараттар жасау перспективасымен одан әрі кеңейтілген биологиялық зерттеулер жүргізу туралы қорытындысы болып табылады.

PhD докторант А.М. Мақсатова химиялық экспериментті жоғары деңгейде орындай алады, алынған нәтижелерді әдеби мәліметтермен салыстыра отырып талдап, қорыта біледі. Жоғары теориялық және эксперименталдық дайындығы, қазіргі заманауи физика-химиялық зерттеу әдістерін игеруі, әрі шеше білу қабілетіне ие ғалым ретінде қалыптасқандығын көрсетеді. Диссертантпен нақты зерттеулер жүргізілген, алынған нәтижелер эксперименталды жақсы негізделген. Диссертациялық жұмыс алынған мәліметтердің ішкі байланыстылығымен тұтастай сипатталады.

PhD докторант А.М. Мақсатова орындаған **«N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындылары негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау»** диссертациялық жұмысы өзінің өзектілігімен, ғылыми жаңалығымен, алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығымен және барлық параметрлер бойынша докторлық диссертацияларға қойылатын біліктілік талаптарына сәйкес келеді, оның авторы А.М. Мақсатова 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайық деп санаймын.

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



*[Handwritten signature]*

Қолын қолданып қуәландырамын удостоверяю: ХФИ АҚ кеңсе бастығы Зав. канцелярией АО ИХН	<b>Г.С. Ахметова</b>
--	----------------------