

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

комиссии диссертационного совета 64.1.002.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Масейкиной Алены Александровны на тему: «Влияние новых абиотических факторов – производных замещенных аминокислот – на некоторые условно-патогенные микроорганизмы», выполненной в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология

Соответствие соискателя ученой степени требованиям, необходимым для допуска к защите. Масейкина А.А. соответствует требованиям, изложенным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.: имеет высшее образование, подтвержденное дипломом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева» Министерства просвещения Российской Федерации по специальности «Биология» с дополнительной специальностью «Химия», выполнила диссертационную работу на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, давшего положительное заключение по данной диссертации; сдала кандидатские экзамены, что подтверждается дипломом об окончании аспирантуры при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие диссертации специальности, по которой совету предоставлено право защиты. Диссертация Масейкиной А.А. выполнена под руководством доктора медицинских наук, доцента Степаненко Ирины Семеновны (специальность 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология) на современном научно-методическом уровне с использованием микробиологических, биоинформатических и статистических методов исследования, метода сканирующей электронной микроскопии, методов выявления и оценки генотоксичности и мутагенности. Члены комиссии считают, что диссертация Масейкиной А.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, отрасли науки «Биологические науки», паспорту специальности 1.5.11. Микробиология по пунктам 5 –

Физиология и метаболизм микроорганизмов, в том числе физиология и физико-химические параметры роста микроорганизмов и 12 – Патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором. Выполнение требований к публикации основных научных результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано в 15 научных публикациях, из них 4 – в научных изданиях, входящих в базы цитирования Scopus/Wos и перечень ВАК, 3 патента Российской Федерации на изобретения и 1 патент на полезную модель Российской Федерации, что является вполне достаточным для проведения защиты.

Автор диссертации вместе, с научным руководителем, разработала главные направления научного исследования, сформулировала цель, изложила задачи проведенной работы. Автор непосредственно участвовала во всех этапах диссертационного исследования, самостоятельно написала рукопись диссертации и автореферат, принимала основное участие в подготовке научных публикаций. Отдельные разделы работы были проведены в сотрудничестве с д.х.н. Ямашкиным С.А. (синтез хлорсодержащих производных замещенных аминокислот), д.б.н. Хацаевой Р.М. (сканирующая электронная микроскопия), к.б.н. Карамовой Н.С. (мутагенная активность и ДНК-повреждающий эффект). Основные теоретические и практические положения диссертационной работы, результаты исследования докладывались автором на международных и Всероссийских научных конференциях.

Присвоения авторства чужого научного труда (плагиата), результатом которого может быть нарушение авторско-правового и патентного законодательства, в данной диссертации не обнаружено.

Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, экспериментальная часть, включающая в себя материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждения результатов, заключение, список использованных источников. Работа включает 221 библиографических записей, среди которых 55 российских и 166 зарубежных источников. Диссертация содержит 36 рисунков и 14 таблиц.

Актуальность выбранной темы определяется тем, что во всем мире заболеваемость и смертность, вызванные инфекционными агентами, является одной из наиболее серьезных научных проблем и глобальных угроз здоровью нашего времени. В совокупности, инфекционные агенты ежегодно приводят к приблизительно 9 млн смертей, а также к значительным экономическим затратам. В настоящее время стратегии профилактики и лечения этих заболеваний охватывают широкий спектр подходов, включая использование вакцин, низкомолекулярных лекарственных средств, а также совершенствование гигиенической практики. Несмотря на то, что эти подходы спасли миллионы жизней, неприемлемо высокий уровень смертности в сочетании с растущей устойчивостью к антимикробным препаратам требует постоянного совершенствования новых стратегий борьбы с этими патогенами.

Антимикробные препараты играют важную роль в лечении инфекционных заболеваний: они ответственны за борьбу с инфекциями во всем мире, а также за снижение заболеваемости и смертности в рамках этой нозологии. Однако в каждом случае, когда внедрялись новые химиотерапевтические агенты, со временем к ним развивалась устойчивость. Нынешняя стратегия решения этой проблемы заключается в крупных инвестициях в разработку лекарств с надеждой на то, что новые лекарства станут доступными до того, как все существующие лекарства потеряют свою эффективность.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена потребностью в получении и исследовании особенностей действия новых антимикробных соединений, имеющих высокий антимикробный потенциал и, в тоже время, имеющих низкую токсичность. В последние десятилетия активно проводятся исследования индола и его производных. Индольные алкалоиды служат основой природных и синтетических физиологически активных веществ. Являясь частью живых систем, индол содержится в молекулах биогенного амина серотонина и незаменимой белковой аминокислоты триптофана. У ароматических аминов присутствует аминогруппа в бензольной части молекулы, которая предоставляет возможность получать различные производные с ее участием. Именно эта возможность применяется в поиске и синтезе новых соединений с биологической активностью.

Цель работы – анализ антибактериального потенциала нового класса синтетических соединений – хлорсодержащих производных замещенных аминоксидолов.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что впервые охарактеризована по антимикробному действию новая группа из 12 хлорсодержащих производных замещенных 5-,6-,7-аминоксидолов. Показано, что исследуемые соединения оказывают антимикробное действие на референсные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и ATCC 43300 (MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 и клинические штаммы (n=156) *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli* и *P. aeruginosa* в минимальных подавляющих концентрациях (МПК) от 0,98 до 250 мг/л. Впервые получены данные о высокой активности соединений 2-хлор-N-(2,3-диметил-1H-индол-7-ил)ацетамид (лабораторный шифр **T1**), 2-хлор-N-(5-метокси-2,3-диметил-1H-индол-6-ил)ацетамид (лабораторный шифр **T4**), 2-хлор-N-(1,2,3-триметил-1H-индол-6-ил)ацетамид (лабораторный шифр **T7**), монохлорацетат 2,3-диметил-1H-индол-7-аммония (лабораторный шифр **T12**), значения МПК которых ниже таковых препаратов сравнения бензалкония хлорида, диоксилина, хлоргексидина, нитрофурантоина и фосфомицина в отношении штаммов *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli* и *P. aeruginosa*.

Впервые показано снижение поглощения красителя кристаллического фиолетового клеточной стенкой *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 в присутствии соединений **T1**, **T4**, **T7** и **T12**, которые дозозависимо влияют на проницаемость клеточной стенки в концентрациях 1,96; 7,9; 31,3; 125,0 и 500,0 мг/л.

Впервые, с использованием сканирующего электронного микроскопа (СЭМ), получены данные о морфологических изменениях клеточной стенки бактериальных

клеток *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli* под воздействием хлорсодержащих производных 5-,6-,7-аминоиндолов в концентрации 500,0 мг/л.

Впервые установлен бактерицидный тип антимикробного действия испытуемых соединений с использованием классической методики определения (отсутствие видимого роста культуры *S. aureus* ATCC 6538-P в течение 5 сут) и с использованием разработанного в ходе исследования метода оценки коэффициента оптической плотности жидкой питательной среды при культивировании микроорганизмов с антимикробными веществами ($K_D < 1$).

Впервые определено отсутствие мутагенных свойств тестируемых соединений **T4**, **T7** и **T12** *in vitro* на штаммах *S.typhimurium* TA98 и *S.typhimurium* TA100 и дозозависимая мутагенная активность соединения **T1** на обоих тестерных штаммах (превышение над спонтанным фоном мутирования в 2,46 и 2,06 раз соответственно). Впервые зафиксировано воздействие на ДНК прокариотической клетки (*E. coli*) соединений **T1** и **T12** в концентрациях 500,0 мкг/диск и 1000,0 мкг/диск и незначительный ДНК-повреждающий эффект (не более 50%) у T4 и T7.

Разработан способ определения типа противомикробного действия соединения, обладающего антимикробной активностью (патент РФ №2687264).

Разработан способ получения трифторацетатов замещенных 6-аминоиндолов, обладающих противомикробным действием (патент РФ №2721833).

Разработан способ получения монохлорацетатов замещенных 5-,6-,7-аминоиндолов, обладающих противомикробным действием (патент РФ №2724605).

Разработана модель микробного топливного элемента (патент на полезную модель РФ №209073).

На основании анализа поступившей работы комиссия пришла к заключению о возможности защиты кандидатской диссертации Масейкиной Алены Александровны на тему: «Влияние новых абиотических факторов – производных замещенных аминокислот – на некоторые условно-патогенные микроорганизмы» в диссертационном совете 64.1.002.01 при ФБУН ГНЦ ПМБ.

Члены комиссии:

доктор мед. наук Дентовская Светлана Владимировна (председатель) _____

(подпись)

доктор биол. наук Павлов Виталий Михайлович _____

(подпись)

доктор биол. наук, доцент Хохлова Ольга Евгеньевна _____

(подпись)

Председатель диссертационного совета
64.1.002.01 академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Дятлов И.А.

Ученый секретарь диссертационного
совета 64.1.002.01, канд. биол. наук

Фурсова Н.К.