

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Яковлева Дмитрия Сергеевича «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Поиск потенциальных лекарственных веществ среди лигандов различных рецепторов является наиболее перспективным направлением фармакологических исследований, которому в настоящее время уделяется всё большее внимание. В частности, в этом отношении активно изучаются свойства и практическая эффективность для медицины регуляторов серотонинергической системы.

Антагонисты серотониновых рецепторов 2 типа рассматриваются в качестве возможных корректоров нарушений системной и церебральной гемодинамики, тромботических нарушений, хронической формы мигрени, шизофрении, болезни Паркинсона. Следует отметить, однако, что в арсенале клинической медицины практически отсутствуют эффективные лекарственные средства с подобными механизмами действия.

При химиотерапии опухолей цитостатиками основной задачей продолжает оставаться облегчение побочных реакций в виде тошноты и рвоты, поскольку именно это осложнение является лидирующим среди всех причин отказа пациента от продолжения лечения и, как следствие, снижения его эффективности. В настоящее время в качестве противорвотных средств применяется класс антагонистов 5-НТ₃- рецепторов. Однако существующие препараты обладают рядом побочных эффектов и относительно высокой токсичностью.

Описана эффективность агонистов серотониновых рецепторов 4 типа для коррекции гастроэзофагеального рефлюкса, синдрома раздраженного кишечника. Получены экспериментальные данные о вовлеченности этих рецепторов в процессы регуляции аппетита, термогенеза, когнитивных реакций. При этом в клинической практике число препаратов - агонистов 5-НТ₄-рецепторов крайне ограничено.

В связи с этим, диссертационная работа Д.С. Яковлева на тему «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов», направленная на исследование биологической активности новых химических

соединений в качестве агонистов и антагонистов 5-HT-рецепторов, поиск, выявление и изучение фармакодинамики новых низкомолекулярных веществ - кандидатов в лекарственные средства с указанными механизмами действия, безусловно, представляется актуальной для современной медицины.

Научная новизна исследования

Яковлевым Д.С. разработана и впервые применена в своем исследовании новая методология целенаправленного поиска эффективных соединений - антагонистов 5-HT_{2A}-, 5-HT₃-рецепторов, основанная на сочетании прогноза активности *in silico* и экспериментального тестирования *in vitro*.

Автором проведено экспериментальное фармакологическое тестирование 5-HT_{2A/3/4}-активности более чем двухсот новых органических соединений производных конденсированных азолов в условиях *in vitro*. Выявлены новые высокоактивные антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов - авазол и 5-HT₃-рецепторов - эметазол.

Проведен комплексный анализ зависимости 5-HT_{2A}-, 5-HT₃- и 5-HT₄-серотонинергической активности от химического строения и физико-химических свойств соединений, получены новые, а также дополнены ранее известные представления о наиболее значимых субструктурах, ответственных за развитие 5-HT_{2A/3}-антагонистического и 5-HT₄-агонистического действия.

Соискателем впервые изучены аспекты механизма действия, а также специфические фармакологические, а именно сосудистые, гемодинамические, антиагрегантные, антиэметические, противодиарейные, анальгетические, анксиолитические эффекты выявленных высокоактивных соединений авазола и эметазола.

Данные разработки имеют важное фундаментальное и прикладное значение для медицины и позволяют решать научно-практические проблемы, связанные с созданием новых и эффективных лекарственных средств.

Научно-практическая значимость исследования

Для результатов диссертационной работы Д.С. Яковлева характерна высокая научно-практическая значимость, которая заключается в оптимизации методов поиска новых фармакологически активных веществ с помощью разработанной информационно-экспериментальной методологии.

Кроме того, выявленные зависимости 5-HT_{2A/3/4}-серотонинергической активности соединений от химической структуры и физико-химических могут быть использованы для дальнейшей разработки и синтеза новых молекул с данными видами активности.

Важное значение для медицины могут представлять выявленные оригинальные молекулы с **5-HT_{2A}**- и 5-HT₃-антагонистическим действием. Полученные автором результаты являются основой для создания новых лекарственных препаратов для лечения мигрени, тревожных состояний, цитостатической тошноты и рвоты, синдрома раздраженного кишечника.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в диссертационной работе Д.С. Яковлева не вызывает сомнения. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации подкреплены научным теоретическим обоснованием и экспериментальным подтверждением, полностью раскрывают поставленные автором цели и задачи. Исследования проведены в достаточном объеме, с использованием современных методических подходов, оборудования, в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств, с применением адекватных методов статистической обработки полученных данных. Результаты работы многократно докладывались и обсуждались на конференциях, съездах, конгрессах всероссийского и международного уровня.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле в соответствии с актуальными требованиями, предъявляемыми к диссертациям. Изложена на 339 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 36 рисунками, 57 таблицами в основной части и 63 таблицами в приложениях. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II-VI), обсуждения результатов, заключения, включающего выводы, практические рекомендации, а также списка литературы, включающего 254 источника, и двух приложений.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и основные задачи исследования, которые полностью отражают название диссертации, ее содержание и выводы, четко формулирует положения, выносимые на защиту, научную

новизну, практическую значимость, методологию и методы исследования, личный вклад.

В первой главе диссертации автором приводится аналитический литературный обзор научной проблемы, раскрывающий актуальность проводимого исследования. Детально обобщается информация о структуре, локализации и функциях серотониновых рецепторов 2A, 3 и 4 типа. Раскрывается клинический, в том числе потенциально перспективный, потенциал их лигандов. Обосновывается целесообразность фокусирования внимания на изучении в качестве перспективного класса серотонинергически активных веществ производных конденсированных азолов.

Во второй главе изложены использованные автором материалы и методы исследования. Детально описывается разработанная методология поиска новых высокоактивных соединений, многочисленные методы компьютерного прогноза и анализа данных, методы экспериментального исследования механизмов действия соединений *in vitro*, методы исследования активности соединений на моделях экспериментальной патологии *in vivo*, методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты многоэтапного скрининга и изучения 5- HT_{2A/3/4}-свойств производных конденсированных азолов. Приведены данные о компьютерном и экспериментальном исследовании указанных свойств 1532 соединений. Представлены результаты подструктурных и частотных анализов, описывающие новые зависимости уровня серотонинергической активности от химической структуры и физико-химических характеристик. Соискателем выявлены общие закономерности, реализованные в обобщенных дескрипторах и скаффолдах. Обоснована перспективность дальнейшего исследования представителей конденсированных азолов в качестве источника серотонинергически активных соединений. Выбраны наиболее перспективные для расширенного изучения вещества авазол и эметазол.

Четвертая глава посвящена исследованию фармакологических свойств выявленного на этапе скрининга высокоактивного 5-HT_{2A}-антагониста авазола. С помощью широкого набора методов автором подтвержден 5-HT_{2A}-зависимый механизм действия соединения, а также обозначены иные возможные его аспекты. В главе представлен большой фармакологический блок исследований *in vivo*. Соискателем исследовано влияние соединения авазол на скорость мозгового кровообращения, в том числе при моделировании серотониновой нагрузки, ишемии головного мозга. Большой

блок исследований посвящен изучению действия на системную гемодинамику, агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, тромбообразование. Представлены результаты об анальгетическом и анксиолитическом действии авазола. Стоит отметить большой объем проведенного исследования, емкость, лаконичность и наглядность представленных результатов.

В пятой главе изложены результаты изучения фармакологических свойств наиболее активного соединения с 5-НТз-антагонистическими свойствами. Автором детализирован механизм действия соединения. Детально исследованы основные 5-НТз-зависимые свойства на экспериментальных моделях у животных. В главе приводятся статистически значимые данные о противорвотной активности соединения, противодиарейном действии, анальгетической активности. Большинство эффектов изучено параллельно с использованием различных методов и тест-систем, что повышает качество исследования и достоверность полученных результатов, выводов и основных положений работы.

В шестой главе представлены данные о токсикологических характеристиках соединений авазола и эметазола. Автором определена острая токсичность веществ, приведена оценка изученного параметра в сравнении с препаратами и веществами аналогичного механизма действия. Изучено влияние соединений на сомато-неврологический профиль с определением минимальных токсических доз.

В седьмой главе представлено обобщение и обсуждение результатов работы. Соискателем проводятся аналогии с данными литературы, формулируются окончательные суждения о механизмах действия, фармакологических свойствах изучаемых кандидатов в лекарственные средства.

В заключении кратко обобщаются все полученные данные, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы. Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

В тексте диссертации встречаются опечатки, стилистические погрешности, однако принципиальных замечаний по диссертации у меня нет.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ, отражающих ее основные положения, в том числе, 17 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получено 2 патента на изобретения.

Заключение

Диссертационная работа Яковлева Дмитрия Сергеевича на тему: «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии - поиск и разработка новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, профессор

Зиганшин Айрат Усманович
20 мая 2016 г.

Подпись А.У. Зиганшина заверяю Ученый секретарь Ученого совета
ГБОУ ВПО "Казанский ГМУ" Минздрава РФ

Радченко О.Р.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012 г. Казань, ул. Бутлерова 49.
тел. +7-843-5212788, факс. +7-843-2360393
email: auziganshin@gmail.com
web: www.kgmu.kcn.ru

Список основных работ оппонента, соответствующих тематике диссертационного исследования:

1. Зиганшин А.У. P2-рецепторы как перспективные мишени действия будущих лекарств [Текст] / А.У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т.97. – №1. – С.135-141.
2. Гришин С.Н. Котрансммиттерная модуляция мионевральной передачи в различных типах двигательных единиц [Текст] / С.Н. Гришин, А.У. Зиганшин // Казань: Издательство Казанского университета, 2015. – 240 с.
3. Ziganshin A.U. Antagonistic properties of new non-phosphorylated derivatives of nitrogen-containing heterocycles towards P2 receptors [Text] / A.U. Ziganshin, O.S. Kalinina, A.D. Strel'nik, M.R. Garipov, S.A. Koshkin, L.E. Ziganshina, Y.G. Shtyrlin // International Journal of Pharmacology. – 2015. – V.11 (4). – P.400-404.