

#### 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-НТ<sub>3</sub>- 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-НТ<sub>4</sub>-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-НТ-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-НТ2А-, 5-НТ3-рецепторов, основанная на сочетании прогноза активности *in silico* и экспериментального тестирования *in vitro*.

Автором проведено экспериментальное фармакологическое тестирование 5-НТ2А/3/4-активности более чем двухсот новых органических соединений производных конденсированных азолов в условиях *in vitro*. Выявлены новые высокоактивные антагонисты 5-НТ2А-рецепторов - авазол и 5-НТ3-рецепторов - эметазол.

Проведен комплексный анализ зависимости 5-НТ2А-, 5-НТ3- и 5-НТ4- 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-НТ2А/3- антагонистического и 5-НТ4-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<sub>2A/3/4</sub>-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<sub>2A</sub>**- и 5-HT<sub>3</sub>-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<sub>2A/3/4</sub>-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<sub>2A</sub>-антагониста авазола. С помощью широкого набора методов автором подтвержден 5-HT<sub>2A</sub>-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](mailto:auziganshin@gmail.com)  
web: [www.kgmu.kcn.ru](http://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.