

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яковлева Д.С.

**«Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности «Фармакология, клиническая фармакология» -14.03.06**

В настоящее время накоплено много данных о роли нарушений обмена серотонина в развитии многих заболеваний: дисциркуляторной энцефалопатии, депрессии, тревожных расстройств, мигрени, серотониновой тошноты и рвоты и др. Получено значительное количество веществ, способных взаимодействовать с различными типами серотониновых рецепторов (5-НТ1-7). И если для первого среди четырех наиболее детально и длительно исследованных семейств 5-НТ-рецепторов уже разработано и внедрено несколько поколений «триптанов» - 5-НТ1В/D-агонистов, то для оставшихся продолжает сохраняться дефицит эффективных препаратов с 5- НТ2А-, 5-НТ3-антагонистическими, 5-НТ4-агонистическими механизмами действия.

Поэтому создание новых лигандов 5-НТ2А/3/4-рецепторов, способных корректировать патологические состояния, связанные с дизрегуляцией серотонинергической системы, представляется актуальным. В базовой структуре отдельных представителей серотонинергически активных соединений выделен конденсированный азольный фрагмент, сопряженный с электроположительными заместителями. В связи с этим указанный класс соединений может быть перспективным для поиска лигандов 2А, 3 и 4 типов серотониновых рецепторов.

Настоящее исследование Яковлева Д.С. посвящено исследованию серотонинергических (5-НТ2А-, 5-НТ3- и 5-НТ4) свойств конденсированных производных азола и экспериментальному обоснованию перспективности использования представителей данного класса в качестве новой основы для разработки оригинальных серотонинергических средств.

Впервые разработана методология целенаправленного поиска новых высокоактивных соединений - антагонистов 5-НТ2А-, 5-НТ3-рецепторов, основанная на сочетании консенсусного виртуального прогноза активности и экспериментального тестирования *in vitro*. Проведен многоэтапный скрининг 240 новых производных конденсированных азолов на предмет наличия 5- НТ2А/3/4-активности на различных моделях *in vitro*.

Впервые проведен комплексный анализ зависимости 5-НТ2А-, 5-НТ3- и 5-НТ4-серотонинергической активности от химического строения и физикохимических свойств соединений, обобщенный с ретроспективными данными о серотонинергической активности веществ структурно близких к изученным производным конденсированных азолов.

В процессе исследования автором впервые были получены новые данные о наиболее значимых субструктурах, ответственных за развитие 5-НТ2А/3-антагонистического и 5-НТ4-агонистического действия. Проведено изучение аспектов механизма действия и фармакологического эффекта выявленного высокоактивного 5-НТ2А-антагониста авазола на моделях, отражающих противомигренозные, анальгетические и анксиолитические свойства.

В работе установлены механизмы действия специфических антиэметических, противодиарейных, анальгетических, анксиолитических эффектов нового соединения с 5-НТ3-антагонистическими свойствами - эметазола.

Диссертационная работа Яковлева Д.С. «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов» является законченным научным трудом, содержащим научную новизну и имеющим большую практическую значимость. Работа вносит существенный научно-практический вклад в решение задачи поиска новых веществ - лигандов серотониновых рецепторов.

Разработанная автором методология поиска веществ с 5-НТ2А- и 5-НТ3-антагонистическими свойствами позволит оптимизировать направленный поиск соединений с указанными видами активности и расширит эталонную базу данных для методов виртуального компьютерного QSAR/SAR-зависимого прогноза биологической активности данных веществ.

Выявленные обобщенные признаки высокого уровня 5-НТ2А/3-антагонистической и 5-НТ4-агонистической активности могут быть использованы для улучшения виртуального конструирования и направленного синтеза соединений с данными видами активности.

Изученные автором новые высокоэффективные соединения - 5-НТ3-антагонист эметазол и 5-НТ2А-антагонист авазол — представляют перспективную основу для проведения дальнейшего доклинического исследования с целью разработки биологически активных веществ с антиэметическими и противодиарейными, а также противомигренозными, анальгетическими и анксиолитическими свойствами соответственно.

Работа полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Яковлев Д.С. заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук.

Заведующая кафедрой фармакологии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор
медицинских наук, профессор

Маль Галина Сергеевна

Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
Тел.: (4712) 58-77-66, e-mail: mgalina@kursknet.ru

Подпись д.м.н., профессора Маль Г.С.
«ЗАВЕРЯЮ»

Начальник управления персоналом и кадровой работы ГБОУ
ВПО "Курский государственный
медицинский университет" Минздрава России

Сорокина Наталья Николаевна

«19» апреля 2016 г