

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»

Д.м.н., проф., член-корр. РАН



Дурнев А.Д.

«24».....2018 г

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова») о научно-практической ценности диссертации Калининой Ольги Сергеевны «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

#### Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на значительные достижения фармакологии в последние десятилетия, поиск эффективных и селективных антагонистов P2-рецепторов на сегодняшний день является актуальной проблемой. Активно продолжается изучение биологической активности и физиологической роли внеклеточных нуклеотидов и нуклеозидов, проводится синтез и изучение свойств новых веществ, потенциально активных в отношении P2-рецепторов. Несмотря на

то, что к настоящему времени множество различных структур соединений были описаны как антагонисты P2-рецепторов, следует признать, что большинство из них не лишены недостатков. Исходя из данных литературы известно, что многие из описанных веществ являются по структуре азотсодержащими гетероциклическими соединениями, и продолжение поиска новых активных веществ среди данной группы представляет существенный научный интерес.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Ольги Сергеевны Калининой «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», посвященная изучению свойств новых соединений, представляет собой актуальное исследование, имеющее высокую научную и практическую значимость.

#### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации Калининой О.С. проведено скрининговое исследование с оценкой антагонистической активности в отношении P2-рецепторов 15 веществ, относящихся к двум классам новых химических соединений – азофенилсульфонатов и азофенилдисульфоноватов натрия. Выявлено соединение-лидер натриевая соль п-(1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)-фенилсульфо-кислоты.

Автором установлено, что данное соединение проявляет антагонизм в отношении P2X-рецепторов, сопоставимый с таковым у эталонного вещества – PPADS. Преимуществом натриевой соли п-(1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)-фенилсульфо-кислоты является отсутствие антагонизма по отношению к P2Y1-рецепторам двенадцатиперстной кишки крысы и отсутствие влияния на активность эктонуклеотидаз. На основании анализа «структура-действие» установлено, что наличие диметилкетала в молекуле азофенилсульфонового производного приводит к антагонизму в отношении P2-рецепторов.

Впервые также установлено, что указанное соединение в экспериментах *in vivo* проявляет антитромботическое действие на модели тромбоза сонной артерии и анальгетический эффект в тесте отдергивания хвоста. Также в экспериментах *in vitro* выявлено антагонистическое действие соединения АЗ в отношении тромбоцитарных P2Y<sub>12</sub>-рецепторов.

#### **Научно-практическая значимость исследования**

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о выявлении структур, перспективных для последующего синтеза новых потенциально эффективных антагонистов P2-рецепторов. Натриевая соль (1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)фенилсульфокислоты рекомендована для дальнейшего и более углубленного исследования в качестве антагониста P2-рецепторов и может использоваться в качестве антагониста P2X-рецепторов в экспериментальной фармакологии. Результаты работы внедрены в учебный процесс студентов фармацевтического факультета Казанского государственного медицинского университета и студентов фармацевтического отделения Медико-фармацевтического колледжа.

#### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы**

Степень достоверности полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертации Калининой О.С. подтверждаются необходимым объемом исследований, с применением современных методов анализа и высокотехнологичного оборудования, адекватных методов статистической обработки данных.

#### **Общая оценка содержания и оформления работы**

Диссертационная работа Калининой О.С. изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами и 20 рисунками.



Работа построена по классическому принципу и оформлена в соответствии с установленными требованиями. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, посвященной результатам собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего в себя 253 источника (32 отечественных, 221 зарубежный), списка иллюстраций.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, степень разработанности темы. Четко сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна и методология исследования, научно-практическая значимость работы, степень достоверности данных, апробация результатов и личный вклад автора.

В обзоре литературы (глава 1), автором представлены данные, отражающие современное состояние изучаемой проблемы, приводится подробный анализ современных литературных источников, описывающих характеристику P2-рецепторов, их агонистов и антагонистов, и клинические перспективы.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные автором при проведении диссертационного исследования. Описание методов структурировано, что позволяет легко ориентироваться в данном разделе.

Третья глава представляет собой описание данных проведенного фармакологического скрининга, где посредством оценки влияния исследуемых соединений на P2X-рецептор-опосредованные сокращения изолированных мышечных препаратов тканей крысы, вызванные стимуляцией электрическим полем, изучения влияния исследуемых соединений на активность экто-нуклеотидаз выявлено соединение-лидер - натриевая соль п-(1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)-фенилсульфо-кислоты. Изучено влияние указанного соединения на P2X-рецептор-опосредованные сокращения мышечных тканей крысы и на P2Y-рецептор-опосредованные

расслабления двенадцатиперстной кишки крысы. Далее приводятся результаты оценки соединения-лидера *in vivo*: влияние на поведение и психоэмоциональное состояние животных, изучение антитромботической активности соединения, антагонистической активности соединения в отношении P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>1</sub>-рецепторов тромбоцитов кролика и антиноцицептивной активности.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов, где отражена взаимосвязь структуры и активности исследованного соединения – установлено, что азофенилсульфонаты натрия на основе семичленного диметилкетала пиридоксина имеют высокую вероятность проявления селективного антагонизма в отношении P2-рецепторов.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 патента на изобретение.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Калининой Ольги Сергеевны «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи – выявления в рядах новых химических соединений структур, перспективных для последующего синтеза и фармакологического изучения новых потенциально эффективных антагонистов P2-рецепторов, что имеет существенное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии (п.9). По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа О.С. Калининой полностью соответствует

требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор – Ольга Сергеевна Калинина заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», протокол № 7 от 20 сентября 2018 г.

Заведующая лабораторией психофармакологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
заслуженный деятель науки,  
Лауреат Государственной Премии СССР,  
Лауреат Премии Правительства РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Татьяна Александровна Воронина

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».  
Должность: заведующая лабораторией психофармакологии

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail: [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.  
Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»  
кандидат биологических наук



Валентина Александровна Крайнева

21 сентября 2018 г.



**Сведения о ведущей организации  
по диссертации Калининой Ольги Сергеевны «Исследование новых  
производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-  
рецепторов», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических  
наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая  
фармакология**

<p>Полное и сокращенное наименование ведущей организации</p>	<p>Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Сокращенное наименование: ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, звание руководителя ведущей организации</p>	<p>Директор института Дурнев Андрей Дмитриевич доктор медицинских наук, профессор чл.-корр. РАН,</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Доктор мед. наук, профессор Воронина Татьяна Александровна</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)</p>	<p>Доказательство валидности эхокардиографии в модельных экспериментах на мелких животных/ Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярук В.Н., Сорокина А.В., Вититнова М.Б., Мирошкина И.А.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. –Т. 161, No 3. –С. 416-420. Изучение связи между структурой и антиаритмической активностью в ряду N-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтил]-N-(ω-аминоалкил) - амидов нитробензойных кислот /Крыжановский С.А., Лихошерстов А.М., Столярук В.Н., Мокров Г.В., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Гудашева Т.А., Сорокина А.В., Дурнев А.Д. // Молекулярная медицина. –2013.– No 5. –С. 54-60. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора предотвращает нарушение нейрогенеза у стрессированных мышей/ Т.А. Гудашева, П.Ю. Поварнина, С.Б. Середенин//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162. – No 10. – С. 448-451. Изучение анксиолитических свойств нового производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72./ Кудряшов Н.В., Калинина Т.С., Шимширт А.А., Королев А.О., Волкова А.В., Жмуренко Л.А., Воронина Т.А.// Экспериментальная и клиническая фармакология. –2015. –Т. 78, No 11. –С. 3-7.</p>

	Влияние непредсказуемого хронического умеренного стресса на эффекты антидепрессантов в тесте вынужденного плавания/ Кудряшов Н.В., Калинина Т.С., Воронина Т.А.//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, No 2. – С. 163-170.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125315
Объект	ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
Город	Москва
Улица	Балтийская
Дом	№8
Телефон	+7(499)151-18-81
e-mail	zakusovpharm@mail.ru
Web-сайт	http://www.academpharm.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
Кандидат биологических наук



Крайнева В.А.