

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Калининой Ольги Сергеевны «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», представленной 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

Пуриновые производные играют важную роль в разнообразных биохимических и физиологических процессах, происходящих в живом организме. Установлено, что пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды являются внеклеточными регуляторами и модуляторами деятельности клетки, влияя на специфические P2-рецепторы, широко представленные в различных органах и тканях. Азотсодержащие гетероциклы, составляющие значительную часть исследованных к данному моменту соединений, являются чрезвычайно ценными для изучения пуринергической сигнализации. В данной области фармакологии имеются важнейшие достижения, однако, дальнейший поиск эффективных и селективных антагонистов P2-рецепторов является необходимой и актуальной задачей современной науки, так как эти рецепторы рассматриваются как перспективные мишени действия потенциальных лекарственных средств. В связи с этим, актуальность работы О.С. Калининой «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», посвященная поиску и исследованию свойств новых соединений подобного действия, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Автором впервые проведена оценка антагонистической активности новых производных пиридоксина – азофенилсульфоновых кислот по отношению к P2-рецепторам.

Оценено влияние исследуемого класса соединений на активность фермента экто-нуклеотидазы, выявлены преимущества наиболее активного соединения по сравнению с PPADS, оценена эффективность данного соединения *in vivo* и *in vitro*, в частности, в экспериментах *in vitro* выявлено антагонистическое действие соединения АЗ в отношении тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов и отсутствие влияния на поведение и психоэмоциональное состояние животных.

На основании анализа «структура-действие» в работе установлено, что наличие в молекуле фенилсульфонового производного двух метильных радикалов в положении 3 приводит к антагонизму в отношении P2-рецепторов.

Научно-практическая значимость результатов исследования

В диссертации выявлены и исследованы соединения, которые могут послужить основой для последующего синтеза новых потенциально эффективных антагонистов P2-рецепторов. Соединение (1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)фенилсульфо кислоты натриевая соль рекомендовано для дальнейшего и более углубленного исследования в качестве антагониста P2X-рецепторов и может быть использовано в качестве антагониста P2X-рецепторов в экспериментальной фармакологии и физиологии при оценке функционирования в тканях этих рецепторов. Препараты родственной структуры могут служить основой для создания новых эффективных и селективных антагонистов P2-рецепторов.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Объем выполненных исследований достаточен, в ходе исследований использовано современное оборудование и применены валидированные методы анализа и соответствующая статистическая обработка данных, что подтверждает достоверность результатов, выводов и рекомендаций,

полученных О.С. Калининой в результате выполнения диссертационной работы.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 253 источника (32 отечественных и 221 зарубежный), и списка иллюстраций. Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, содержит 63 таблицы и 20 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования и степень разработанности, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическое и практическое значение, методологию и реализацию результатов исследования. Приводятся сведения об апробации результатов диссертационного исследования, степени достоверности, публикациях и личном вкладе автора.

В первой главе представлен обзор литературы, где автором приводится подробный анализ актуальных литературных данных, касающихся характеристики P2-рецепторов, их агонистов и антагонистов, вещества сравнения – PPADS, перспектив и клинического значения исследования данных рецепторов.

Во второй главе описаны материалы и методы, использованные автором при выполнении экспериментальной части диссертационного исследования. Описание методов представлено структурированно, что позволяет легко ориентироваться в данном разделе.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, включающие прогноз фармакологической активности исследуемых соединений, влияние исследуемых соединений на P2X-рецептор-опосредованные сокращения изолированных мышечных препаратов тканей крысы, вызванные стимуляцией электрическим полем, изучение влияния исследуемых соединений на активность экто-нуклеотидаз, приведен анализ

зависимости структура-активность для исследуемых соединений. Для последующих исследований выбраны соединения-лидеры. Изучено влияние соединений АЗ и А9 на P2X-рецептор-опосредованные сокращения мышечных тканей крысы, вызванные α,β -метилтен-АТФ, на P2Y-рецептор-опосредованные расслабления двенадцатиперстной кишки крысы. Изучена активность соединения АЗ, ставшего лидером среди соединений исследуемого ряда. Далее приводятся результаты исследования указанного соединения *in vivo*: влияние на отрицательное хронотропное действие АТФ, на поведение и психоэмоциональное состояние животных, изучение антитромботической активности соединения, антагонистической активности соединения в отношении P2Y₁₂ и P2Y₁-рецепторов тромбоцитов кролика, антиноцицептивной активности соединения. Данные представлены в соответствии с поставленными автором задачами. К сожалению, автор иногда излишне скупко комментирует получаемые данные.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов, где отражена взаимосвязь и возможные объяснения экспериментальных результатов в сопоставлении с данными, полученными ранее другими авторами.

В заключении автором 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, логично вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 патента на изобретение.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Не представляется ли рекомендация использования (1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо) фенилсульфонокислоты натриевой соли в качестве фармакологического анализатора - антагониста P2X-рецепторов преждевременной, учитывая, что молекулярный докинг с рецепторами не проводился?

2. Насколько можно говорить об антагонистической активности изучаемых соединений по отношению к P2X-рецепторам, учитывая, что она полностью была подтверждена не на всех моделях? Каковы могут быть причины этого?

Заданные вопросы не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Калининой Ольги Сергеевны на тему: «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся результаты исследований, подтверждающие активность нового производного пиридоксина в отношении P2-рецепторов, что предусматривает возможность его дальнейшего исследования в качестве возможного лекарственного средства.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным 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 по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, а

Ольга Сергеевна Калинина заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор

С.В.Оковитый

16 сентября 2018 года



Подпись руки

Оковитый С.В.

удостоверяю

16.09.2018

Начальник отдела документации

И.Е.

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А.
тел. 8(812)499-39-00 доп.4090
Адрес электронной почты: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

**Сведения об официальном оппоненте
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**

Ф.И.О. оппонента	Оковитый Сергей Владимирович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	197376, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литера А.
Телефон	+7 (812) 499 39 00
Адрес электронной почты	Sergey.Okovity@pharminnotech.com
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	Экспериментальная оценка влияния L-орнитина L-аспартата на физическую работоспособность Оковитый С.В., Радько С.В., Краснова М.В. Лечебная физкультура и спортивная медицина.- 2017.- №4(142).- С.25-33 Влияние адренергических и холинергических средств на восстановление двигательных функций при поражении ЦНС Сысоев Ю.И., Мусиенко П.Е., Оковитый С.В. Экспериментальная и клиническая фармакология.-2017.- Т.80, №7.- С.37-44. Нейротропная активность нового производного аминокэтанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Экспериментальная и клиническая

	<p>фармакология.-2017.- Т.80, №5.- С.3-6. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью Куликов А.Н., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Оковитый С.В. и др. (всего 14 чел.) Нефрология.- 2017.- Т.21, №2.- С.83-92. Изучение влияния производного аминокетанола на когнитивные функции лабораторных животных</p> <p>Титович И.А., Радько С.В., Лисицкий Д.С., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Бельская А.В., Михайлова М.В., Сысоев Ю.И. Биомедицина.- 2017.- №3.- С.102-110.</p>
--	---

д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России



С.В. Оковитый

Подпись руки Оковитый С.В.
удостоверяю 17.09.2018
Начальник отдела документации Павлов И.В.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России