

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Калининой Ольги Сергеевны
на тему: «Исследование новых производных пиридоксина в качестве по-
тенциальных антагонистов P2-рецепторов»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Установлено, что АТФ и некоторые другие нуклеотиды действуют не только внутриклеточно, но и могут высвобождаться во внеклеточное пространство путем экзоцитоза, где выполняют роль нейротрансмиттеров и нейромодуляторов посредством специфических рецепторов, получивших название P2-рецепторы.

P2-рецепторы имеют большое количество подтипов и представлены во многих органах и тканях человека. В физиологических условиях они не играют ведущей роли, а лишь дополняют или модулируют действие основных нейромедиаторов, однако при патологических процессах их роль резко возрастает и часто выходит на ведущие позиции. Несмотря на то, что большое количество соединений были описаны как антагонисты P2-рецепторов, они имеют ограниченное применение в силу низкой эффективности, либо неселективности антагонизма.

Учитывая вышесказанное, является перспективным изучение действия агонистов и антагонистов P2-рецепторов, а также средств, влияющих на метаболизм эндогенных нуклеотидов и нуклеозидов.

Согласно научным данным одним из наиболее широко используемых в экспериментальной практике антагонистов P2-рецепторов является приридоксальфосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфоновая кислота (PPADS), но селективность её действия проявляется только в определенном интервале концентраций.

Таким образом, актуальность избранной Калининой О.С. темы по проведению комплексного исследования антагонистической активности новых аналогов PPADS – производных пиридоксина для выявления эффективных и селективных антагонистов P2-рецепторов не вызывает сомнений.

В результате проведенных исследований диссертантом впервые была осуществлена оценка антагонистической активности новых производных пиридоксина – азофенилдисульфоновых кислот по отношению к P2-рецепторам. Установлено, что натриевая соль п-(1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-гидрокси[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридинил-азо)-фенилсульфониевой кислоты (соединение А3) проявляет сопоставимый с PPADS антагонизм в отношении P2X-рецепторов в мочевом пузыре и семявыносящем протоке крысы, и, в отличие от PPADS, не проявляет антагонизма по отношению к P2Y₁-рецепторам двенадцатиперстной кишки крысы и не влияет на активность экто-нуклеотидаз. На основании анализа «структура-действие» установлено, что наличие диметилкетала в молекуле азофенилсульфонового производного приводит к антагонизму в отношении P2-рецепторов.

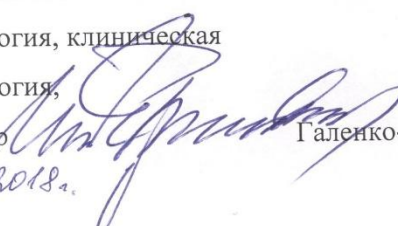
Впервые установлено, что соединение А3 в экспериментах *in vivo* не влияет на проявление отрицательного хронотропного эффекта АТФ и на поведение и психоэмоциональное состояние животных, при этом оказывает антитромбическое действие на модели тромбоза сонной артерии и анальгетический эффект в тесте отдергивания хвоста. В экспериментах *in vitro* выявлено антагонистическое действие соединения А3 в отношении тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов.

Полученные данные имеют значимую теоретическую ценность, т.к. могут быть положены в основу последующего синтеза потенциально эффективных антагонистов P2-рецепторов, а соединение А3 рекомендовано для дальнейшего более углубленного изучения как антагониста P2X-рецепторов и применения его в качестве анализатора в экспериментальной фармакологии. Препараты родственной структуры могут служить основой для создания новых эффективных и селективных антагонистов P2-рецепторов.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнения и подтверждается достаточным объемом выполненных исследований, с использованием современного оборудования и методов, соответствующих поставленным задачам. Анализ результатов проведен с использованием адекватных методов статистической обработки. Результаты исследования полностью представлены в опубликованных 9 работах, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

На основании представленного автореферата, можно заключить, что работа Калининой Ольги Сергеевны «Исследование новых производных пиридоксина в качестве потенциальных антагонистов P2-рецепторов» отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 21.04.2016 г. № 335)», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06 –
фармакология, клиническая
фармакология.

профессор  Галенко-Ярошевский Павел Александрович
03.10.2018г.

350063 г.Краснодар, ул. Седина, 4
Тел.: +7(861)262-34-99

Адрес электронной почты: Galenko.Yarochevsky@gmail.com

