

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по
научно-исследовательской
работе ФГБОУ ВО
КубГМУ Минздрава России
профессор

А. Н. Редько

« » 20 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Горбуновой Юлии Васильевны «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина», представленную 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 диссертационной темы

В клинической практике психотропные средства находят широкое применение при лечении как психических, так и соматических патологий, в частности сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний. Тревожно-депрессивные расстройства могут быть следствием сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие психоэмоциональных патологий повышает сердечно-сосудистые риски. В частности, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что психотропные и нейропротективные препараты, применяющиеся при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, способны снижать риск возникновения и тяжесть течения ишемического инсульта. Это повышает интерес специалистов к средствам с психотропной и

нейропротективной активностью при разработке новых подходов в лечении инсультов и хронического нарушения мозгового кровообращения.

Производные хиназолина, обладающие широким спектром фармакологической активности, в том числе психотропным, вазодилатирующим, противовоспалительным, антигипоксическим и другими свойствами, которые могут быть полезными при лечении цереброваскулярных патологий и сопутствующих им психоэмоциональных расстройств, что свидетельствует об актуальности темы диссертационной работы Горбуновой Ю.В. и ее практической обоснованности.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании автором впервые проведен скрининг среди 17 новых производных хиназолина на наличие психотропной активности. Выявлены у ряда веществ ноотропные, противогипоксические, анксиолитические и антидепрессантные свойства, среди которых наиболее перспективным для углубленного изучения является соединение 3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил] хиназолин-4(3H)-он под лабораторным шифром VMA-10-18. Данное вещество проявило высокую антигипоксическую, эндотелиопротективную, анксиолитическую, антидепрессантную активность. Соединение VMA-10-18 на моделях острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, обладая высоким терапевтическим потенциалом, значительно уменьшало выраженность неврологических когнитивных нарушений и размер инфаркта (при фокальной ишемии мозга), улучшало функциональное состояние эндотелия мозговых сосудов. Автором изучены некоторые аспекты возможного психотропного и нейропротективного механизма действия соединения VMA-10-18.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации

Автором исследовано анксиолитическое, антидепрессивное, ноотропное и нейропротективное действие при острых и хронических нарушениях мозгового

кровообращения с использованием современных методов оценки психоэмоционального поведения, сенсомоторных и когнитивных функций в соответствии с рекомендациями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией А.Н. Миронова, также использованы адекватные методы статистической обработки полученных данных.

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Практическая значимость исследования

Результаты скринингового исследования психотропной активности 3-х групп хиназолина (простых эфиров, амидных и сложнзамещенных амидных производных хиназолина) позволили выявить наиболее эффективное соединение VMA-10-18, оказывающее анксиолитическое, антидепрессантное, ноотропное и нейропротективное действие.

При профилактическом и лечебном применении соединение VMA-10-18 повышало выживаемость животных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, а также уменьшало у них выраженность неврологических нарушений. Нейропротективный эффект соединения VMA-10-18 был сопоставим с препаратами кавинтоном и цитиколином. Эффективная доза соединения VMA-10-18 составила 5 мг/кг, а его токсичность при внутрижелудочном введении была определена более 5 г/кг, что свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале и перспективности разработки на основе этого вещества лекарственного препарата для профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и сопутствующих им нейро- и психических патологий. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, позволили получить финансовую поддержку по программе «Фарма 2020» и на основе государственного контракта с Министерством науки и образования выполнить полный объем доклинических исследований и подготовить досье для получения разрешения на клиническое изучение.

Данные диссертационного исследования о фармакологической активности производных хиназолина включены в лекции и практические занятия для студентов и слушателей кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакологии и биофармации ФУВ и лаборатории сердечно-сосудистых средств научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

В диссертационной работе Горбуновой Ю.В. использованы современные информативные методические подходы исследования психотропных и нейропротективных свойств производных хиназолина. Данные, получены с использованием современного оборудования и методов, рекомендованных «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационной работы, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробацию результатов, и личный вклад автора.

В разделе **«Обзор литературы»** автором представлен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающий фармакологическую активность различных производных хиназолина. Приведены сведения о патентах, содержащих схожие вещества и данные об их биологической активности. Отмечается, что в литературных источниках содержится недостаточно данных, доказывающих эффективность производных хиназолина для профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а также психоневрологических состояний, их сопровождающих. Это указывает на перспективность поиска в ряду производных хиназолина веществ с психотропным и нейропротективным действием для лечения и коррекции психоневрологических патологий, сопряженных с острыми и хроническими нарушениями мозгового

кровообращения.

Материалам и методам исследования посвящена вторая глава, которая содержит описание дизайна исследования, экспериментальных групп животных, применяемых методов. Логично выстроен алгоритм проведения исследования, он согласуется с правилами и требованиями доклинических исследований лекарственных средств. В работе использованы общепринятые экспериментальные модели и методы оценки психотропных и нейропротективных свойств исследуемого соединения на оборудовании, отвечающим заявленным задачам исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена адекватными методами статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований (скрининг) производных простых эфиров, амидных производных и сложнозамещенных амидных производных хиназолин-4(3*H*)-она, что позволило выявить соединения с анксиолитической (VMA-10-05, VMA-10-18, VMA-10-20, VMA-10-21), антидепрессантной (VMA-10-04, VMA-10-03, VMA-10-18, VMA-10-11, VMA-10-21), ноотропной (VMA-10-03, VMA-10-05, VMA-10-18, VMA-10-16), противосудорожной (VMA-10-05, VMA-10-03, VMA-10-18, VMA-10-13, VMA-10-21) и противогипоксической (VMA-10-11, VMA-10-18, VMA-10-13, VMA-10-14, VMA-10-16, VMA-10-21, VMA-10-20) активностью.

В четвертой главе изложены данные дополнительного углубленного изучения психотропного и нейропротективного эффектов наиболее активных соединений. Результаты, полученные на этом этапе исследований, позволили выявить вещество с лабораторным шифром VMA-10-18, которое обладает психотропным и нейропротективным действием. При определении острой токсичности на мышах и крысах установлена его низкая токсичность.

В Главе 5 представлены результаты изучения нейропротективной активности соединения VMA-10-18 при нарушениях мозгового кровообращения. При моделировании фокальной ишемии головного мозга выявлено снижение неврологического дефицита и улучшение сенсомоторной функции животных,

получавших исследуемое соединение. При изучении нейропротективной активности у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения наблюдалось также улучшение показателей психоэмоционального статуса, когнитивной и сенсомоторной функции, увеличение мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии, улучшение вазодилатирующей функции мозга и утилизации глюкозы мозговой тканью по сравнению с группой контроль-ишемия.

В Главе 6 изложены некоторые аспекты механизмов действия соединения VMA-10-18, которые позволили установить участие ГАМК-ергической, М-холинергической и дофаминергической систем, что предполагает полимодальный механизм психотропного и нейропротективного действия данного вещества.

В главе 7 «Заключение» представлен обобщающий анализ полученных результатов и их сопоставление с литературными данными. Дана оценка терапевтического потенциала соединения VMA-10-18 в качестве средства, предназначенного для профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и коррекции психоэмоциональных, сенсомоторных и когнитивных патологий с ними связанными. Вещество малотоксично и имеет большую широту терапевтического действия, а по активности не уступает референтным препаратам кавинтону и цитиколину.

Выводы и научно-практические рекомендации логичны и целиком отражают сущность данной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 183 страницах машинописного текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 61 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3 - 6 главы), заключение (7 глава), научно-практических

рекомендаций, выводов и списка литературы, включающего 63 отечественных и 107 зарубежных источников.

Соответствие диссертации специальности

Содержание рецензируемой диссертационной работы Горбуновой Ю.В. на тему: «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хи-назолина» полностью соответствует паспорту научной специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Поддержание достаточной полноты изложения материала диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание диссертационной работы Горбуновой Ю.В. отражено в 24 публикациях, в том числе в 8 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Тематика и содержание опубликованных в открытой печати научных работ соответствует профилю диссертации и достаточно полно отражают ее содержание и позволяют считать, что основные научные положения, результаты и выводы диссертации Горбуновой Ю.В. в достаточной степени отражены в опубликованных научных работах.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует содержанию диссертационной работы.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Оценивая диссертационное исследование Горбуновой Ю.В. необходимо отметить его высокий информационный и методический уровень. Полученные диссертантом результаты тщательно обработаны современными статистическими методами, проиллюстрированы таблицами и рисунками хорошего информационного и технического качества. Диссертация написана грамотным литературным языком, легко читается и воспринимается. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какие наиболее значимые свойства, выявленные на предваритель-

ном этапе изучения психотропной активности производных хиназолина позволили выделить соединение VMA-10-18?

2. Какое место в ряду психотропных лекарственных средств может занять разрабатываемое соединение VMA-10-18 в случае внедрения его в клиническую практику?

Поставленные вопросы не умаляют научно-практического значения диссертационной работы Горбуновой Ю.В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Горбуновой Юлии Васильевны на тему: «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением психотропной и нейропротективной активности новых производных хиназолина и экспериментального обоснования целесообразности разработки на базе соединения VMA-10-18, лекарственного средства для лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и коррекции сопутствующих им неврологических патологий.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работа Горбуновой Ю.В. полностью соответствует и отвечает требованиям п. 24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры фармакологии и кафедры фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол № 7 от «14» января 2020 г.).

Заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России,

член-корреспондент РАН,

д.м.н., профессор

П.А. Галенко-Ярошевский

Заведующий кафедрой фармации

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России,

д. фарм. н., профессор

А.М. Сампиев

«__» _____ 20__ г.



350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Телефон: +7 (861) 262 34 99

Адрес электронной почты: galenko.yarochesky@gmail.com



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ _____ от " ____ " _____ 2020г.

на № _____ от " ____ " _____ 2020г.

В диссертационный совет Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

400131, г. Волгоград,
пл. Павших борцов, д. 1.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Горбуновой Юлии Васильевны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина» по специальности: 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.008.02, действующий на базе ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел. +7 (8442) 53-23-38, адрес электронной почты: babaeva_ar@volgmed.ru

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Алексеев Сергей Николаевич ректор, доктор медицинских наук, доцент
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя ведущей организации	Редько Андрей Николаевич проректор по научной работе, доктор медицинских наук, профессор

<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Галенко-Ярошевский Павел Александрович доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология) профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Экспериментальное изучение нейродегенеративных заболеваний Каде А.Х., Занин С.А., Кравченко С.В., Туровая А.Ю., Поляков П.П., Вчерашнюк С.П., Быстров Н.О., Зайцева Т.А. В сборнике: Естественнонаучное образование: стратегия, проблемы, достижения сборник научных материалов. 2019. С. 146-149. 2. Визуализация очага ишемии головного мозга у крысы тетразолиевым методом Трофименко А.И., Каде А.Х., Занин С.А., Левичкин В.Д., Туровая А.Ю., Вчерашнюк С.П. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 5. С. 99. 3. Взаимосвязь тревожности и моторных нарушений Кравченко С.В., Каде А.Х., Занин С.А., Поляков П.П. Теория и практика физической культуры. 2019. № 3. С. 22. 4. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1 h-indole hydrochloride (ss-68): antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part I) Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A., Suzdalev K.F., Sukoyan G.V., Abushkevich V.G. Research Results in Pharmacology. 2018. Т. 4. № 2. С. 133-150. 5. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1h-indole hydrochloride (ss-68): antiarrhythmic and cardioprotective activity and its molecular mechanisms of action (Part II) Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A., Suzdalev K.F., Sukoyan G.V., Abushkevich V.G., Soldatov V.O. Research Results in Pharmacology. 2018. Т. 4. № 3. С. 73-86. 6. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., Зеленская А.В., Хананашвили Я.А., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 3. С. 4-15. 7. Антиоксиданты в системе современной терапии сердечно-сосудистой патологии Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацура В.В. Медицина и

	<p>высокие технологии. 2014. № 1. С. 6-20.</p> <p>8. Влияние курсового введения соединения а-7 на размеры зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у кошек Уваров А.В., Туровая А.Ю., Каде А.Х., Уварова Е.А. Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 5-1. С. 151-152.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	350063
Объект	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город	Краснодар
Улица	им. Митрофана Седина
Дом	4
e-mail	corpus@ksma.ru
Телефон	+7(861) 268-36-84
Web-сайт	http://www.ksma.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.

Проректор
по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



А.Н. Редько