

## О Т З Ы В

**официального оппонента Вороной Татьяны Александровны 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 темы диссертационного исследования**

Цереброваскулярные заболевания, в том числе перенесенный инсульт, могут явиться причиной развития различных коморбидных психоэмоциональных заболеваний и когнитивных дисфункций, а с другой стороны, психические нарушения могут способствовать развитию цереброваскулярной патологии.

Лечение больных, сочетающих цереброваскулярные, психические и когнитивные расстройства, требует особой сложной комплексной терапии, включающей препараты из разных групп, что не всегда приводит к желаемому действию, а иногда и усиливает побочные эффекты.

В медицинской практике практически отсутствуют поливалентные препараты, которые оказывают влияние на весь комплекс нарушений у больных с цереброваскулярной патологией и коморбидными психическими и когнитивными расстройствами и поиск таких препаратов является чрезвычайно актуальной проблемой.

Перспективным классом соединений для разработки препаратов, обладающих психотропной и нейропротективной активностью, являются производные хиназолина, которые широко изучаются в России и за рубежом. Соединения из этой группы обладают различными эффектами: антиоксидантным, антигипоксическим, ноотропным, антигипертензивным вазодилатирующим, антидепрессивным, противовоспалительным, антипсихотическим, противосудорожным, антихолинэстеразным и поэтому являются привилегированным классом химических соединений для поиска среди них препаратов для лечения цереброваскулярных, психоневрологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Юлии Васильевны Горбуновой, направленное на поиск веществ с нейропсихотропными и нейропротективными свойствами среди новых оригинальных производных хиназолина является актуальным, теоретически обоснованным исследованием, имеющим важное значение для фармакологии, клинической фармакологии и медицины.

### **Научная и практическая значимость исследования**

В работе Горбуновой Ю.В. проведен скрининг 17 новых производных хиназолин-4(3H)-она (простых эфиров, амидных производных хиназолин-4(3H)-она и сложнозамещенных амидных производных) и в результате выявлено вещество с цереброваскулярным, психотропным и нейропротективным действием – производное хиназолина-3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил] хиназолин-4(3H)-он под лабораторным шифром VMA-10-18. Выполненное исследование обосновывает перспективность разработки на его основе лекарственного препарата для профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и коморбидных с ними нейропсихических патологий.

Научно-практическая значимость работы подтверждается поддержкой данного исследования Федеральной программой «Фарма 2020», что позволило провести

доклинические исследования (государственный контракт № 14.N08.12.0142 МНВО РФ от «02» июня 2017 г. «Доклинические исследования лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения на основе производного хиназолина».

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Полученные в исследовании Горбуновой Ю.В. результаты и выводы имеют высокую степень научной новизны, поскольку впервые получены принципиально новые данные о наличии у оригинальных производных хиназолина психотропных и нейропротекторных свойств.

Впервые среди оригинальных производных хиназолина выявлены соединения, обладающие анксиолитическими, антидепрессивными, антигипоксическими свойствами, и определено соединение – лидер - VMA-10-18, обладающее нейропротективным действием. Установлено, что соединение повышает выживаемость животных на модели двусторонней окклюзии общих сонных артерий и снижает выраженность неврологических нарушений. VMA-10-18 обладает эффективностью на моделях фокальной ишемии головного мозга и при хроническом нарушении мозгового кровообращения и не уступает по эффективности референтным препаратам (кавинтон, цитиколин, глиатилин). Установлено, что соединение VMA-10-18 относится к классу малотоксичных соединений,

Высокая нейропротективная активность и низкая токсичность VMA-10-18 позволяет полагать, что это вещество может найти практическое применение в лечебной практике при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Диссертационное исследование Горбуновой Ю.В. имеет несомненную значимость для фармакологии и медицинской практики, поскольку расширяет существующие представления о спектре и механизме действия производных хиназолина. Результаты диссертационного исследования обосновывают перспективность использования VMA-10-18 для лечения острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения

Диссертация Горбуновой Ю. В. Является классической работой по фармакологии, написана в традиционном стиле и оформлена в соответствии с требованиями. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы собственных исследований, заключение, научно-практических рекомендаций, выводы и список используемой литературы, который включает 170 источников, из них 63 отечественных и 107 зарубежных. Диссертация содержит 61 таблицу, 17 рисунков.

**Во введении** представлены: актуальность диссертационного исследования; степень разработанности темы; цель и задачи исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость; методология и методы; положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация результатов; личный вклад автора, т.е. все то, что по формальным признакам требуется излагать в этом разделе.

**В обзоре литературы** проанализированы современные публикации зарубежной и отечественной литературы, подробно рассмотрена биологическая активность природных и синтетических производных хиназолина. В обзоре приведены патенты схожих по химической структуре и биологической активности производных хиназолина, описана их фармакологическая активность.

**Во второй главе** представлен дизайн исследования, описаны материалы и методы, экспериментальные группы и схемы введения веществ, а также применяемые методические подходы. При проведении скрининговых исследований для выявления

наиболее активного вещества были использованы стандартные психофармакологические тесты. При моделировании экспериментального острого и хронического нарушения мозгового кровообращения используемые в работе методы являются общепризнанными и позволяют получить данные, подтверждающие эффективность исследуемого соединения VMA-10-18. Использование широкого спектра психотропных, гемодинамических, метаболических методов исследования, а также нейрохимический анализ психотропного действия позволили диссертанту решить заявленную цель и задачи исследования. Размер выборки животных в группах был достаточным для получения достоверных результатов, статистические методы обработки результатов были адекватными размеру выборок, дизайнам экспериментов и характеру полученных данных.

В **третьей и четвертой** главах представлены данные отражающие результаты скрининга среди 3 групп простых эфиров, амидных производных сложнозамещенных амидных производных хиназолин-4(3H)-она выявлены вещества с анксиолитическим, антидепрессивным, антигипоксическим действием. Среди исследуемых групп соединений было выявлено наиболее активное соединение 3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил]хиназолин-4(3H)-он под лабораторным шифром VMA-10-18 с высокой психотропной активностью и низкой токсической токсичностью, которое и было подвергнуто углубленному исследованию, в том числе и при финансовой поддержке в рамках государственного контракта № 14.N08.12.0142 от «02» июня 2017 г. «Доклинические исследования лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения на основе производного хиназолина» с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

**Пятая глава** посвящена оценки влияния исследуемого соединения в различных дозах на церебропротективное действие у животных с необратимой окклюзией общих сонных артерий. У животных, получавших VMA-10-18 в дозе 5 мг/кг, отмечалось сопоставимое с препаратом сравнения (цитиколин) снижение количества погибших животных и выраженности симптомов психоневрологического дефицита у выживших. При моделировании фокальной ишемии головного мозга у животных, получавших соединение VMA-10-18, наблюдалось уменьшение размера зоны инфаркта и выраженности психоневрологического дефицита. При хроническом нарушении мозгового кровообращения исследуемое вещество, также оказывало церебропротективное и нейропсихотропное действие, что проявлялось в улучшении сенсомоторной и когнитивной функции. Исследуемое соединение увеличивало мозговой кровоток, повышало утилизацию глюкозы мозгом, повышало эндотелий зависимую вазодилатацию, по сравнению с группой животных контроль-ишемия.

В **шестой главе** с использованием фармакологических анализаторов изучены некоторые аспекты механизма действия VMA-10-18. Установлено, участие в реализации его эффектов ГАМК-ергической, М-холинергической дофаминергической систем.

Диссертация завершается 7 выводами, которые полностью соответствуют цели и задачам, выполненной работы. Выводы и практические рекомендации логичны и отражают суть работы.

#### **Рекомендации по использованию полученных результатов**

Полученные в диссертации результаты о наличии у новых производных хиназолина веществ с нейропротекторным и психотропным действием определяет целесообразность дальнейшего изучения веществ этой группы с целью поиска среди них препаратов для лечения и профилактики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и коррекции связанных с ними психоневрологических патологий.

Полученные результаты о психотропных и церебропротективных свойствах хиназолина включены в раздел учебных программ ВолГМУ. Материалы работы оформлены в виде информационных писем, которые используются в учебном процессе и

научной работе кафедры фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ.

В автореферате отражены основные положения и выводы, полностью соответствующие тексту диссертации.

Основные результаты исследования опубликованы в 24 публикациях, 8 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Среди отдельных недостатков можно отметить некоторые стилистические и смысловые неточности, несоответствие некоторых ссылок на источники литературы, а также опечатки, которые не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационного исследования.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы.

1. В работе представлены результаты только Ваших собственных исследований, что является совершенно обоснованным.. Однако, Вы упоминаете, что в рамках Государственного контракта выполнен полный объем доклинических исследований. Какие еще эффекты и компоненты механизма действия установлены для соединения VMA-10-18? В частности, имеются ли данные по его механизму действия, дополняющие Ваши исследования с использованием фармакологических анализаторов, которые позволили сделать предварительное заключение о механизме действия?

2. На основании данных, приведенных в обзоре литературы, Вы отмечали, что многие производные хиназолина снижают артериальное давление. Как влияет VMA-10-18 на артериальное давление и как этот эффект отражается на мозговом кровообращении при использовании моделей острого и хронического нарушения мозгового кровообращения?

3. По какому принципу Вами выбирались референтные препараты: мексидол, кавинтон, цитиколин и глиатилин?

4. Какие Вы видите перспективы применения VMA-10-18 в комплексном лечении острого и хронического нарушения мозгового кровообращения?

5. Вами изучен большой ряд соединений – 17. Какие выявляются закономерности зависимости фармакологической активности соединений от их химического строения в этом ряду? И выявлены другие соединения, кроме VMA-10-18, которые имеют высокую активность и могут быть перспективны для их дальнейшего изучения и разработки?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основным наиболее значимым результатом диссертационной работы Ю.В. Горбуновой, является выделение соединения VMA-10-18, которое в продолжение выполненной диссертантом работы, прошло полный цикл доклинических исследований, завершающихся в 2019 году, и на основании комплекса этих исследований подготовлен полный пакет документов для представления в МЗ РФ с целью получения разрешения клинических испытаний.

Диссертация Горбуновой Юлии Васильевны «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи поиска среди производных хиназолина новых соединений с психотропной и нейропротективной активностью и выявление оригинального отечественного

соединения, которое перспективно для внедрения медицинскую практику для лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Горбунова Юлия Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

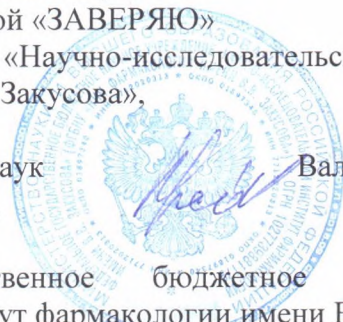
Официальный оппонент: доктор медицинских наук  
(шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),  
профессор, заслуженный деятель науки РФ,  
Лауреат Государственной Премии СССР Премии Правительства РФ,  
заведующая лабораторией психофармакологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»

Татьяна Александровна Воронина

«\_5\_»\_февраля\_2020 г.

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»  
ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»,

кандидат биологических наук Валентина Александровна Крайнева  
«\_5\_»\_февраля\_2020 г.



федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8

Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

**Сведения об официальном оппоненте  
по диссертации Горбуновой Юлии Васильевне «Психотропная и  
нейропротективная активность новых производных хиназолина», на  
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по  
специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология**

Ф.И.О. оппонента	Воронина Татьяна Александровна
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	федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Занимаемая должность	Заведующая лабораторией психофармакологии
Почтовый индекс, адрес	125315, Москва, ул. Балтийская, Д.8
Телефон	+7 (499) 151 18 81
Адрес электронной почты	tavoronina@comtv.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры при экспериментальном геморрагическом инсульте. нейропротективный эффект ингибиторов пролилэндопептидазы Золотов Н.Н., Литвинова С.А., Галаева И.П., Позднев В.Ф., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 5. С. 26.</p> <p>Нейропротективные свойства производного фурана - соединения гиж-276 на модели геморрагического инсульта Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., Кутепова И.С., Жмуренко Л.А. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 3. С. 31-33</p> <p>Эффект дипептидного миметика фактора роста нервов человека гк-2h на модели инсульта Гарибова Т.Л., Котельникова С.О., Гудашева Т.А., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 11. С. 3-6.</p> <p>Роль нейростероидной системы в реализации фармакологического контроля эмоциональных состояний Калинина Т.С., Шимширт А.А., Кудряшов Н.В., Королев А.О., Волкова А.В., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 5. С. 104-105.</p> <p>Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. производные дибензофурана Воронина Т.А., Литвинова С.А. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 1. С. 65-70.</p>