

О Т З Ы В

**официального оппонента 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 выполненной работы

По данным всемирной организации здравоохранения психические и неврологические заболевания становятся одной из главных проблем, стоящих перед современной медициной. На сегодня в мире насчитывается более миллиарда пациентов с данными патологиями. Основным подходом к коррекции психических и неврологических нарушений в большинстве случаев является фармакотерапия. Имеющиеся на фармацевтическом рынке психотропные лекарственные препараты не в полной мере удовлетворяют клиницистов по своей эффективности и выраженности побочных эффектов. Причиной и следствием психотических нарушений во многих случаях являются нарушение мозгового кровообращения и перенесенный инсульт. Диссертационное исследование Горбуновой Ю.В. «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина» посвящено поиску производных хиназолина, обладающих одновременно антидепрессантными, ноотропными, антигипоксическими и нейропротективными свойствами, т.е. выполнено по одной из наиболее актуальных проблем современной фармакологии – разработке новых эффективных психотропных и нейропротективных препаратов с поливалентным механизмом действия.

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

Новизна исследования Горбуновой Ю.В. обусловлена результатами впервые проведенного поиска в ряду 17 новых производных хиназолин-4(3H)-она веществ, проявляющих ноотропные, анксиолитические, антидепрессантные, антигипоксические свойства. В результате скрининга Горбуновой Ю.В. выявлено соединение 3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил] хиназолин-4(3H)-он под лабораторным шифром VMA-10-18, обладающее выраженным нейропротективным действием при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, антигипоксическим, эндотелиопротективным действием. Впервые изучен возможный механизм психотропного и нейропротективного действия. Также установлено, что соединение VMA-10-18 обладает низкой токсичностью.

В исследовании Горбуновой Ю.В. психотропная и нейропротективная активность соединения VMA-10-18 оценивались на животных при пероральном однократном и курсовом применении (14 дней). Показано, что действие соединения VMA-10-18 в дозе 5 мг/кг наиболее эффективно.

Научно-практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Горбуновой Ю.В. обладают высокой научно-практической значимостью, которая заключается в выборе среди производных хиназолин-4(3H)-она соединения 3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил]хиназолин-4(3H)-он с целью создания препарата для лечения нарушений мозгового кровообращения с полимодальным и политаргетным действием.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Горбуновой Ю.В. написана в традиционном стиле, 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, включающий 170 источников, из них 63 отечественных и 107 зарубежных. Диссертация хорошо оформлена и содержит 61 таблицу, 17 рисунков.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационного исследования, излагаются степень научной разработанности проблемы, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, использованные методология и методы, основные результаты исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, а также степень достоверности и апробация результатов.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой подробный анализ биологических эффектов природных и синтетических производных хиназолина, из которого становится очевидной высокая актуальность поиска новых психотропных и нейропротективных препаратов, с антиоксидантным, антигипоксическим, ноотропным и вазодилатирующим действием. В данной главе также представлены патенты схожие по структуре производные хиназолина с психотропными и нейропротективными эффектами.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, в ней приведены дизайн исследования, формулы и химические названия 17 новых производных хиназолин-4(3H)-она, разделенных на 3 группы (простые эфиры производных хиназолин-4(3H)-она, амидные производные хиназолин-4(3H)-она и сложнозамещенные амидные производные хиназолин-4(3H)-она), описание экспериментальных серий психотропного скрининга, изучения нейропротективного действия, острой токсичности и механизма действия. Подробно описаны использованные модели при изучении психотропной активности, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. Помимо биохимических и инструментальных использованы методики оценки поведения экспериментальных животных, что свидетельствует о комплексном подходе

к оценке эффектов исследуемых соединений. Используемое оборудование являлось высокотехнологичным и соответствовало целям и задачам исследования. Выборка животных была достаточной для получения достоверных результатов.

С **третьей по шестую главы** представлены **результаты** собственных исследований, включающие результаты скрининга среди группы 17 новых производных хиназолин-4(3H)-она, оценку их психотропных свойств, дополнительные исследования для выявления наиболее активного соединения и изучения его нейропротективных свойств при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения.

Полученные автором данные позволяют сделать вывод о перспективности использования производного хиназолина с лабораторным шифром VMA-10-18 в качестве средства для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, что связано с его эффектами: выраженным антигипоксическим, анксиолитическим, антидепрессивным и ноотропным действием, положительным влиянием на вазодилатирующую функцию, а также эффектами, снижающими психоневрологические нарушения.

В **Заключении** проведен обобщенный анализ полученных результатов и их сопоставление с современными литературными данными. Психотропное и нейропротективное действие соединения VMA-10-18 у животных с острой и хронической ишемией головного мозга автор объясняет способностью данного соединения к поливалентному действию.

Диссертация завершается 7-ю выводами, которые полностью соответствуют цели и задачам, поставленным автором. Практические рекомендации подтверждены полученными результатами, обоснованы и также соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации

опубликовано 24 печатных работы, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов:

1. Каковы конкретные преимущества соединения VMA-10-18 перед препаратами, уже применяющимися в клинической практике для лечения нарушений мозгового кровообращения?

2. Почему оценка нейропротекторных эффектов вещества VMA-10-18 и препаратов сравнения производилась в течение первых 2 суток после моделирования ишемии головного мозга?

3. Чем обоснован выбор 14 дневного курса введения VMA-10-18 животным с хроническим нарушением мозгового кровообращения?

Заданные вопросы носят уточняющий характер, призывают коллег к дискуссии по этой работе, не умаляя ее достоинств.

Заключение

Диссертация Горбуновой Юлии Васильевны «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по поиску психотропных и нейропротективных препаратов поливалентного действия для фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Горбунова Юлия Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации фармацевтического дела
факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор фармацевтических наук по специальностям
14.04.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия,
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
профессор

Каленикова Елена Игоревна

Подпись проф. Е.И. Калениковой подтверждаю:

Декан факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
академик РАН



В.А. Ткачук

119991 г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

Тел.: 8 (495) 932-8814

Адрес электронной почты: info@fbm.msu.ru

16 января 2020 г.

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Каленикова Елена Игоревна, доктор фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела Факультета фундаментальной медицины ФФМ ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Горбуновой Юлии Васильевны «Психотропная и нейропротективная активность новых производных хиназолина», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

"16" декабря 2019 г.



ПОДПИСЬ

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента Е.И. Калениковой «заверяю». *Специалист по кадрам ФФМ*



ФФМ ФГБОУ ВО МГУ
им. М. В. Ломоносова
тел: (495) 932 88 14
тел./факс: (499) 726 55 47
eikaleni@fbm.msu.ru
eikaleni@yandex.ru

**Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Горбуновой Юлии Васильевны «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	Каленикова Елена Игоревна
Учёная степень	доктор фармацевтических наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология; 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия
Ученое звание	доцент
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Занимаемая должность	заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела Факультета фундаментальной медицины
Почтовый индекс, адрес	119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, корп.1
Телефон	(495) 932 88 14 тел./факс: (499) 726 55 47
Адрес электронной почты	eikaleni@fbm.msu.ru eikaleni@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 11. С. 36-44. Нейропротективная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс Белоусова М.А., Токарева О.Г., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 2. С. 205-207. Фармакологическая активность производных 4,5-дигидропиразола (обзор) Кораблина Д.Д., Ворожцов Н.И., Свиридова Л.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 5. С. 3-18.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации
фармацевтического дела
ФФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова,
д. фарм. н., доцент



Handwritten signature

Е. И. Каленикова

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature