

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Цибизовой Александры Александровны на тему «Иммунотропная и противомикробная активность хиназолиновых производных», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в докторской совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время количество больных с изменением иммунологической реактивности в России и за рубежом с каждым годом неуклонно растет. Это связано с неблагоприятной экологической обстановкой, постоянными стрессорными воздействиями, а также современным образом жизни и приводит к увеличению развития аллергической, онкологической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной патологии. Следует отметить, что повышение заболеваемости инфекционной этиологии также обусловлено и возникновением антибиотикорезистентности, важную роль в формировании которой играет бесконтрольное использование противомикробных лекарственных препаратов.

За последние десятилетия арсенал иммуномодуляторов существенно расширился, однако большинство из них имеют ряд существенных недостатков (они не всегда оказываются достаточно эффективны, дают выраженные побочные эффекты и др.), ограничивающих их широкое клиническое применение.

В связи с этим актуальность докторского исследования Цибизовой А.А., посвященного поиску средств с иммунотропной и противомикробной активностью в ряду бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна**

Впервые среди 9 новых хиназолиновых производных в условиях супрессии иммунной системы выявлены 2 соединения с выраженным иммуностимулирующим действием, которое определяли по способности восстанавливать клеточный состав тимуса и селезенки. Показано, что новые вещества VMA-13-03 (содержащее сложноэфирный фрагмент) в дозе 31 мг/кг и VMA-13-04 (содержащее фрагмент ароматического кетона) в дозе 34 мг/кг у мышей на модели циклофосфамидной иммунодепрессии и в условиях гиперреактивности иммунной системы нормализуют показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, белой крови и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови.

Установлена противомикробная активность указанных новых хиназолиновых производных: VMA-13-03 в разведениях в диапазоне концентраций от 128 до 16 мкг/мл на штаммы *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, в разведениях 128 и 64 мкг/мл – на штаммы *Citrobacter freundii*, в то время как VMA-13-04 – только на *Staphylococcus aureus* в разведениях в диапазоне концентраций от 128 до 4 мкг/мл.

Обнаружено, что VMA-13-03 (31 и 62 мг/кг) и VMA-13-04 (34 и 68 мг/кг) в условиях экспериментальной генерализованной инфекции у мышей, вызванной *Staphylococcus aureus*, существенно повышают выживаемость животных и снижают бактериальную обсемененность внутренних органов и крови. При этом по выраженности действия они не уступают цефтриаксону.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные результаты о спектре фармакологической активности новых хиназолиновых производных обосновывают дальнейший целенаправленный поиск веществ с иммунотропной и противомикробной активностью среди представителей этого класса соединений.

Наиболее эффективные новые производные хиназолина VMA-13-03 и VMA-13-04 являются перспективными для последующего изучения с целью создания на их основе иммунотропных и противомикробных лекарственных средств.

#### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы**

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Достаточный объем хорошо спланированных исследований, использование валидированных экспериментальных моделей и тестов, а также детальный анализ полученных результатов позволяют утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

#### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа изложена на 162 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 4 главы с описанием результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический список (193 отечественных и 81 зарубежный источник). Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 30 рисунками и 8 схемами.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования и сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературы проанализированы данные о механизмах реализации иммунологических и иммунопатологических процессов, описаны

современные иммунотропные лекарственные средства с анализом их механизмов действия и дана фармакологическая характеристика производным пиримидинов, к которым относятся и хиназолины.

В главе «Материалы и методы» представлено детальное описание использованных в работе современных методов исследования иммунотропной и противомикробной активности. Подробным образом описаны методики оценки влияния новых хиназолиновых производных на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, белой крови и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови на фоне иммунодепрессии и иммунного стресса, а также их противомикробных свойств *in vitro* и *in vivo*.

Глава 3 содержит результаты скрининговых исследований иммунотропного действия новых хиназолиновых производных, которые позволили определить два наиболее эффективных вещества – VMA-13-03 в дозе 31 мг/кг и VMA-13-04 в дозе 34 мг/кг.

В главе 4 отражены сведения о выраженности иммунотропных свойств указанных соединений в условиях гиперреактивности иммунной системы. Установлено, что VMA-13-03 и VMA-13-04 оказывают корригирующее влияние на пролиферативные процессы в тимусе и селезенке, а также показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Пятая глава посвящена изучению влияния данных веществ на показатели белой крови и фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях иммуносупрессии и гиперреактивности иммунной системы.

В главе 6 приводятся результаты оценки противомикробного действия производных хиназолина, которые указывают на антибактериальную активность VMA-13-03 в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Citrobacter freundii*, а VMA-13-04 – в отношении *Staphylococcus aureus*. Также представлены данные об их влиянии на формирование противомикробного иммунитета, способствующего выживаемости животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции.

В главе «Обсуждение результатов исследования» подведены общие итоги работы, в краткой форме обобщены основные положения диссертации, проведен анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных данных, обоснованы, строго аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

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

Результаты исследований полностью опубликованы в 16 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из них 2 – в журналах, индексируемых в Scopus).

### **Критические замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в ней встречаются опечатки, неточности, неудачные стилистические обороты.

Также при ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Почему расчет терапевтических доз изучаемых соединений производился на основании их молекулярной массы?

2. Из двух наиболее эффективных новых хиназолиновых производных – VMA–13–03 и VMA–13–04 – какое именно вещество Вы бы выбрали для дальнейшего изучения с целью создания на его основе лекарственного средства?

Следует отметить, что сделанные замечания, безусловно, не умаляют общего положительного мнения о диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Цибизовой Александры Александровны «Иммунотропная и противомикробная активность хиназолиновых

производных» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – поиск и изучение новых соединений с иммунотропными и противомикробными свойствами, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертация полностью соответствуют всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №336 с поправками от 01.10.2018 г. №1169), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории экспериментальной  
и клинической фармакологии  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Государственный научный центр РФ –  
Институт медико-биологических проблем  
Российской академии наук  
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН),  
доктор медицинских наук

Яшневич Виктор Владимирович

«21» января 2020 г.

Москва 123007 Хорошевское шоссе, 76 А; тел.: (903) 700-87-18, e-mail:  
vic@imbp.ru

Подпись ф.и.и. В.В. Яшневича заверяю

Ученый секретарь  
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,  
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна

## СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по диссертации Цибизовой Александры Александровны  
 на тему «Иммунотропная и противомикробная активность хиназолиновых производных»  
 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук  
 по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,  
 представленной в диссертационный совет Д. 208.008.02  
 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования  
 «Волгоградский государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фамилия, имя, отчество	Место основной работы (название организации, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена докторская диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации (за последние 5 лет, опубликованные в рецензируемых журналах)
Яснецов Виктор Владимирович	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико- биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН), ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии	доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки)	1. Яснецов В.В., Иванов Ю.В., Яснецов Вик.В., Карсанова С.К., Чельная Н.А. Нейропротекторные свойства новых производных 3-гидроксиридида // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. Т. 53. № 1. С. 74-78. 2. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Скачилова С.Я. Панкреопротекторное действие нового производного 3-гидроксиридида // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 11. С. 7-13. 3. Максимов М.Л., Яснецов В.В., Мелихова Е.П. Оптимизация дифференцированной иммунокоррекции гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Врач-аспирант. 2017. Т. 81. № 2.1. С. 142-147. 4. Яснецов В.В., Губина О.И. Оптимизация иммуно-метаболической терапии хронического пиелонефрита, осложненного нефролитиазом // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. Научный журнал. 2017. № 1 (16). <a href="http://moit.vivt.ru/">http://moit.vivt.ru/</a> 5. Яснецов В.В., Карсанова С.К., Яснецов Вик.В. Исследование нейропротекторного и антиамнестического действия комбинаций мелатонина с производными 3-гидроксиридида // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 2. С. 30-34. 6. Яснецов В.В., Цублова Е.Г., Яснецов Вик.В., Скачилова С.Я., Карсанова С.К., Иванов Ю.В. Исследование некоторых

			фармакологических свойств нового производного 3-гидроксиридина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 2. С. 3-8.
--	--	--	---

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории экспериментальной  
и клинической фармакологии  
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,  
доктор медицинских наук

*Подпись д.м.н. В. В. Яснечова заверяю*

Ученый секретарь  
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,  
доктор биологических наук

Яснечов Виктор Владимирович

Левинских Маргарита Александровна