

УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

«Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

С.В. Шлык

« 11 » февраля 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Цибизовой Александры Александровны на
тему: «Иммуотропная и противомикробная активность хиназолиновых
производных», представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология.

Актуальность темы.

В последнее время в популяции отмечается интенсивный рост
первичных форм иммунодефицитов, а также вторичной иммунной
недостаточности, обусловленной различными стрессовыми состояниями,
длительной антибиотико- и химиотерапии при инфекционной патологии,
хронических заболеваниях и др., что обосновывает целесообразность поиска
новых оригинальных веществ с иммуотропным и противомикробным
действием.

Все это делает проблему фармакологической профилактики
патологических состояний и лечения возникших иммунологических
заболеваний, диктующих, в свою очередь, необходимость поиска новых
эффективных иммуотропных и противомикробных лекарственных веществ,
весьма актуальной.

Пиримидины, являющиеся структурной частью нуклеиновых кислот,
служат в качестве первоисточника для разработки на их основе лекарственных
субстанций с разносторонней фармакологической активностью. И к таким



соединениям относятся хиназолиновые производные, на основе которых синтезировано большое количество веществ, оказывающих противовоспалительное, противоопухолевое, противовирусное, противогрибковое, противомикробное, иммуномодулирующее и др. виды действия.

Поэтому поиск новых хиназолиновых производных с иммуностропным и противомикробным действием является актуальной и практически значимой задачей для теоретической и клинической медицины.

Научная новизна.

Диссертационная работа А.А. Цибизовой посвящена изучению иммуностропной и противомикробной активности новых производных хиназолина 3-[2-Бензилокси-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04), для которых эти виды активности не описаны.

В данном исследовании установлена зависимость иммуностропного эффекта от дозы вводимых веществ и срока индукции экспериментальной иммунодепрессии, что определяет возможность их применения в качестве иммунопрофилактических и иммунотерапевтических средств. Также проведена оценка иммуностропной активности в условиях состояния гиперреактивности иммунной системы. Установлена противомикробная активность изучаемых хиназолиновых соединений в условиях *in vitro* и *in vivo* в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter*. Установлена высокая противомикробная активность хиназолиновых производных в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, повышение выживаемости животных, снижение бактериальной обсемененности внутренних органов и крови.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты и выводы обладают несомненной научной новизной, так как впервые произведена оценка вышеуказанных свойств соединений из ряда хиназолиновых производных.

Научная и практическая значимость исследования.

Результаты, освещенные в данной диссертационной работе, свидетельствуют о наличии иммуностропной активности исследуемых хиназолиновых производных, которая наиболее выражена у соединений под шифрами VMA-13-03 и VMA-13-04, а также об их противомикробном действии в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella*

oxytoca, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii*, что позволяет считать перспективным дальнейшее исследование этих веществ в качестве основы для создания лекарственных средств с иммуномодулирующей и антибактериальной активностью.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейшего синтеза и изучения в ряду простых эфиров хиназолиновых производных, веществ с иммуностропным и противомикробным действием. Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный и научный процесс в Астраханском государственном медицинском университете, Курском государственном медицинском университете, Пятигорском медико-фармацевтическом институте - филиале Волгоградского государственного медицинского университета, Петрозаводском государственном университете, Пермской государственной фармацевтической академии, Волгоградском государственном медицинском университете, ЦНИИС ВолгГМУ.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в диссертационной работе А.А. Цибизовой не вызывает сомнений. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, полученных с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Общая оценка содержания и оформления диссертации.

Диссертационная работа А.А. Цибизовой оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводы, научно-практические рекомендации и список использованной литературы (274 источника, из них – 193 отечественных и 81 зарубежных авторов). Полученные результаты представлены в 17 таблицах, 30 рисунках. Во введении изложено обоснование актуальности темы диссертационного исследования; степень разработанности проблемы; цель и задачи исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость; методология; положения, выносимые на защиту; внедрение результатов

исследования; степень достоверности и апробация результатов; указан личный вклад автора.

В разделе «Обзор литературы» автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, отражающей механизмы иммунологических процессов как в норме, так и при различных патологических состояниях, дана подробная характеристика и классификация используемых в медицине иммунотропным средствам, а также представлен широкий спектр фармакологической активности и механизм действия производных хиназолина.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования, содержащие описание дизайна исследования, экспериментальных групп животных, применяемых методов оценки иммунотропной и противомикробной активности новых соединений. Логично выстроен алгоритм проведения исследования, все методики адекватны поставленным задачам. Использованные в работе экспериментальные модели иммунной и инфекционной патологии соответствуют рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств и являются общепринятыми.

В третьей главе представлены результаты скрининга новых производных хиназолина на наличие иммунотропной активности на фоне индуцированной циклофосамидной иммунодепрессии, свидетельствующие, что наиболее выраженные изменения в иммунных органах наблюдаются при введении субстанций 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04). В этой же главе представлены результаты изучения зависимости иммунокорригирующего эффекта от дозы и времени индукции циклофосамидной иммунодепрессии. Было установлено, что введение новых производных способствует устранению развивающихся нарушений в условиях иммунодепрессии, проявляя иммунотерапевтическое и иммунопрофилактическое воздействие преимущественно на гуморальное звено иммунитета.

В четвертой главе изложены результаты по изучению иммунотропных свойств 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) в условиях экспериментальной гиперреактивности иммунной системы, смоделированной с помощью введения липополисахарида. Полученные данные свидетельствуют о способности новых субстанций оказывать иммунокорригирующее действие на пролиферативные процессы в тимусе и селезенке и на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Пятая глава посвящена изучению влияния новых производных хиназолина на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови в условиях экспериментальных моделей иммуносупрессии и гиперреактивности иммунной системы. Полученные результаты доказали иммунокорригирующее влияние соединений VMA-13-03 и VMA-13-04 на показатели белой крови и стимулирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов.

В шестой главе представлены результаты изучения противомикробной активности хиназолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04, которые указывают на наличие антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* и *Citrobacter freundii*; *Staphylococcus aureus*. В этой же главе освещены результаты, свидетельствующие о способности исследуемых соединений оказывать выраженное антибактериальное действие в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции.

В завершающей главе приводится обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования, их сопоставление с современными литературными данными, рассматриваются перспективы дальнейшего поиска веществ иммуотропной и противомикробной направленности.

Диссертация завершается 7 выводами, которые соответствуют цели и поставленным задачам. Научные рекомендации четко сформулированы и актуализируют необходимость продолжения дальнейшего изучения иммуотропных и противомикробных свойств хиназолиновых производных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления» и в полной мере отражает результаты исследования. В автореферате последовательно изложены основное содержание работы, выводы, научно-практические рекомендации, а также список опубликованных по теме работ. Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в 16 опубликованных работах, в том числе в 6 рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

В целом, оценивая диссертационную работу диссертанта положительно, считаем возможным высказать замечание. На наш взгляд главу: «Обзор литературы» можно было бы не обременять описанием иммуотропных

препаратов и так этот раздел, по нашему мнению, оказался перегруженным. В тексте диссертации встречаются опечатки и неудачные выражения, но они не снижают в целом благоприятного впечатления о рецензируемой работе. При ознакомлении возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы руководствовались в выборе микроорганизмов при изучении противомикробной активности и выборе препарата сравнения?
2. Чем был продиктован выбор первоначально используемых доз и используемых Вами моделей иммунопатологий?
3. Какие Вы видите перспективы дальнейшей разработки соединений VMA – 13-03 и VMA – 13-04 в качестве иммуномодулирующего или антибактериального вещества?

Сделанные замечания и поставленные вопросы не умаляют достоинств большого и практически важного исследования.

Заключение о соответствии диссертации требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертационная работа Цибизовой Александры Александровны на тему «Иммуномодулирующая и противомикробная активность хиназолиновых производных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный 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, является завершённой, квалификационной научной работой, в которой решена задача поиска в ряду новых производных хиназолина веществ с иммуномодулирующим и противомикробным действием.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методическому уровню, объёму проведенных исследований работа полностью отвечает требованиям п.9, «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления 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 №1169), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор – Цибизова Александра Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Протокол № 3/20 от «11» февраля 2020 г.

Профессор кафедры фармакологии
и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент



Андрей Владимирович Сафроненко

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону,
переулок Нахичеванский, 29. Тел.: +7 (863) 250-42-00, E-mail:

okt@rostgmu.ru, <http://www.rostgmu.ru>

Подпись А.В. Сафроненко заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Цибизовой Александры Александровны на тему: «Иммунотропная и противомикробная активность хиназолиновых производных», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Полное название ведущей организации (сокращенное название)	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя организации, должность	Шлык Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ректор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Сафроненко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Адрес ведущей организации	
индекс	344022
объект	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
город	Ростов-на-Дону
улица	переулок Нахичеванский
дом	29
телефон	+7 (863) 250-42-00
e-mail	okt@rostgmu.ru
Web-сайт	http://www.rostgmu.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций)

1. Лабушкина А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г., Сылка О.И. Бактерицидная активность ионизированного серебра. Проблемы медицинской микологии 2015.Т. 17. №2. С. 97.

2. Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Беджанян С.К. Экспериментальное моделирование острого пиелонефрита. Урология. 2016. № 4. С. 110-113.
3. Кротова Ю.Н., Хлопонин Д.П., Хлопонин П.А., Макляков Ю.С., Саенко Н.Ю., Ганцгорн Е.В. Оценка ультраструктурного влияния мозксиприла на миокард при регенераторно-пластической сердечной недостаточности у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 8. С. 126-127.
4. Хлопонин Д.П., Ганцгорн Е.В., Хлопонин П.А., Саенко Н.Ю. Структурно-ультраструктурный анализ нейропротекторной активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 8. С. 260.
5. Харсеева Г.Г., Щербатая О.С., Лабушкина А.В. Антибиотикочувствительность *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* GRAVIS TOX+ в составе смешанных биоплёнок Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. № 4. С. 253-256.
6. Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Гасретова Т.Д., Тюкавкина С.Ю., Сылка О.И., Миронов А.Ю. Чувствительность к антибиотикам штаммов *CORYNEBACTERIUM NON DIPHTHERIAE*, выделенных в стационарах Ростова-на-Дону и Ростовской области. Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 8. С. 502-506.
7. Димитрова Н.И., Гасретова Т.Д., Алутина Э.Л., Харсеева Г.Г. Чувствительность и резистентность к антимикробным препаратам блре-продуцирующих и не продуцирующих инфекций мочевыводящих путей. Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 2. С. 104-110.
8. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Анализ выживаемости и частотно-пространственного распределения электроэнцефалографических показателей крыс при глобальной ишемии головного мозга. Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 2 (163). С. 43-49.
9. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Хлопонин П.А., Макляков Ю.С. Оценка церебропротекторной активности комбинаций ноотропов с мелаксеном посредством морфологического анализа на модели ишемии головного у крыс. Биомедицина. 2019. Т. 15. № 3. С. 41-48.

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.

Ректор



С.В. Шлык

С.В. Шлык

Исполнитель Сафронюк А.В.
Тел: 8(863)2014383

А.В. Сафронюк