

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации А.В. Борисова на тему: **«ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология

В патогенезе инфекционных, аутоиммунных, аллергических, нейродегенеративных, онкологических и других заболеваний ведущую роль играют нарушения функции иммунной системы организма. В соответствии с этим поиск новых эффективных и безопасных иммунокорригирующих средств является актуальной проблемой современной медицины. Показано, что пиримидины, в частности производные хиназолин⁴(3H)-она, входят в состав природных нуклеотидов, оказывающих полифункциональное влияние на процессы секреции иммуномедиаторов, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, их апоптоза и регенерации.

Поэтому актуальность исследования, посвященного изучению иммуномодулирующей активности и возможного механизма действия в ряду новых N-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами, на основании фармакологического скрининга исследуемых производных *in vitro* и *in vivo* на моделях экспериментальной патологии, не вызывает сомнений.

Впервые в опытах *in vitro* в ряду N-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами были выявлены соединения ВМА-21-10 и ВМА-13-15, обладающие наиболее выраженной иммуномодулирующей активностью. Была установлена зависимость структура-активность. ВМА-13-15, содержит линейный фрагмент гуанидина и метильную группу, а ВМА-21-10 два циклических

фрагмента гуанидина. Так, соединение ВМА-21-10 (1,3-бис-[(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион), обладает выраженной противовоспалительной активностью, а ВМА-13-15 (N-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин), обладает незначительной ингибирующей активностью в отношении iNOS, активирует синтез АФК перитонеальными нейтрофилами дозозависимым образом (в диапазоне концентраций 2–50 мкМ). В модельных условиях *in vitro* ВМА-13-15 стимулирует фагоцитоз, усиливает лизосомальную и киллинговую активность перитонеальных макрофагов. Эти соединения не оказывают цитотоксическое действие на перитонеальные макрофаги *in vitro* после экспозиции в течение 72 ч, что подтверждается результатами МТТ-теста и теста высвобождения ЛДГ. В условиях ЛПС-индуцированного системного воспаления соединения ВМА-13-15 и ВМА-21-10 оказывают иммуномодулирующий эффект при курсовом введении, что связано с их действием на различные системы неспецифической резистентности, клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Об этом свидетельствует снижение пролиферации иммунокомпетентных клеток (ЛИ и ЯСК селезенки), ингибирование активации фактора транскрипции NF-κB и снижение экспрессии iNOS, следствием чего является уменьшение активности кислородзависимых микробицидных систем нейтрофилов крови и их фагоцитарной активности. ВМА-13-15 и ВМА-21-10 приводили к снижению общего числа лейкоцитов в периферической крови и восстановлению процентного соотношения их субпопуляций, ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα) и снижению синтеза иммуноглобулинов, что выражалось в снижении ЦИК.

Автором получены новые данные об иммуномодулирующей активности производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии.

Сведения о механизмах иммуномодулирующего действия и коррекции иммунного ответа под влиянием исследуемых соединений в условиях экспериментальной патологии открывают новые возможности в изыскании иммунотропных лекарственных средств.

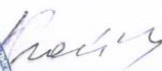
Таким образом, на основании приведенных в автореферате данных можно заключить, что тема диссертационного исследования является актуальной, работа отличается высокой степенью новизны и научно-практической значимостью. Работа А.В. Борисова отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология, а автор заслуживает присуждения искомой степени.

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова»



Рубен Симонович Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова», к.б.н.



Валентина Александровна Крайнева

«21» октября 2022 г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел. (495) 601-24-19, (499) 151-18-81

Адрес электронной почты:

zakusovpharm@mail.ru; cerebropharm@mail.ru