

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



2022 г.

рег. № 4/76/895

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью.** Поиск и изучение новых психотропных средств традиционно составляют одно из важнейших направлений современной фармакологии. Среди данных препаратов особую группу составляют антидепрессанты, которые лидируют как по абсолютному числу внедренных средств (около 2000), так и механизмам действия, на которые они влияют, и анксиолитики (противотревожные средства) бензодиазепинового ряда и небензодиазепиновой структуры. Несмотря на их широкую представленность в практической медицине, для повседневной терапии тревожно-депрессивных состояний используются сравнительно небольшой набор соединений, главным образом из-за наличия у остальных значимых нежелательных эффектов (седация, миорелаксация, гипногенный, атаксический и нарушающий концентрацию внимания эффекты). С целью уменьшения этих нежелательных эффектов и выявления новых нейропсихотропных свойств соединений в лаборатории академика РАН профессора А.А. Спасова проводится направленный поиск средств, у которых сохранена выраженная

анксиолитическая активность, но уменьшены нежелательные (побочные) эффекты, из числа С2,С3-производных хиноксалина. Именно к этой категории исследовательских работ следует отнести диссертационное исследование М.О. Скрипки. По своей сути работа М.О. Скрипки представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических, токсикологических и практических медицинских задач, касающихся принципов изыскания и изучения новых противотревожных и антидепрессантных средств. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование М.О. Скрипки не только актуальным, но и практически значимым.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, фармакологическая школа которого широко известна своими исследованиями в области нейропсихофармакологии.

Целью исследования диссертанта была оценка нейропсихотропного потенциала действия нового ряда С2,С3-производных хиноксалина. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 7). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, поведенческих, биохимических и токсикологических методов, адекватных задачам исследования. Среди них изучение анксиолитических, антидепрессантных, противосудорожных и анальгетических свойств новых соединений, фармакологический анализ их влияния на разные нейромедиаторные системы, оценка содержания основных моноаминов в головном мозге мышей под влиянием соединения-лидера, изучение токсикологических характеристик наиболее активных веществ. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы –

обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что производные C2,C3-хиноксалинового скаффолда являются перспективным классом соединений для поиска и изучения новых высокоэффективных анксиолитических средств. Автор считает, что важным фактором проявления противотревожной активности новых соединений является наличие во втором положении хиноксалинового скаффолда заместителя, не содержащего элементы с отчетливой электроотрицательностью, за исключением паранитрофенилзамещённого, а также 2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин в положении 1. Выявлено, что среди изученных веществ соединение ЗДМ-81, 2-(2-{[3-(4-трет-бутилфенил)хиноксалин-2-ил]метил}-4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин гидрохлорид, проявляет высокую анксиолитическую активность, сопоставимую с препаратом сравнения диазепамом. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на большом числе крыс и мышей с использованием 15 производных хиноксалина и нескольких референсных препаратов для проведения фармакологического анализа), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о наличии нейрорепродуктивных свойства у C2,C3-производных хиноксалина при внутрижелудочном пути введения исследуемых веществ. В ходе экспериментальной работы выявлено характерное для данных соединений анксиолитическое, антидепрессивное и анальгетическое действие. Основное

внимание диссертанта обращено на соединение-лидер ЗДМ-81, которое по уровню анксиолитической активности не уступало препарату сравнения диазепаму. Важной особенностью в фармакологическом спектре ЗДМ-81 является отсутствие влияния на мышечный тонус животных, что отличает данное вещество от бензодиазепинов. Также было установлено, что изучаемое соединение относится к классу 3 токсичности, что соответствует умеренной токсичности. Автор делает заключение, что изучаемое соединение ЗДМ-81 может обоснованно рассматриваться в качестве анксиолитика и быть рекомендовано к внедрению в практическую медицину.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной и клинической фармакологии и медико-биологической науки в целом.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.** Теоретическое значение диссертационной работы М.О. Скрипки следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, в работе выявлена взаимосвязь между анксиолитической активностью С<sub>2</sub>,С<sub>3</sub>-производных хиноксалина и их химическим строением. Были получены новые данные, которые могут быть положены в основу направленного поиска новых соединений с нейропсихотропными свойствами. Конкретным результатом исследований стали оригинальные данные о характере нейропсихотропных свойств соединения-лидера ЗДМ-81. Изучены не только нейропсихофармакологические свойства ЗДМ-81, но и определена его токсичность (полулетальная доза), а также получены данные о возможных нежелательных реакциях. Автор заключает, что в основе механизма действия соединения ЗДМ-81 лежит его влияние на серотонинергические механизмы головного мозга.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии, неврологии, психиатрии и общей медицинской практики.

**Структура и содержание работы.** Работа изложена на 176 страницах машинописи, иллюстрирована 70 рисунками и 14 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (С.6-13), обзор литературы (глава 1, С.14-32), главу материалов и методов исследований (глава 2, С.33-54), 6 глав собственных исследований (главы 3-8, С.55-137), обсуждение результатов (С.138-151), заключение (С.152-155), выводы (С.156-157), практические рекомендации (С.158), список использованной литературы (С.159-176). Литературный указатель содержит 170 ссылок (38 отечественных и 132 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы (глава 1) представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие фармакологические аспекты изучения основных групп психофармакологических средств, принципы их разработки, изучения и практического применения.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных. Все исследования проведены на сертифицированном оборудовании.

В главах 3-6 описаны доклинические фармакологические исследования производных хиноксалина: поиск новых высокоактивных психотропных соединений среди синтезированных производных С<sub>2</sub>,С<sub>3</sub>-хиноксалина (глава 3), углубленное изучение анксиолитических свойств соединения ЗДМ-81 с применением различных скрининговых методик (глава 4), изучение дополнительных нейротропных эффектов (антифобические, антидепрессивные, анальгетические, противосудорожные свойства) соединения с анксиолитической активностью ЗДМ-81 в эффективной дозе 17,5 мг/кг (глава 5), изучение взаимодействия соединения ЗДМ-81 с рядом нейромедиаторных систем ЦНС с применением методик *in vivo* (глава 6),

обоснование серотонинергического механизма соединения ЗДМ-81 (глава 7), изучение острой токсичности соединения ЗДМ-81 (глава 8).

В главе 9 приведено обсуждение полученных результатов с позиции современной науки и представлений о фармакологических эффектах и механизмах действия производных С2,С3-хиноксалина.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 8 публикаций в сборниках тезисов и научно-практических работ. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Диссертация содержит 11 выводов и 2 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследований М.О. Скрипки могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете МЗ РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки и высшего образования РФ, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

**Замечания к работе.** Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В выводе № 7, в главе 6 (рис.6 автореферата, С.16) и в заключении (С.19 автореферата) автор указывает, что флумазенил, антагонист бензодиазепиновых рецепторов, устранял анксиолитическое действие ЗДМ-81 и диазепама, по крайней мере, в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Вопрос: значит ли это, что ЗДМ-81, возможно, взаимодействует с бензодиазепиновым сайтом? Если да, то какие еще доказательства этого можно привести.

2. В главе 6 автор анализирует механизм действия ЗДМ-81 на основании фармакологического анализа участия разных нейромедиаторных систем. В частности, указывается, что ЗДМ-81 проявляет антагонизм с галоперидолом, но не апоморфином, усиливает гиперкинетический синдром, вызванный 5-гидрокситриптофаном и восстанавливает содержание серотонина, вдвое сниженного процедурой хронического непредсказуемого стресса. Вопрос: Как автор может сформулировать молекулярный механизм действия ЗДМ-81: это прямое серотонинолиберирующее действие? Или блокада обратного захвата серотонина пресинаптическим окончанием? Или блокада обратного захвата норадреналина и серотонина пресинаптическим окончанием? Если иной механизм, то какой конкретно, и на чем это основано? Просьба пояснить.

3. В работе также выявлена умеренная анальгетическая активность соединения ЗДМ-81 в тесте горячей пластины, что можно оценить весьма позитивно, поскольку многие антидепрессанты (амитриптилин и другие) используются в качестве средств лечения хронического болевого синдрома. Вопрос: какие механизмы могут лежать в основе анальгетического эффекта ЗДМ-81? Почему?

4. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, наличие стилистических неточностей, перекося в сторону преобладания

рисунков над таблицами, хотя табличный материал можно проанализировать более детально, это несколько затрудняет восприятие работы.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

**Заключение.** Диссертация Скрипки Марии Олеговны на тему: «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», выполненная под научным руководством академика РАН, доктора медицинских наук профессора А.А. Спасова и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в доказательстве наличия у производных хиноксалина нейропсихотропных свойств и выявлении нового анксиолитика с антидепрессантной активностью, что имеет большое значение для фундаментальной и клинической фармакологии. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (п. 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»).

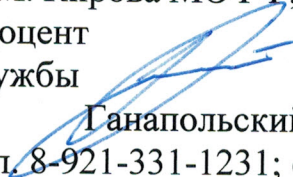
По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 21.04.2016 г. №335 и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Скрипка Мария Олеговна,



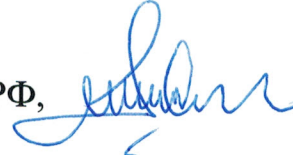
достойна присуждения искомой степени специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на совместном научном заседании кафедры фармакологии и научно-исследовательского отдела обитаемости Научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ «19» октября 2022 г., протокол № 10/2022.

Врио заведующего кафедрой фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ,  
доктор медицинских наук доцент  
полковник медицинской службы

  
Ганапольский Вячеслав Павлович  
Тел. 8-921-331-1231; e-mail: ganvp@mail.ru

Профессор кафедры фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ,  
доктор медицинских наук профессор

  
Шабанов Петр Дмитриевич  
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru,  
194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

«19» октября 2022 года





МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)  
**ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ**

**имени С.М. Кирова**  
194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6

«30» сентября 2022 г.  
№ 4/ 16/688

Председателю  
Диссертационного Совета  
21.2.005.02 при  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
Минздрава России  
д.м.н. профессору  
академику РАН  
В.И. Петрову

400131, г. Волгоград,  
площадь Павших борцов, д 1.

Уважаемый Владимир Иванович!

Подтверждаю возможность утверждения Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова ведущей организацией по диссертации Скрипки Марии Олеговны на тему: «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заместитель начальника Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук доцент



Е. Ивченко


## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (специальность 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
Руководитель организации	Начальник Военно-медицинской академии, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Крюков Евгений Владимирович
Адрес организации	194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6 лит. Ж
Телефон/факс	8(812)667-71-18
Адрес эл.почты	vmeda-nio@mil.ru
Веб-сайт	<a href="http://www.vmeda.mil.ru">http://www.vmeda.mil.ru</a>

### Список основных публикаций работников ведущей организации, составивших отзыв

№	Ф.И.О. работников ведущей организации	Название работы	Выходные данные
1	Ганапольский В.П., Матьцин В.О., Родичкин П.В.	Комплексное применение гипоксических тренировок и фармакокоррекции для повышения работоспособности альпинистов	Теория и практика физической культуры – 2019. № 3 (969). С. 34.
2	Ганапольский В.П., Матьцин В.О., Гринчук С.С., Ятманов А.Н., Лопатина В.Ф., Заплутанов В.А.	Возможности и перспективы применения цитофлавина для повышения резервов адаптации специалистов, работающих в горных условиях	Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. № 5-6. С 49-54



3	Матыцин В.О., Ганопольский В.П., Качанов Д.А.	Применение комплексной фармакокоррекции цитофлавином и трекрезаном для адаптации к высотной гипоксии	Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. Спецвыпуск – 2020. – Том. 18. – №. 1. – С. 54.
4	Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д.	Оценка активности антигипоксантов с изотиомочевинной структурой в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга	Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 55-63.
6	Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д.	Оценка активности этилтиобензимидазола и фабомотизола в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга	Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 75-82.
7	Ганопольский В.П., Агафонов П.В., Матыцин В.О.	Моделирование холодо-стрессовой дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции	Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7. № 1. С. 3-15.

Заместитель начальника Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук доцент



Е.В. Ивченко

«30» августа 2022 г.