

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России Оковитого Сергея Владимировича на диссертацию Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность проблемы

Рецензируемая работа посвящена изучению фармакологических свойств новых производных хиноксалина, в частности поиску веществ с анксиолитической активностью. Выявленное соединение с наибольшей активностью под шифром ЗДМ-81 в дальнейшем может быть использовано для терапии тревожных расстройств, что является высоко актуальным направлением поиска новых фармакологически активных соединений. Выбранное направление исследований относится к современным глобальным проблемам фармакологии, поскольку затрагивает терапию социально значимого заболевания, при этом разнообразие разработанных классов противотревожных препаратов, к сожалению, не обеспечивает все необходимые потребности практической неврологии. По своей сути работа представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важных практических медицинских задач. Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, научной базе, уделяющей много внимания решению фундаментальных и прикладных проблем биомедицинской науки, что подтверждает значимость проведенной работы.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа, проведенных при помощи современных методов статистического анализа.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную

цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании поиска среди новых производных хиноксалина веществ с анксиолитической активностью. Выявлены закономерности структура-активность в исследованном ряду веществ, что позволяет расширить возможности дизайна лекарственных средств с анксиолитической активностью. Практическое значение работы состоит в экспериментальном поиске веществ с заданной активностью и углубленного фармакологического изучения соединений лидеров. Выявлено соединение ЗДМ-81, свойства которого были подтверждены на широком ряде моделей. Полученные результаты указывают на целесообразность дальнейшего доклинического изучения соединений с целью разработки новых атарактических лекарственных средств.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 176 страницах машинописного текста, иллюстрирована 70 рисунками и 14 таблицами. Построение диссертации является классическим и соответствует существующим требованиям. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Литературный указатель содержит 38 отечественных и 132 зарубежных источника. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен обзор присущих хиноксалину фармакологических свойств, в том числе и психотропных.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Используемые автором методы современны, решают поставленные в диссертации задачи.

В третьей главе проведен скрининг новых производных хиноксалина на различные психотропные активности. Обнаружено, что присутствие неполярного заместителя в R2 положении либо пара-нитрофенила, а также 2-метил-(4,5-диметоксифенил)-N-метилэтан-1-амин в положении R1, являлось структурной особенностью для новых производных хиноксалина с наиболее выраженной противотревожной активностью. Этим критериям соответствуют вещества ЗДМ-4, ЗДМ-5 и ЗДМ-81. Анксиолитические свойства соединения ЗДМ-81 представляют интерес для дальнейшего изучения, а также ему не присуще миорелаксирующее и седативное действия.

В четвертой главе было проведено углубленное изучение анксиолитических свойств соединения ЗДМ-81 с применением различных методик. Во всех представленных тестах эффект соединения ЗДМ-81 не уступал препарату сравнения диазепаму. Анксиолитическое действие производного хиноксалина ЗДМ-81 было подтверждено с применением широкого ряда методов, а также определена его эффективная доза и длительность действия.

Пятая глава в рамках изучения дополнительных нейротропных эффектов соединения с анксиолитической активностью ЗДМ-81 в эффективной дозе 17,5 мг/кг были изучены антифобические, антидепрессивные, анальгетические, противосудорожные свойства, а также оценена степень его влияния на мышечный тонус животных. Для решения поставленной задачи были выбраны методики «Закапывания шариков», «Принудительного плавания по Porsolt», «Отдергивания хвоста», «Горячей пластины», «Максимального электрошока», «Коразоловых судорог», «Сетка», «Проволока» и «Ротарод». Было отмечено противосудорожное действие соединения ЗДМ-81 в тесте «Максимальный электрошок» в сравнении с контролем, выражающееся в снижении летальности животных после получения электростимуляции (таблица 1). Не отмечено

антиконвульсивного эффекта для соединения ЗДМ-81 в тесте «Коразоловые судороги» в сравнении с диазепамом в дозе 2 мг/кг. Не зафиксировано влияния соединения ЗДМ-81 на мышечный тонус мышц в тестах «Сетка», «Проволока» и «Ротарод» в сравнении с диазепамом в дозе 1 мг/кг, что позволяет сделать вывод об отсутствии миорелаксирующего эффекта исследуемого соединения.

В шестой главе были изучены взаимодействия соединения ЗДМ-81 с некоторыми нейромедиаторными системами ЦНС с применением методик *in vivo*. Можно предположить некоторое влияние изучаемой субстанции на D₂-дофаминергическую систему, наличие 5-HT_{2A}-серотонинергического действия соединения ЗДМ-81 и реализацию эффекта при участии бензодиазепинового рецептора, что требует дальнейшего изучения и уточнения.

В седьмой главе показано, что для экспериментального соединения ЗДМ-81 характерно серотонинергическое действие. Другие профили моноаминергической активности были менее выражены.

В восьмой главе в результате изучения острой токсичности соединения ЗДМ-81 определен 3 классу токсичности, не отмечено изменение функционально-поведенческого статуса животных в тесте S. Irwin. По результатам прогноза при проведении ADMET-анализа, для соединения характерна хорошая всасываемость в ЖКТ, низкая степень связывания с белками плазмы крови и невысокая степень прохождения через ГЭБ. Соединение малотоксично как по показателям органотоксичности, так и острой токсичности.

Диссертация завершается 11 выводами и 3 пунктами практических рекомендаций. Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Работа написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание диссертационного исследования.

Публикации

Основное содержание диссертационной работы отражено в 11 публикациях, из них 3 в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, получен 1 патент на изобретение РФ. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Чем можно объяснить отсутствие у соединения ЗДМ-81 седативной и миорелаксирующей активности, учитывая наличие у него анксиолитического действия, сопоставимого по выраженности с диазепамом и высокую вероятность взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами.
2. Как коррелирует прогнозируемая с помощью ADMET-анализа невысокая степень прохождения через ГЭБ с обнаруженным достаточно выраженным анксиолитическим действием соединения ЗДМ-81?
3. Насколько клинически выгодным, значимым и безопасным может быть предполагаемое у соединения ЗДМ-81 одновременное влияние на серотонинергическую, ГАМК-ергическую и дофаминергическую системы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной

квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в поиске и углубленном фармакологическом изучении новых производных хиноксалина с анксиолитической активностью, что имеет большое значение для 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»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данная работа соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, 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), о порядке присуждения ученых степеней, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Оковитый Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Проф.Попова, 14,
лит. А, тел: 8 (812) 499-39-00, доб. 4090, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

«16» октября 2022 года



Оковитого С.В.

16.10.2022

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

**Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства
новых производных хиноксалина» на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая
фармакология**

Ф.И.О. оппонента	Оковитый Сергей Владимирович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	197376 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А
Телефон	8 (812) 499-39-00
Адрес электронной почты	sergey.okovity@pharminnotech.com
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Changes in brain electrical activity after transient middle cerebral artery occlusion in rats / Sysoev Yu.I., Prikhodko V.A., Kan A.V., Titovich I.A., Karev V.E., Okovityi S.V. // Neurology International. 2022; 14(3): 547-560. 2. A method for chronic registration of brain cortical electrical activity in rats / Yu. I. Sysoev, V. A. Prikhodko, R. D. Idiyatullin [et al.] // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2022. – Vol. 58. – No 1. – P. 292-301. 3. Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб <i>Danio rerio</i> в тесте "Новый аквариум" / В. А. Приходько, А. В. Кан, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3(23). – С. 83-86. 4. Evaluation of the neuroprotective activity of a new allylmorpholine derivative in a rat model of traumatic brain injury / Prikhodko V.A., Kan A.V., Sysoev Yu I., Titovich I.A., Anisimova N.A., Okovityi S.V. // Drug Development & Registration. 2021; 10(4S): 179-187. 5. Effects of alpha-2 adrenergic agonist mafedine on brain electrical activity in rats after traumatic brain injury / Sysoev Y.I., Prikhodko V.A., Chernyakov R.T., Idiyatullin R.D., Okovityi S.V., Musienko P.E. // Brain Sciences. 2021. T. 11. № 8. С. 981. 6. Влияние феназепама на амплитудные характеристики ритмов электрокортикограмм у крыс / А. В. Кан, В. А. Приходько, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 4(24). – С.

108-111.

7. Potential drug candidates to treat TRPC6 channel deficiencies in the pathophysiology of Alzheimer's disease and brain ischemia / Prikhodko V., Chernyuk D., Sysoev Y., Zernov N., Popugaeva E., Okovityi S. // Cells. 2020. Т. 9. № 11. С. 2351.

8. Нейропротекторная активность агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс / Ю. И. Сысоев, С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская, Оковитый С.В. [и др.] // Биомедицина. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 62-77.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Оковитый С.В.

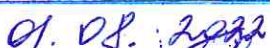
«01» августа 2022 г.

197376 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А, тел.: 8 (812) 499-39-00,
e-mail: sergey.okovitya@pharminnotech.com ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

Подпись руки



удостоверяю



Начальник отдела документации

Павлов И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России



СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по 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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"02" августа 2022 г. 

197376 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А, тел.: 8 (812) 499-39-00,
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

Подпись руки



удостоверяю

02. 08. 2022

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

