

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования. Тревожные расстройства и их осложнения являются глобальной проблемой современности. При этом современные анксиолитические препараты не обеспечивают все необходимые потребности здравоохранения. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых противотревожных препаратов, среди представителей различных химических классов.

Диссертация Скрипки Марии Олеговны посвящена изучению нейропсихотропной активности производных хиноксалина, а именно анксиолитической, антидепрессивной и, дополнительно, миорелаксирующих свойств. Данное направление перспективно в современной фармакологии и обуславливает актуальность проведенной работы.

Научная и практическая значимость исследования. Диссертационная работа Скрипки М.О. имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые изучено влияние 15 новых производных хиноксалина на поведение мышей в условиях различных психотропных тестов. Выявлено соединение ЗДМ-81, являющееся высокоактивным веществом с противотревожной активностью, свойства которого подтверждены на конфликтных и неконфликтных методиках. Исследованы также анальгетические, противосудорожные, антидепрессивные и другие нейропсихотропные свойства соединения-лидера. Соединение ЗДМ-81 относится к 3 классу острой токсичности при пероральном введении. Все экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

Структура и оформление диссертации. Работа изложена на 176 страницах, проиллюстрирована 70 рисунками и 14 таблицами. Включает в себя разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, шесть глав собственных результатов автора, обсуждение

результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 170 источников, из которых 38 отечественных и 132 зарубежных.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен обзор фармакологических свойств производных хиноксалина.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Используемые автором методы адекватны, и способствуют решению поставленных задач. Описаны методы статистической обработки результатов.

В третьей главе проведен поиск новых высокоактивных психотропных соединений среди новых производных хиноксалина. По результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» наиболее активным соединением является ЗДМ-81. 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. Наиболее перспективными для дальнейшего изучения выступают анксиолитические свойства соединения ЗДМ-81, профиль противотревожного действия которого наиболее близок к препарату сравнения диазепаму.

В четвертой главе с целью уточнения и детализации эффекта, выявленного в результате скрининговых исследований, была определена эффективная доза соединения ЗДМ-81 – 17,5 мг/кг, а также изучение длительности эффекта соединения, которое составило 4-6 часов. При исследовании соединения на неконфликтных и конфликтных методиках эффект соединения ЗДМ-81 не уступал препарату сравнения диазепаму. Таким образом, анксиолитическое действие производного хиноксалина ЗДМ-81 было подтверждено с применением широкого ряда методов, а также определена его эффективная доза и длительность действия.

В пятой главе были изучены антифобические, антидепрессивные, анальгетические, противосудорожные свойства, а также оценена степень влияния соединения на мышечный тонус животных. Было отмечено противосудорожное действие соединения ЗДМ-81 в тесте «Максимальный электрошок». Не отмечено антиконвульсивного и миорелаксирующего эффекта исследуемого соединения.

В шестой главе было изучено взаимодействие соединения ЗДМ-81 с некоторыми нейромедиаторными системами ЦНС *in vivo*, и выявлена интеракция соединения с дофаминергической, ГАМК-ергической, серотонинергической системами в условиях тестов «Галоперидоловая каталепсия», «5-гидрокситриптофановый гиперкинез» и «Тест

взаимодействия с флумазенилом» на модели приподнятого крестообразного лабиринта.

В седьмой главе при исследовании гомогенатов мозга мышей методом ВЭЖХ показано, что для экспериментального соединения ЗДМ-81 характерно серотонинергическое действие. Также автором отмечено, что соотношения метаболизма ДОФУК/дофамин и 5-ОИУК/серотонин для исследуемого соединения наиболее близки к параметрам препарата сравнения флуоксетина, вводимого мышам в дозе 15 мг/кг.

В восьмой главе в результате изучения острой токсичности соединения ЗДМ-81 на одном виде животного – мышей-самцов, величина среднесмертельной дозы (LD50) при внутрижелудочном введении составляет 1539,6 мг/кг. Для ЗДМ-81 не характерно изменение функционально-поведенческого статуса животных, изученного по методу S. Irwin. По результатам прогноза при проведении ADMET-анализа, соединение малотоксично как по показателям органотоксичности, так и острой токсичности.

Диссертация завершается 11 выводами, соответствующими полученным результатам. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Представленный большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, описание и анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные. Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание диссертационного исследования. Основные результаты работы отражены в 14 публикациях, из них 3 в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени.

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. При ADMET-анализе Вы делаете вывод о низкой степени прохождения соединения ЗДМ-81 через ГЭБ при наличии широкого спектра нейрорепродуктивных свойств. Возможно при этом предположить, что в случае повреждения ГЭБ нейротропные эффекты будут усиливаться.

2. Вы показали, что соединение ЗДМ-81 по анксиолитической активности превосходит диазепам, а также обладает антиноцицептивными эффектами. Может ли это свидетельствовать о возможности его дальнейшего изучения с целью премедикации.

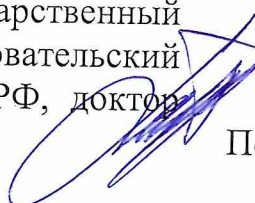
Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Скрипки Марии Олеговны «Нейропсихотропные свойства новых производных хиноксалина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи фармакологии, поиске перспективных молекул в лекарственные кандидаты для терапии тревожного расстройства.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, научная новизна и научно-практическая значимость работы соответствуют всем требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор Скрипка М.О. достоин присуждения искомой научной степени.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии ФГАОУ ВО
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет» Минобрнауки РФ, доктор
медицинских наук, профессор

 Покровский Михаил Владимирович

федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»

Адрес: 308015, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85
Тел: (4722) 30-12-11, E-mail: Info@bsu.edu.ru

«18» 11 2018 года

Личную подпись
удостоверяю
Ведущий специалист
по кадрам управления
по развитию
персонала и
кадровой работе

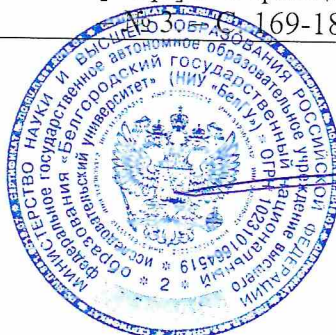

«18» 10 2018 г.



**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	Покровский Михаил 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	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	308007 г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	(4722) 30-18-59
Адрес электронной почты	mpokrovsky@yandex.ru
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. Агаркова, А. А. Исследование поведенческой активности и когнитивных нарушений у крыс при моделировании пневмококкового менингита / А. А. Агаркова, М. В. Покровский, П. Д. Колесниченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – № 6. – С. 80-92. 2. Исследование нейропротективных соединений в ряду новых производных этилтиадиазола / Р. Ф. Череватенко, О. В. Анциферов, С. Я. Скачилова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 263-272. 3. Церебропротекторные эффекты карбамилированного дарбэпозтина на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс / А. В. Тверской, О. В. Щеблыкина, П. Д. Колесниченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 5. – С. 10-13. 4. Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропозтина человека на модели геморрагического инсульта у крыс / П. Д. Колесниченко, О. В. Щеблыкина, Н. И. Нестерова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 169-180.

Проректор по науке и инновациям
НИУ «БелГУ»



Репников Н.И.

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ, 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.

"25" 08 2022 г.

ПОДПИСЬ

Подпись доктора медицинских наук, профессора Михаила Владимировича Покровского «удостоверяю».

308015 г. Белгород, ул. Победы, 85
Тел.: 8 (4722) 30-12-11
Адрес электронной почты:
Info@bsu.edu.ru

