

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
Санкт-Петербург, 197376

Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

На 25.01.2023 № 33-144 от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Санкт-  
Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор фармацевтических наук  
профессор

Наркевич И.А.



25 января 2023 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы  
Мирошниченко Кирилла Александровича на тему: «Церебропротекторное  
действие новых сульфопроизводных пиримидин-4(1H)-она в условиях  
экспериментальной хронической травматической энцефалопатии»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук по специальности  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Учитывая высокую социальную важность и неизбежно возрастающую частоту развития хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), вследствие современного технического прогресса, поиск «терапевтических мишеней» и активных субстанций к ним представляет научный интерес с целью внедрения в практическую деятельность для сохранения качества жизни населения. Для создания лекарственных средств сохраняет свою актуальность использование в качестве предшественника соединений хорошо изученных



структур, которыми и являются производные пиримидина. Перспективность данного направления заключается в том, что данный класс веществ проявляет широкий спектр фармакологических активностей, обладая при этом низкой токсичностью и оптимальным фармакокинетическим профилем.

### **Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Мирошниченко Кирилла Александровича выполнена с использованием современных методик, соответствующих поставленной цели и задачам исследования.

Целью данной работы являлась оценка наличия церебропротекторной активности у новых производных пиримидин-4(1н)-она в условиях экспериментальной ХТЭ.

Для достижения указанной цели автором были поставлены 5 задач, отражающие ключевые этапы проведенного исследования: выполнение фармакологического скрининга среди новых производных пиримидин-4(1н)-она, определение «острой токсичности» и эффективности в интервале доз соединения-лидера, проведение углубленного исследования соединения-лидера на предмет наличия церебропротекторной активности, оценка влияния соединения-лидера на течение патологии в условиях модели «Blast wave», изучение потенциальных механизмов действия.

В своей работе Мирошниченко Кирилл Александрович впервые провел изучение влияния 10 новых производных пиримидин-4(1н)-она (синтезированы на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ под руководством профессора, д.ф.н. Кодониди И.П.) на состояние нейродегенеративных процессов в условиях ХТЭ. Выявлено высокоактивное соединения, под лабораторным шифром Sub1, для которого подтверждено церебропротекторное действие в условиях экспериментальной ХТЭ.

### **Новизна исследования, достоверность научных результатов**

Впервые получены данные о наличии церебропротекторного действия в условиях экспериментальной ХТЭ у новых производных пиримидин-4(1н)-она.



Выявлено высокоактивное соединение-лидер Sub1, проявляющее воздействие на ключевые «терапевтические мишени» при развивающейся ХТЭ, эндотелий сосудов и митохондрии клеток головного мозга. Так, при его введении отмечены нормализация процессов метаболизма клетки, поддержание адекватного уровня клеточного дыхания, сохранение физиологического состояния церебральной гемодинамики, снижение активации апоптоза, что способствовало меньшей деструкции клеток головного мозга и нивелированию проявлений ХТЭ. Вещество Sub1 относится к пятому классу токсичности при пероральном введении мышам.

Представленный большой объем экспериментальных данных, 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.

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

### **Практическая значимость**

Производные пиримидина являются перспективными скаффолдами для поиска соединений, обладающих церебропротекторной активностью. Обоснована необходимость проведения расширенных доклинических исследований соединения Sub1 в качестве потенциального церебропротекторного средства для терапии ХТЭ.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 8 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.



Литературный указатель содержит 233 источников, из которых 44 отечественных и 189 зарубежных.

В первой главе автором проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлены этиология, основные механизмы развития, «терапевтические мишени» ХТЭ. Рассмотрены возможности применения производных пиримидина в качестве потенциальных средств терапии ХТЭ.

Во второй главе описаны материалы и методы проведенных исследований. В целом, использованные автором методы исследования адекватны поставленным задачам. Полученные результаты обработаны с использованием методов статистической обработки и их достоверность не вызывает сомнений. Однако, автору следовало бы уточнить, что выборки удовлетворяли условиям гомогенности дисперсий, и то, каким тестом это было установлено. Соответственно, материалы, представляемые в графическом виде, лучше было бы представить в виде «ящиков с усами».

Материалы собственных исследований изложены в главах 3,4,5,6.

В третьей главе приведены данные фармакологического скрининга среди новых производных пиримидина на предмет наличия церебропротекторного действия. Определено соединение лидер с наиболее выраженной активностью. Выявлено на фоне его введения сохранение когнитивных и сенсомоторных функций у крыс в условиях экспериментальной ХТЭ. Также установлена нормализация метаболизма по соотношению ключевых продуктов: лактата, пировиноградной кислоты и гомоцистеина. Вместе с тем определено снижение деструкции клеток головного мозга, что выражалось в виде сокращения концентрации специфических маркеров нейродеградации, характерных для ХТЭ.

В четвертой главе показано определение «острой токсичности» и эффективности применения лидера в интервале доз. Так при применении метода «Up and down» установлено, что соединение лидер относится к пятому классу токсичности.



Эффективность соединения лидера устанавливали среди четырех дозировок 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг по степени снижения концентрации специфических маркеров нейродеградации характерных для ХТЭ на фоне введения данных доз. Наиболее выраженный эффект наблюдался при применении соединения лидера в дозе 100 мг/кг среди вышеназванных дозировок.

В пятой главе представлено углубленное изучение церебропротекторной активности соединения лидера. Был установлен отсроченный эффект от введения соединения лидера. Так выявлено сохранение когнитивных функций крыс и снижение нейродеградации, выражавшееся в сокращении локальной концентрации ведущих биомаркеров заболевания, фосфорилированного тау-белка и  $\beta$ -амилоида, спустя 60 суток после введения соединения-лидера.

В тоже время устанавливали степень влияния соединения лидера на течение ХТЭ в модели «Blast wave». Определено сохранение неврологических функций крыс на фоне введения соединения лидера. Также отмечено большее сохранение структурно-функциональной целостности клеток головного мозга, что выражалось снижением концентрации биомаркеров нейродеградации характерных для ХТЭ.

В шестой главе представлена оценка потенциальных механизмов действия соединения лидера в условиях ХТЭ. Так было определено положительное влияние на состояние эндотелиальных функций, в виде повышения скорости мозгового кровотока, сохранения адекватной вазореактивности сосудов на фоне введения модификаторов синтеза NO. В тоже время установлена нормализация состояния системы гемостаза. При оценке влияния на митохондрии клеток головного мозга отмечена нормализация процессов клеточного дыхания, выражавшаяся в виде повышения АТФ-генерирующей активности и снижения интенсивности гликолитических процессов. Также индукция ферментов антиоксидантной защиты, что приводило к сокращению содержания ТБК-активных продуктов, позволявшее при этом снизить активацию сигналов, запускающих апоптоз.



Седьмая глава посвящена обсуждению результатов, полученных в выполненном исследовании, позволяющих сделать вывод о целесообразности проведения доклинических исследований соединения лидера.

Диссертация завершается 6 выводами, отражающими полученные результаты. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 14 публикациях, из них 5 в журналах, включенных в базы данных Scopus и Web of Science; 6 статей – в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, получен 1 патент на изобретение РФ и оформлена 1 база данных.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследований К.А. Мирошниченко могут быть полезны для научно-исследовательских работ в области нейрофармакологии и поиска перспективных соединений для коррекции последствий черепно-мозговой травмы.

#### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Небольшие недочеты, обнаруженные в разделе 2, охарактеризован выше. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Чем обусловлен выбор экспериментальных моделей черепно-мозговой травмы? Почему не была использована модель дозированного кортикального удара, позволяющая добиваться высокой однородности биологического ответа у животных?

2. Чем обусловлен выбор препаратов сравнения? Имеются ли какие-то клинические рекомендации, поддерживающие их применение при сходной патологии у человека?

3. Имеется ли статистическая значимость в различиях между изучаемыми объектами в приводимых рядах сравнения?

4. Чем можно объяснить V-образную динамику изменения концентрации GFAP при использовании соединения-лидера Sub1 в различных дозах?

Все приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

В целом, рецензируемая диссертация К.А. Мирошниченко производит самое благоприятное впечатление, включает большой объем экспериментальных данных, полученных с использованием широкого спектра методик. При этом применение данных методик научно обоснованно, результаты адекватно интерпретированы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

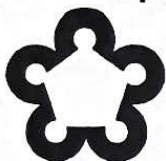
Диссертационная работа Мирошниченко Кирилла Александровича на тему «Церебропротекторное действие новых сульфопроизводных пиримидин-4(1H)-она в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа содержит решение актуальной научной задачи фармакологии - поиска перспективных соединений для терапии ХТЭ, имеющей существенное значение для фармакологии, фундаментальной и практической медицины, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.









МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)  
Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
Санкт-Петербург, 197376  
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03  
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com  
ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007  
ИНН 7813045875, КПП 781301001

18.12.2022 № 33-22/23  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Председателю диссертационного  
Совета 21.2.005.02  
на базе Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Волгоградский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
Академику РАН, д.м.н., профессору  
В.И. Петрову  
(400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1)

### СОГЛАСИЕ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Мирошниченко Кирилла Александровича «Церебропротекторное действие новых сульфопроизводных пиримидин-4(1H)-она в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, научный руководитель соискателя ученой степени, не являются ее сотрудниками и в ней не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем, работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 и направлен в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ректор ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук, профессор

«12» декабря 2022 г.



Наркевич Игорь Анатольевич

В диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Мирошниченко Кирилла Александровича на тему «Церебропротекторное действие новых сульфопроизводных пиримидин-4(1H)-она в условиях экспериментальной хронической травматической энцефалопатии», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России
Адрес организации	197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литера А.
Контактный телефон (с кодом города)	+7 (812) 499-39-00
Адрес электронной почты	rectorat.main@pharminnotech.com
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Наркевич Игорь Анатольевич – ректор, доктор фармацевтических наук, профессор




<p>Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе</p>	<p>Флисюк Елена Владимировна - проректор по научной работе, доктор фармацевтических наук, профессор</p>
<p>Сведения о составителе отзыва ведущей организации</p>	<p>Оковитый Сергей Владимирович - заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Список публикаций (за последние 5 лет)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приходько В.А., Кан А.В., Сысоев Ю.И., Титович И.А., Анисимова Н.А., Оковитый С.В. / Оценка нейропротекторной активности нового производного аллилморфолина на модели черепно-мозговой травмы у крыс // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – № S4. – С. 179-187.</li> <li>2. Ивкин Д.Ю., Суханов Д.С., Плиско Г.А., Ивкина А.С., Краснова М.В., Титович И.А., Семивеличенко Е.Д., Степанова И.Л., Ильницкий В.П., Карпов А.А., Оковитый С.В., Каршин А.В. / Антигипоксическая активность различных солей этилметилгидроксипиридина // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 36-41.</li> <li>3. Prikhodko V., Chernyuk D., Sysoev Y., Zernov N., Popugaeva E., Okovityi S. / Potential drug candidates to treat TRPC6 channel deficiencies in the pathophysiology of Alzheimer's disease and brain ischemia // Cells. – 2020. – Т. 9. – № 11. – С. 2351.</li> <li>4. Сысоев Ю.И., Дагаев С.Г., Кубарская Л.Г., Гайкова О.Н., Узуегбунам Б.Ч., Модисе К., Маквана Т.Л., Оковитый С.В. / Нейропротекторная активность</li> </ol>

агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина на модели черепно-мозговой травмы у крыс // Биомедицина. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 62-77.

5. Sysoev Y.I., Uzuegbunam B.C., Okovityi S.V. / Attenuation of neurological deficit by a novel ethanolamine derivative in rats after brain trauma // Journal of Experimental Pharmacology. – 2019. – Т. 11. – С. 53-63.

Ректор ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук, профессор



Наркевич Игорь Анатольевич

12 декабря 2022 г.

197376, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литера А.

Тел: +7 (812) 499-39-00, e-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

Павлюк И.В.

ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России

