

## 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 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 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**

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) является прогрессирующей нейродегенеративной патологией, которая приводит к увеличению числа инвалидизаций и смертности населения. Принимая во внимание, что главным этиологическим фактором выступают повторяющиеся черепно-мозговые травмы, то данная патология является одной из наиболее изучаемых во всем мире. На сегодняшний день в связи с широким исследованием ХТЭ накопились убедительные сведения о том, что данная патология уже не рассматривается как узконаправленная, а представляют угрозу здоровью и жизни всего населения независимо от возраста и вида профессиональной деятельности. Это объясняется тем, что среди общего черепно-мозгового травматизма большая часть приходится на бытовой, в меньшей степени на дорожно-транспортный и связанный с профессиональной деятельностью. Следует сказать, что большинство ЧМТ легкой степени тяжести не учтены, вследствие

отсутствия обращений за помощью в лечебно-профилактические учреждения. Последнее приводит к тому что население не получает должной терапии, увеличивая тем самым вероятность отсроченных осложнений, главным из которых и является развитие ХТЭ. На сегодняшний день не существуют как эффективной фармакотерапии данной патологии, так и стратегии лечения в целом. Но учитывая высокую социальную важность и неизбежно возрастающую частоту заболевания, поиск «терапевтических мишеней» и активных субстанций к ним представляет научный интерес с целью внедрения в практическую деятельность для сохранения качества жизни населения.

Диссертация Мирошниченко Кирилла Александровича посвящена изучению влияния новых производных пиримидин-4(1H)-она на состояние эндотелиальных функций сосудов и митохондрий клеток головного мозга, которые являются перспективными мишенями для разработки церебропротекторных средств для профилактики и терапии ХТЭ. Данное направление является актуальным в современной фармакологии и обуславливает перспективность проведенной работы.

### **Научная и практическая значимость исследования**

Диссертационная работа Мирошниченко К.А. имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые было изучено влияние 10 новых производных пиримидин-4(1H)-она на состояние нейродегенеративных процессов в условиях экспериментальной ХТЭ. Выявлено соединение лидер под лабораторным шифром Sub1, у которого в наибольшей степени была выражена церебропротекторная активность в условиях экспериментальной модели ХТЭ. Данное соединение способствует сохранению когнитивных, сенсомоторных, неврологических функций, поддержанию физиологического уровня метаболических процессов в клетках головного мозга, приводя к меньшей нейродеградации в условиях патологии. Вещество Sub1 относится к

пятому классу токсичности при пероральном введении. Полученные в ходе исследования данные подвергнуты адекватной статистической обработке.

### **Структура и оформление диссертации**

Диссертационная работа изложена на 154 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных экспериментальных исследований, обсуждения результатов, выводов, рекомендаций, списка сокращений и литературы, включающего 233 источника, из которых 189 на иностранном языке.

**В первой главе** проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен современный взгляд на патогенетические механизмы развития ХТЭ, дано подробное описание маркеров ХТЭ, стадий, указаны цели фармакотерапии, возможности применения производных пиримидин-4(1H)-она, учитывая спектр их фармакологических активностей.

**Во второй главе** описаны материалы и методы, дизайн исследования. Используемые автором методы являются современными, решают поставленные в диссертации задачи.

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

**В третьей главе** представлен фармакологический скрининг среди 10 новых производных пиримидина. Изучена степень влияния на состояние когнитивных, сенсомоторных функций животных в условиях ХТЭ. Также оценено состояние метаболизма клеток головного мозга крыс, посредством определения ключевых продуктов обмена. Вместе с тем установлено состояние нейродегенеративных процессов путем оценки содержания специфических маркеров нейродеградации. В ходе скрининга выявлено соединения, которое в условиях экспериментальной

ХТЭ обладает выраженной церебропротекторной активностью, проявляющейся в наибольшем достоверно значимом влиянии на указанные выше состояния относительно других веществ.

**В четверной главе** представлены результаты оценки «острой» токсичности и эффективности соединения лидера в интервале доз от 25 мг/кг до 150 мг/кг. При оценивании «острой» токсичности при пероральном введении методом «Up and down» установлено, что соединение лидер относится пятому классу токсичности.

В ходе оценки параметра «доза-эффективность» определено следующее, соединения лидер в дозе 100 мг/кг обладает наиболее выраженной церебропротекторной активностью, что подтверждается наибольшим снижением концентрации специфических маркеров нейродеградации относительно других вводимых дозировок, что свидетельствует о большем сохранении клеток головного мозга в условиях ХТЭ.

**В пятой главе** представлено углубленное изучение церебропротекторной активности соединения лидера. Оценена степень отсроченного влияния спустя 60 суток после введения фармакологической поддержки. Установлено церебротропное действие, выразившееся в сохранении когнитивных функций, также в меньшей деструкции клеток головного мозга, что подтверждается снижением содержания ключевых маркеров нейродеградации. Вместе с тем определена степень воздействия на течение ХТЭ в модели «Blast wave», так установлено сохранение неврологических функций и снижение концентрации специфических маркеров нейродеградации и апоптоз индуцирующего фактора в условиях экспериментальной патологии.

**В шестой главе** отражены результаты оценки влияния соединения лидера на потенциальные фармакологические мишени, а именно, эндотелий сосудов и митохондрии клеток головного мозга. В ходе исследования установлено сохранение эндотелиальных функций в

условиях ХТЭ, что выражалось в увеличении скорости мозгового кровотока, физиологически адекватной вазодилатации на фоне введения эндотелий-специфических анализаторов, снижении феномена «L-аргининового парадокса». Также определена нормализация системы гемостаза, проявляемая в адекватном состоянии процессов агрегации и коагуляции. В тоже время соединение лидер оказал благоприятное влияние на функции митохондрий в виде повышении АТФ-генерирующей способности и снижении интенсивности гликолитических процессов, активации ферментов антиоксидантной защиты, и как следствие снижение концентрации ТБК-активных продуктов, что способствовало уменьшению содержания главного эффектора апоптоза.

**В седьмой главе** представлено обсуждение результатов исследования, можно сделать вывод о целесообразности проведения исследований соединения лидера. Данное вещество обладает низкой токсичностью и механизмом действия, обеспечивающим нормализацию мозгового кровотока и поддержание функций митохондрий, что особенно важно для средства с церебропротекторной активностью, оказывая воздействие на патогенез ХТЭ, способствуя нивелированию проявлений патологии.

#### **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 5 в журналах, включенных в базу 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, оформлена 1 база данных.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающих существа работы. Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

1. В работе большое внимание уделяется посттрансляционным модификациям ТАУ-белка, но почему для оценки нейродеструктивных маркеров не выбран протеин-С-Тау?

2. Как Вы обосновываете временные интервалы для оценки маркеров нейроповреждения, так как одни являются протеолитическими и активны в начальный период после травмы (нейрон-специфическая енолаза), а другие – структурные протеины (S100 $\beta$ , GFAP) и их пики появляются позже.

3. Вы использовали психометрическую шкалу mNSS. В чем Вы видите ее преимущества по сравнению с традиционной шкалой неврологического дефицита mGrow в модификации И.В.Ганнушкиной.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация 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, в которой содержится решение актуальной задачи фармакологии, поиске перспективных соединений для терапии ХТЭ.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, научная новизна и научно-практическая значимость работы соответствует всем требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, и ее автор Мирошниченко К.А. 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: +7 (4722) 30-12-11, E-mail: [Info@bsu.ru](mailto:Info@bsu.ru)

[www.bsu.edu.ru](http://www.bsu.edu.ru)

« 03 » 02



Личную подпись удостоверяю Ведущий специалист по кадрам управления по развитию персонала и кадровой работе	
	« 03 » 02 20 13 г.

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 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 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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты проинформирован.

«06» декабря 2022г.

  
Подпись

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

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел.: +7 (4722) 30-12-11

e-mail: Info@bsu.edu.ru





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)

### Сведения об официальном оппоненте

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

Фамилия, имя, отчество официального оппонента	Покровский Михаил Владимирович
Ученая степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименования специальностей, по которым защита диссертация	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Занимаемая должность	Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый адрес	308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	+7 (4722) 30-12-11
Адрес электронной почты	mpokrovsky@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы	1. Патент на изобретение 2766785 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/433, G09В 23/28, А61Р 25/00. Способ коррекции патологии 2-амино-5-этил-

1,3,4-тиодиазолия-N-ацетил-аминоэтаноем при травматическом повреждении головного мозга / О.В. Мартынова, С.Я. Скачилова, Р.Ф. Череватенко, В.В. Гуреев, О.В. Анциферов, А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, Е.А. Симакина, Е.В. Шилова, Л.М. Даниленко, К.С. Трунов, В.С. Беляева, Ю.М. Цуверкалова, Ю.В. Степенко, О.В. Проскурина, В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, Н.В. Екимова, А.А. Мягкая, А.А. Мостовых; заявитель и патентообладатель НИУ «БелГУ» № 2021115386; заявл. 28.05.2021; опубл. 15.03.2022.

2. Покровский М.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Корокин М.В., Кубекина М.В., Пученкова О.А., Поветка Е.Е., Миллер Э.С., Жученко М.А., Бушуева О.Ю. / Связь EPOR/CD131-опосредованной нейропротекции при хронической экспозиции этанола у крыс с модуляцией экспрессии генов аутофагии, апоптоза, нейровоспаления и нейрональной регенерации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84 (2). – С. 91-98.
3. Agarkova A., Pokrovskii M., Kolesnichenko P., Gureev V., Gudyrev O., Peresypkina A., Soldatov V., Korokin M., Nesterov A., Denisyuk T. / Cerebroprotective effects of 2-ethyl-6-methyl-3hydroхурidine-2,6-dichlorophenyl(amino)phenylethanoic acid in the treatment of purulent meningitis // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – № 3.
4. Колесниченко П.Д., Щерблыкина О.В., Нестерова Н.И., Щерблыкин Д.В., Нестеров А.В., Покровский М.В., Жученко М.А., Тверской А.В., Резников К.М. / Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропоетина

	<p>человека на модели геморрагического инсульта у крыс // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 169-180.</p> <p>5. Тверской А.В., Щеблыкина О.В., Колесниченко П.Д., Щеблыкин Д.В., Нестеров А.В., Нестерова Н.И., Резников К.М., Покровский М.В. / Церебропротекторные эффекты карбамилированного дарбэпоэтина на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс / Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 5. – С. 10-13.</p>
--	---

Официальный оппонент:

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

  
 \_\_\_\_\_ Покровский М.В.  
 подпись

Подпись Покровского Михаила Владимировича заверяю

Проректор по науке и инновациям  
НИУ «БелГУ»



  
 \_\_\_\_\_ Репников Н.И.  
 подпись

« 05 » 12 \_\_\_\_\_ 2022г.