

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Борисова Александра Владимировича на тему: «Иммуномодулирующая активность *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Актуальность данной работы определяется наличием в патогенезе заболеваний различной этиологии нарушений работы иммунной системы. Фармакологическая коррекция нарушений работы иммунной системы и разработка методов избирательного изменения функций иммунитета для лечения заболеваний является областью повышенного интереса для поиска и изучения иммуномодулирующих агентов. Несмотря на опыт успешного внедрения и использования иммуномодуляторов в терапевтической практике, все еще существует потребность в средствах, обладающих безопасным и избирательным действием в отношении отдельных звеньев иммунной системы.

Особый интерес представляют производные хиназолина, в частности производные хиназолин-4(3*H*)-она, что обусловлено доступностью структурных каркасов и, как следствие, расширению биологических эффектов, поскольку механизмы развития иммунопатологических состояний многообразны, что диктует необходимость их изучения. При этом в первую очередь должна рассматриваться не только активность иммуностропных средств, но и способность устранять непосредственно иммунную дисфункцию, будь то иммунодефицитное состояние или чрезмерно усиленный иммунный ответ.

Хиназолин сам по себе представляет собой стабильную структуру, обладающую доказанным широким спектром биологической активности и различными механизмами действия, что свидетельствует о перспективности

поиска соединений с иммуотропным действием в ряду N-замещенных производных хиназолина.

Таким образом, детальное изучение иммуномодулирующих свойств в ряду N-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами, представляется актуальной научной задачей.

Научно-практическая значимость исследования

Автором впервые проведен скрининг 25 синтезированных N-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами, целью которого являлся поиск соединений-лидеров, обладающих наиболее выраженными иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. По результатам исследования было выявлено 2 соединения лидера, под лабораторными шифрами: ВМА-21-10 (1,3-бис-[(5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-хиназолин-2,4(1H,3H)-дион) и ВМА-13-15 (N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин).

Впервые охарактеризована фармакологическая активность соединения ВМА-21-10, заключающаяся в снижении выраженности воспалительной реакции на фоне как системного (липополисахарид-индуцированное воспаление), так и локального (острое повреждение легких) воспалительного ответа.

Впервые охарактеризована фармакологическая активность соединения ВМА-13-15, проявляющаяся, с одной стороны, в снижении интенсивности воспалительного ответа в условиях липополисахарид-индуцированного воспаления, с другой – в оказании иммуностимулирующего действия на фоне экспериментальной иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом.

Выявлены предполагаемые механизмы иммуномодулирующего действия и коррекции иммунного ответа исследуемых соединений на фоне экспериментальной патологии, что делает возможным поиск иммуотропных лекарственных средств в ряду хиназолинов, а также синтеза их аналогов.

Практическая значимость

Полученные автором данные об активности соединений ВМА-21-10 и ВМА-13-15 свидетельствуют об их перспективности в контексте иммуномодулирующего и иммунокорригирующего действия, что делает целесообразным их дальнейшее изучение, а также целенаправленный поиск соединений с иммуностропной активностью в ряду *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами.

Таким образом, результаты диссертационной работы Борисова А.В. могут использоваться в практическом здравоохранении, что позволяет признать высокую теоретическую и практическую значимость представленной работы.

Структура и оформление работы

Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, что соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 18 таблицами. Список литературы включает 252 источника, из них 45 отечественных, 207 иностранных, опубликованных в основном за последние 10 лет.

Во введении автор проводит обоснование актуальности, обозначает степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи исследования, а также анализирует научную новизну, теоретическое и практическое значение работы, приводит положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В главе «Обзор литературы» автор демонстрирует знание проблемы, что отражено в последовательном анализе отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации, а также параллельно освещает аспекты проблемы, которые изучены не в полной мере. Рассмотрены основные

модели патологий для изучения иммуномодулирующего действия исследуемых соединений и механизмы, лежащие в основе их развития. Такое детальное рассмотрение и понимание в совокупности позволило автору адекватно и последовательно сформулировать цель и задачи исследования.

Во второй главе изложены материалы и методы, которые были использованы автором при выполнении диссертационной работы. Информация о материалах и методах представлена подробно и позволяет получить представление об осознанном подходе к выбору методологии исследования.

В третьей главе представлены результаты скрининга 25 *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами. Результатом скринингового исследования стало выявление соединений-лидеров под лабораторными шифрами ВМА-21-10 и ВМА-13-15 и их разнонаправленный тип активности. Разнонаправленность действия проявлялась во влиянии исследуемых соединений на продукцию активных форм кислорода (АФК) и фагоцитарную активность. В отношении продукции АФК и фагоцитарной активности ВМА-21-10 оказывало ингибирующее действие, в то время как ВМА-13-15 – стимулирующее.

В четвертой главе представлены данные в отношении активности соединений ВМА-13-15 и ВМА-21-10 на фоне экспериментального системного воспалительного ответа. Снижение выраженности системного воспалительного ответа под действием исследуемых соединений сопровождалось подавлением активности фактора NFκB, и снижением уровня провоспалительных цитокинов, ингибированием иммунопролиферативных процессов в селезенке, восстановлением субпопуляций лейкоцитов и нормализацией показателей функциональной активности нейтрофилов. Также исследуемые *N*-замещенные производные хиназолина снижали уровень индуцибельной NO-синтазы в сыворотке.

В пятой главе изложены результаты изучения соединения ВМА-21-10 в условиях локального воспалительного ответа (экспериментальное острое повреждение легких). исследуемое соединение эффективно уменьшало выраженность экссудации, снижало число сегментоядерных нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, нормализовало уровень провоспалительных цитокинов, а также препятствовало повышению проницаемости легочных сосудов и, как следствие, развитию отека легких, что было подтверждено результатами морфологического исследования и полуколичественной оценки степени воспаления.

В шестой главе автор представил результаты изучения иммуномодулирующей активности соединения ВМА-13-15 на модели иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом. Исследуемое соединение обладало выраженным иммуностимулирующим действием, выражавшемся в устранении нарушений пролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах и, как следствие, повышением числа лейкоцитов периферической крови с частичным восстановлением их субпопуляционного состава.

В седьмой главе автором были кратко обсуждены и обобщены результаты работы, что позволило обосновать целесообразность дальнейшего изучения *N*-замещенных производных хиназолина в качестве терапевтического подхода в целях коррекции работы иммунной системы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом информации, широким спектром адекватных методик, представленными экспериментальными данными и их корректной статистической обработкой.

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

Результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, включая 3 статьи в изданиях перечня ВАК Минобрнауки РФ, 4 работы в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

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

1. Чем Вы объясните разное действие соединений-лидеров?
2. Какие рекомендации химикам-синтетикам Вы можете дать по совершенствованию хемотипов исследуемых в Вашей работе веществ?
3. Какие методы, по Вашему мнению, в большей степени способствуют выявлению противовоспалительного и иммуномодулирующего действия?
4. Вы с своей работе оценивали уровень трех провоспалительных цитокинов. По Вашему мнению, какой из них способствует развитию воспаления?
5. С какой целью Вы определяли активность индуцибельной синтазы оксида азота? Как эти данные позволяют трактовать механизм действия соединений-лидеров, представленных в Вашей работе?

Заданные вопросы носят дискуссионный или уточняющий характер и не снижают ценности диссертационного исследования все времена.

Заключение

Диссертационная работа Борисова Александра Владимировича на тему: «Иммуномодулирующая активность *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии», представляет собой законченную, самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в выявлении и

изучении новых соединений из числа производных хиназолина, обладающих иммуномодулирующим и противовоспалительным действия, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии и медицинской науки в целом.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология. По своей актуальности, используемым методическим подходам, научной новизне и практической значимости полученных результатов данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Борисов А.В. достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры организации и управления
в сфере обращения лекарственных средств
Института профессионального образования
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



И.Г. Козлов

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Тел.: +7(499) 248-05-53
E-mail: rektorat@sechenov.ru



ДПИС ЗАВЕРЯЮ
Комедина О.В.
12 10 2022

В диссертационный совет 21.2.005.02
 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе Борисова Александра Владимировича «Иммуномодулирующая активность *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О. оппонента	Козлов Иван Генрихович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Ученое звание	профессор
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здзитовецкий Д. Э., Калинина Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Продеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б. и др. Клиническая иммунология: Практическое пособие для инфекционистов. – Красноярск: Поликор, 2021. - 563 с. 2. Сульtimiова Т.Б., Козлова М.В., Гапонов А.М., Савлевич Е.Л., Козлов И.Г. Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза. // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 356-363. 3. Хаитов М.Р., Продеус А.П., Козлов И.Г. Воспаление - друг или враг? // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 6. – С. 670-676. 4. Манских В.Н. Патент РФ 2737878. Способ моделирования асептического перитонита / Манских В.Н., Базилян Э.А., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Козлов И.Г. // Заявка № 2018125970 от 13.07.2018; опубл. 04.12.2020. – 7с. 5. Козлов В.А. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, И.Г.Козлов, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус, А.Г. Борисов. - Красноярск: Поликор, 2020. - 386 с. 6. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Andronova T.M. Regulation by muramyl peptide GMDPA effector functions of NK cells from peripheral blood of healthy donors. EAACI digital congress, 2020, London. // Allergy. – 2020. – Т. 75, № 1505. – С. 432.

	7. Милешина С.Е., Николин А.А., Козлов И.Г. Влияние коллагеновых матрикинов на функциональное состояние лейкоцитов человека. // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 4. – С. 295-303.
	8. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Андронova Т.М., Гурьянова С.В., Шилова Н.В., Козлов И.Г. Безопасность применения препарата "Ликопид®" по мнению врачей различных специальностей. // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 2. – С. 81-92.
	9. Guryanova S., Andronova T., Kozlov I. The role of NOD-2 ligands muramyl peptides in chemotherapy induced cytopenia. // European Journal of Immunology. – 2019. – Т. 49. № suppl3. – С. 1229.
	10. Кенкишвили А.О., Албегова Д.З., Лаптев О.С., Павлова С.И., Албегова Ж.К., Козлов И.Г. Исследование эффектов кверцетина дигидрата в модели ОВА-индуцированной респираторной аллергии у мышей // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 629-634.

Адрес организации по месту работы оппонента

Индекс	119991
Объект	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д. 8, стр. 2
Телефон	+7(499) 248-05-53
e-mail	rektorat@sechenov.ru
Web-сайт	https://www.sechenov.ru/

Козлов И.Г.


подпись



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

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Борисова Александра Владимировича на тему: **«Иммуномодулирующая активность N-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

Совместных публикаций с диссертантом не имею.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку.

О месте и дате защиты информирован.

" 23 " 08 2022 г.


подпись

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Тел.: +7(499) 248-05-53
E-mail: rektorat@sechenov.ru

