

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки, заведующей лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Ворониной Татьяны Александровны на диссертацию 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 в Диссертационный совет 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

В настоящее время поиск и разработка эффективных средств, обладающих иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, остается актуальной проблемой для теоретической и практической медицины, поскольку нарушение работы иммунной системы и воспалительные процессы являются одними из ключевых звеньев в патогенезе многих заболеваний, включая аутоиммунные, инфекционные, аллергические, нейродегенеративные, онкологические и другие.

Существенный интерес в этом плане представляют хиназолины – структурные аналоги пиримидинов. Пиримидины входят в состав природных нуклеотидов, оказывающих полифункциональное влияние на процессы секреции иммуномедиаторов, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, их апоптоза и регенерации. Среди пиримидиновых соединений перспективными в плане разработки новых эффективных и безопасных препаратов, влияющих на иммунную систему, являются производные хиназолина, обладающие доказанным спектром фармакологических эффектов: антибактериальным, иммуностимулирующим, противопаразитарным, ноотропным, противоопухолевым и другими.

На основании вышеизложенного, диссертация Александра Владимировича Борисова, посвященная поиску и детальному изучению иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств в ряду оригинальных *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами, представляется одним из перспективных направлений в современной медицине и является актуальной, современной работой, имеющей высокую значимость для фармакологии и медицины в целом.

Научно- практическая значимость исследования

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны, поскольку все результаты в ней получены впервые. Автором проведен скрининг *in vitro* 25-ти синтезированных *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами и среди них выявлено 2 соединения лидера: 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), обладающие высокой иммуномодулирующей активностью. Углубленное изучение этих соединений в экспериментах *in vivo* показало, что они обладают выраженным иммуномодулирующим, противовоспалительным действием в условиях липополисахарид-индуцированной патологии. Показано, что соединение ВМА-13-15 обладает также выраженным иммунокорригирующим действием в условиях циклофосфамид-индуцированной иммуносупрессии.

Выявленные механизмы иммуномодулирующего действия и коррекции иммунного ответа под влиянием исследуемых соединений в условиях экспериментальной патологии открывают новые возможности в изыскании иммуотропных лекарственных средств среди соединений хиназолиновой природы, синтеза их аналогов с избирательным действием на различные звенья иммунной системы.

Практическая значимость

Диссертационное исследование Борисова А.В. имеет несомненную значимость для фармакологии и медицинской науки. Полученные данные расширяют представления о фармакологической активности исследуемого химического класса соединений. Новые *N*-замещенные производные хиназолина с азотсодержащими функциональными группами под шифрами ВМА-21-10 и ВМА-13-15 можно рассматривать как основу для разработки лекарственных средств, обладающих иммуностимулирующим и иммунокорригирующим действием. Представляется перспективным дальнейший целенаправленный поиск соединений с иммуотропной активностью в этом ряду соединений. Целесообразно проведение всего комплекса доклинических исследований для соединений ВМА-21-10 и ВМА-13-15. Модели экспериментальной патологии, используемые в работе, являются адекватными патологическим процессам в макроорганизме и простыми в воспроизведении, и могут быть рекомендованы как для скрининга соединений с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью *in vitro*, так и для поиска подходов к коррекции воспалительного процесса и восстановления нарушенной функции иммунной системы *in vivo*.

Структура и оформление работы. Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста. Построение диссертации традиционное, соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II–VI), обсуждения результатов (глава VII), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. 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 представлены актуальность, степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлен современный взгляд на способы фармакологической коррекции нарушений работы иммунной системы. Дана характеристика иммуностропных средств и их классификация. Также представлен спектр фармакологической активности и свойства, характерные для хиназолинового скаффолда. Рассмотрены основные модели патологий для изучения иммуномодулирующего действия исследуемых соединений и механизмы, лежащие в основе их развития. На основании приведенных данных была сформулирована концепция данного исследования.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методы изучения иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств *N*-замещенных производных хиназолина под лабораторным шифром «ВМА». Адекватность выбранных методов исследования, анализа и статистической обработки полученных результатов, а также их достоверность не вызывает сомнений.

В третьей главе представлены результаты скрининга 25-ти *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами. В результате были выявлены два соединения с наибольшей иммуностропной активностью: ВМА-21-10 и ВМА-13-15. По результатам изучения влияния исследуемых соединений на функциональную активность нейтрофилов методом спонтанной и индуцированной хемилюминесценции было установлено, что соединения лидеры обладают разнонаправленным типом активности: ВМА-21-10 ингибирует продукцию АФК, а то время как ВМА-13-15 стимулирует продукцию АФК. ВМА-21-10 ингибирует фагоцитарную активность макрофагов, а ВМА-13-15, наоборот, демонстрирует стимулирующее действие.

В четвертой главе представлены результаты изучения иммуномодулирующей активности соединений ВМА-13-15 и ВМА-21-10 в условиях экспериментального системного воспалительного ответа. Курсовое введение исследуемых соединений приводило к статистически значимому снижению активности NF-κB и продукции провоспалительных цитокинов. Исследуемые соединения статистически значимо подавляют иммунопролиферативные процессы в селезенке до значений, сопоставимых с показателями интактных животных, оказывают иммунокорригирующее действие за счет восстановления субпопуляций лейкоцитов, параллельно нормализуя показатели функциональной активности нейтрофилов. Исследуемые *N*-замещенные производные хиназолина снижают концентрацию индуцибельной NO-синтазы в сыворотке до значений, сопоставимых с таковыми у интактных животных. Анализ секреции провоспалительных цитокинов показал, что исследуемые соединения восстанавливают цитокиновую регуляцию иммунного ответа. Исследуемые соединения приводят к нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке животных с экспериментальной патологией.

В пятой главе представлены результаты изучения действия соединения ВМА-21-10 в условиях экспериментального острого повреждения легких. Введение ВМА-21-10 эффективно снижало воспалительные явления в легочной ткани: 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 отражены результаты изучения иммуномодулирующей активности соединения ВМА-13-15 на модели иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом. Введение ВМА-13-15 в условиях экспериментальной иммуносупрессии приводило к коррекции пролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах: повышало лимфоидный индекс и клеточность селезенки и тимуса, а также повышало число лейкоцитов с частично восстановлением их субпопуляционного состава.

В седьмой главе автором представлено обсуждение полученных результатов, из которого следует, что *N*-замещенные производные хиназолина с азотсодержащими функциональными группами обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами, но с наличием преимущественно противовоспалительного действия для соединения ВМА-21-10, а для соединения ВМА-13-15 иммуностимулирующего и

противовоспалительного. Такое сочетание иммуностропной и противовоспалительной активности, свидетельствует о целесообразности и перспективности дальнейшего изучения соединений ВМА-21-10 и ВМА-13-15.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Представленный большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, представление в виде рисунков, таблиц с обстоятельным описанием, позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

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

Основные 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 замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В настоящее время, в период незатухающей эпидемии COVID-19, интересными являются данные о выраженном ингибировании активности NFκB и выработки провоспалительных цитокинов. Могут ли исследуемые Вами вещества разрабатываться в качестве средств для купирования «цитокинового шторма»?

2. По каким показаниям может использоваться соединение ВМА-21-10?

3. Почему Вы в качестве препарата сравнения в своем исследовании взяли дексаметазон, который является очень мощным иммуносупрессором и противовоспалительным средством?

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

Заключение

Диссертация Александра Владимировича Борисова на тему: «Иммуномодулирующая активность *N*-замещенных производных хиназолина с азотсодержащими функциональными группами в условиях экспериментальной патологии», выполненная под научным руководством члена-корреспондента РАН

профессора И.Н. Тюренкова и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершённой, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится 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 действиями, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, методические подходы, научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что 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, Александр Владимирович Борисов, достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук
(шифр специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующая лабораторией психофармакологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»



Татьяна Александровна Воронина

« 19 » октября 2022 года

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
к.б.н.

« 19 » октября 2022 года



В.А. Крайнева

Федеральное государственное – бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (495) 151-18-81,
эл. почта: zakusovpharm@mail.ru

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	Воронина Татьяна Александровна
Учёная степень	доктор медицинских наук
Ученое звание	профессор
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Занимаемая должность	Заведующая лабораторией психофармакологии
Почтовый индекс, адрес	125315, Москва, ул. Балтийская, Д.8
Телефон	+7 (499) 151 -18 -81
Адрес электронной почты	tavoronina@comtv.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Васильчук А.Г., Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Алексеева С.В., Качалов К.С., Воронина Т.А. Влияние ингибиторов циклооксигеназы эторикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2022. – Т. 77. № 1. – С. 22-28. 2. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Воронина Т.А. Этилметилгидроксипиридина сукцинат индуцирует противовоспалительную поляризацию микроглии в мозге стареющих крыс // Биологические мембраны. – 2022. – Т. 39. № 1. – С. 44-53. 3. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 1. – С. 14-19. 4. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2021. – Т. 76. № 2. – С. 61-66. 5. Воронина Н.А., Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А.,

	Голоборщева В.В., Капица И.Г., Воронина Т.А., Морозов С.Г. Изучение влияния гимантана на уровень провоспалительных цитокинов в нигрокаудатном комплексе мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме // Патогенез. – 2021. – Т. 19. № 2. – С. 45-49. 6. Kudryashov N.V., Ivanova E.A., Kalinina T.S., Shimshirt A.A., Kurshin A.A., Zhmurenko L.A., Voronina T.A. Antiexudative effects of finasteride and a new pyrazolo[C]pyridine derivative gzh-72 in acetic acid-induced experimental peritonitis // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – Т. 168. № 4. – С. 453-456. 7. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние гимантана в наружной лекарственной форме на вызванную полным адьювантом Фрейнда неспецифическую воспалительную реакцию у крыс при разных схемах применения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. № 3. – С. 93-101. 8. Матюшкин А.И., Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А. Противовоспалительные свойства гимантана в лекарственной форме для наружного применения на моделях каррагенанового и декстрансульфатного отеков у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. № 5. – С. 29-32.
--	--

Адрес организации по месту работы оппонента

Индекс	125315
Объект	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В.В. Закусова")
Город	Москва
Улица	ул. Балтийская
Дом	д.8
Телефон	+7 (495) 601-23-02
e-mail	zakusovpharm@mail.ru
Web-сайт	https://fnkc.ru

Воронина Т.А. _____

подпись

15 августа 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Т.А. Ворониной заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В.В. Закусова"

к.б.н.

В.А. Крайнева



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, Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации 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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

Совместных публикаций с диссертантом не имею.

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

О месте и дате защиты информирована.

"_15_" августа 2022 г.

 (Т.А. Воронина)
подпись

Адрес: ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", ул. Балтийская, д.8, г. Москва, 125315, +7 (495) 601-23-02, zakusovpharm@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Т.А. Ворониной заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ "НИИ фармакологии им. В.В. Закусова"
к.б.н.

В.А. Крайнева

