

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

30.05 2024 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Никитиной Анастасии Вадимовны на тему: «Соединения на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора – оптимальная платформа для создания лекарственных препаратов с различным спектром психотропной активности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Нейропсихические расстройства являются одной из самых актуальных проблем, стоящих перед сообществом биомедицинских исследователей и клинических специалистов. С одной стороны наблюдается стремительный рост заболеваемости пациентов, с другой существующие подходы к терапии, в том числе к фармакотерапии, являются недостаточно клинически эффективными, а также могут вызывать тяжёлые нежелательные эффекты, серьёзно ограничивающие возможности их практического использования. Всё это подчёркивает необходимость поиска новых фармакологически активных соединений с нейропсихотропным действием и их дальнейшую доклиническую и клиническую разработку.

Одной из фармакологически активных групп, которая потенциально интересна для поиска таких соединений, являются производные фосфорилированных карбоновых кислот (ФКК), содержащие четырёхкоординированный атом фосфора. Настоящая работа посвящена поиску и углублённой доклинической разработке веществ с нейрорпсихическим действием из данной группы. Таким образом тема диссертационной работы Никитиной А.В. представляется актуальной и своевременной.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Никитиной А.В. позволило получить следующие оригинальные результаты:

1) С помощью *in silico* анализа установлена вероятность наличия нейрорпсихотропной активности у 29 соединений среди производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора;

2) В экспериментах на лабораторных животных показана психотропная активность в ряду N-замещенных аммонийных солей (2-этокси-2-оксоэтил) арилфосфиновых кислот, фосфорилированных производных уксусной и муравьиной кислот, а также производных тиосемикарбазидов и их циклических аналогов 1,2,4-триазол-3-тионов;

3) В рамках углублённой доклинической разработки на крысах с фетальным вальпроатным синдромом показано, что введение дифенилфосфинилметангидразида, 2-[(дифенилфосфорил)ацетил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамида и 2-этокси-2-оксоэтанаммониевой соли (2-этокси-2-оксоэтил)фенилфосфиновой кислоты сопровождается снижением тревожности и выраженности поведенческих стереотипных реакций, а также восстановлением нормального социального поведения у экспериментальных животных;

4) Предложен ряд гипотез, связывающих химическое строение производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора с их фармакодинамическими свойствами.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов, научных положений, выносимых на защиту, определяется:

- 1) Адекватным выбором подходов к проведению исследовательской работы, включающим в том числе такой современный метод как компьютерное прогнозирование фармакологической активности соединений;
- 2) Достаточным объёмом экспериментальных исследований, для выполнения работы использовано 2836 самцов белых нелинейных мышей и 378 крыс стока Wistar;
- 3) Использование веществ позитивного контроля.

Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Теоретическая значимость заключается в том, что полученные данные о нейропсихотропной активности новых производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора существенно дополняют фармакологическую характеристику веществ данного класса. Гипотезы, предложенные Никитиной А.В., связывают их химическое строение с эффектами на доклиническом уровне. В будущем это может позволить синтезировать новые активные соединения из данного класса с заданными свойствами:

Практическая значимость заключается в определении наиболее фармакологически активных соединений из каждого из протестированных рядов производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора. Установлено, что 2-этокси-2-оксоэтанаммониевая соль (2-этокси-2-оксотил)(4-хлорфенил)фосфиновой кислоты, дифенилфосфинилметангидразид и 2-[(дифенилфосфорил)ацетил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид перспективны для дальнейших исследований в качестве нейропсихотропных агентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы, полученные в ходе проведения настоящего исследования, могут быть использованы в научно-педагогической практике медицинских вузов, а также в области синтеза и разработки отечественных нейрорепаративных препаратов.

Структура и содержание работы

Диссертация Никитиной А.В. имеет стандартную структуру, изложена на 116 страницах печатного текста и включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы (глава 1), Материалы и методы (глава 2), Результаты исследования (глава 3) и их Обсуждение (глава 4), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список использованных сокращений и цитируемых источников (последний состоит из 135 источников), а также 18 приложений. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 7 таблицами.

В первой главе представлен обзор литературы, который соответствует поднимаемой в диссертации проблеме. В обзоре подробно описаны виды и распространенность расстройств ЦНС, способы коррекции данной группы заболеваний, применяемые в настоящее время, их достоинства и недостатки. Описаны фармакологические свойства ранее изученных, активных фосфорсодержащих соединений, в основе которых лежит четырёхкоординированный атом фосфора. В обзоре отражены современные сведения о методах компьютерного дизайна, а также противовоспалительной активности некоторых известных психотропных соединений.

Во второй главе описаны методы, использованные в ходе проведения диссертационного исследования. Предложенные методы соответствуют поставленным целям и задачам. Кроме того, в данной главе представлены объекты исследования – ряды производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора.

В третьей главе изложены 1) данные компьютерного анализа изучаемых молекул, 2) результаты скринингового исследования отобранных на предыдущем этапе соединений на острую токсичность и психотропную

активность в тесте «Открытое поле» на «здоровых» мышах, 3) результаты углублённого доклинического исследования отобранных на втором этапе веществ в *in vivo* тестах для выявления специфической фармакологической активности.

В четвёртой главе представлена интерпретация полученных результатов и сформулированы гипотезы о влиянии химического строения производных ФКК с четырёхкоординированным атомом фосфора на их фармакодинамические свойства.

Оформление диссертации не вызывает нареканий, работа читабельна. Основные положения сформулированы четко. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Результаты отражены в периодической печати, по теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 4 в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, и 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Замечания по работе

Критических замечаний по работе Никитиной А.В. нет. Наличие незначительного количества орфографических, пунктуационных и стилистических погрешностей не влияет на общее положительное впечатление о работе.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертации, отражена общая характеристика работы. Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Никитиной Анастасии Вадимовны на тему: «Соединения на основе фосфорильного фрагмента с четырёхкоординированным атомом фосфора – оптимальная платформа для создания лекарственных препаратов с различным спектром психотропной активности», является научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для фармакологии и медицины научной задачи по оценке нейрпсихотропных

эффектов в новых рядах соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырёхкоординированным атомом фосфора как потенциальных лекарственных средств с различным спектром нейрорепрогенеративной активности.


Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Никитина Анастасия Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 34 от 16 мая 2024 года.

Заведующий лабораторией фармакологии
поведения отдела психофармакологии,
заместитель директора института фармакологии
им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. акад.И.П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук

Илья Михайлович Суханов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам
Е.В. Руденко
* 20 * 05 2024

