

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Д.С. Яковлева под названием «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Начатое в 50-е годы XX века изучение серотонинергической системы интенсивно продолжается и в настоящее время. За этот период установлена тесная взаимосвязь между разнообразными эффектами серотонина, играющими важную роль в регуляции функциональной активности ЦНС, сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и мочевыделительной системы и теми представителями семейства 5-HT-рецепторов, которые и опосредуют тот или иной эффект серотонина. Также показано, что нарушение обмена серотонина лежит в основе развития многих заболеваний. К настоящему времени идентифицировано значительное количество биологически активных веществ, имеющих сродство к различным представителям семейства 5-HT-рецепторов. Однако детально изучены и внедрены в клиническую практику в основном агонисты 5-HT_{1B/D}-рецепторов, в то время как лекарственные средства, влияющие на другие подтипы 5-HT-рецепторов, в клинической практике представлены в незначительном количестве. Исходя из сказанного, тема диссертационной работы Дмитрия Сергеевича Яковлева, посвященной поиску и изучению лигандов 5-HT_{2A/3/4}-рецепторов, представляется весьма актуальной.

Автор поставил перед собой задачу исследовать серотонинергические, опосредованные через 5-HT_{2a/3/4}-рецепторы, свойства конденсированных производных азолов и экспериментально обосновать перспективность использования представителей данного класса в качестве основы для создания новых оригинальных серотонинергических средств.

Впервые проведя с помощью современных компьютерных систем (PASS и ИТ «Микрокосм») анализ 1532 структур новых производных конденсированных азолов Д.С. Яковлев выявил 154 вещества предположительно с 5-HT_{2A}-активностью, 128 структур - с 5HT₃-активностью и 103 соединения - с 5HT₄-активностью. В дальнейших исследованиях с использованием моделей *in vitro* и частотного анализа была изучена взаимосвязь между структурой, физико-химическими свойствами веществ и вышеуказанными типами активности соединений. Полученные в результате анализа данные позволили выявить новые статистически более значимые структурные дескрипторы для этих видов серотонинергической активности. На основании сделанных выводов в модельных экспериментах *in vitro* и *in vivo* было выявлено вещество «авазол»,

являющееся селективным антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов. Это соединение по сравнению с эталонным препаратом ципрогептадин значительно увеличивает мозговой кровоток в условиях серотониновой нагрузки у животных с субтотальной ишемией головного мозга; обладает антиагрегантным, анальгетическим и анксиолитическим действием. Помимо этого, в проведенных исследованиях было выявлено вещество «эметазол», обладающее свойствами антагониста 5HT₃-рецепторов. Соединение оказывало противорвотное, антидиарейное и анальгетическое действие. Выявленные вещества менее токсичны, чем соответствующие препараты сравнения ципрогептадин и ондансетрон.

Все полученные данные обработаны с помощью адекватных статистических методов и сомнений не вызывают.

Результаты диссертационного исследования Д.С. Яковлева имеют практическое значение. Разработанная методология поиска веществ с 5HT_{2A}- и 5HT₃-антагонистическими свойствами может быть использована для выявления новых соединений с данными видами активности. Полученные результаты являются основой для дальнейшего расширенного доклинического изучения соединений «авазол» и «эметазол» с целью их дальнейшего внедрения в клиническую практику.

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Дмитрия Сергеевича Яковлева под названием «Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов» по актуальности, новизне, методическому уровню, объему исследований, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», доктор медицинских наук

С.А. Крыжановский

Ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологического скрининга, доктор биологических наук

И.Б. Цорин

Подписи д.м.н. С.А. Крыжановского и д.б.н. И.Б. Цорина заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
кандидат биологических наук
16.04.2016 г.

В.А. Крайнева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». 125315. Москва, ул. Балтийская, д.8. e-mail: SAK-538@yandex.ru, tsorinib@yandex.ru. Тел. 8(903)560-04-25.