

ОТЗЫВ

официального оппонента, руководителя отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Ворониной Татьяны Александровны на диссертационную работу Мальцева Дмитрия Васильевича «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность исследования

Проблема лечения расстройства ментальной сферы является особенно актуальной в настоящее время. Так, одно из ведущих мест занимают тревожные расстройства, глобальная распространенность которых колеблется от 3,8% до 25% популяции. Значительная часть пациентов с диагностированным тревожным расстройством является трудоспособным населением. Несмотря на большое количество препаратов, существующий спектр лекарственных средств для коррекции тревожных расстройств имеет широкий спектр побочных эффектов и ограничений применения, а в современных условиях присутствуют проблемы с восполнением препаратов зарубежного производства. Учитывая вышеуказанные факторы, важным является не просто поиск новых высокоэффективных соединений, но и создание новых направлений поиска, в том числе поиск новых химических классов, перспективных для дальнейшей их оптимизации.

В связи с этим, диссертационная работа Дмитрия Васильевича Мальцева, посвященная исследованию перспективности разработки нового ряда изостеров бензимидазола и бензодиазепина, является актуальной и имеет высокий уровень научной новизны и практической значимости.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Получены данные о перспективности изучения нейрорепродуктивных свойств новой группы производных диазепинобензимидазола, а также разработки и оптимизации структур наиболее активных соединений. Осуществлен скрининг более 80 соединений, в основе структуры которых локализованы бензимидазольные и бензодиазепиновые химические каркасы. Изучена зависимость анксиолитического действия, протестированного на *in vivo* модели, от химического строения исследуемых молекул. Определены особенности химических структур, вносящих наибольший вклад в выраженность анксиолитического действия.

Получены данные о наиболее активных соединениях – ДАБ-19 и ДАБ-21. Выраженность их анксиолитического действия подтверждена исследованием на широком диапазоне тестов. Также выявлены зависимости проявляемого действия от дозы и времени введения веществ. Определены нейрорепродуктивные профили соединений.

Показан профиль безопасности соединений лидеров. Изучены нейротоксикологические показатели веществ. Установлено, что вещества не вызывают вторичную аддикцию у животных в тесте «условная реакция предпочтения места». С использованием методов сетевой фармакологии определены предварительные фармакотоксикологические параметры. Установлены средняя летальная доза веществ и определены классы токсичностей соединений.

Степень обоснования и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Актуальность исследования обоснована проведенным анализом данных литературы, характеризующим современное состояние проблемы. Научные положения, представленные в диссертационной работе, обоснованы большим объемом исследований на достаточном количестве экспериментальных животных. Достоверность полученных результатов подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями, использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам.

Сформулированные по результатам работы выводы и научные положения основаны на полученных данных, представленных в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация результатов исследования проведены с использованием адекватных и современных методов обработки информации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В диссертационной работе Мальцева Дмитрия Васильевича представлены данные о новом перспективном классе соединений, на основе комбинации двух привилегированных классов химических соединений – диазепинов и имидазолов, который может быть использован для создания новых высокоэффективных соединений с психотропной активностью и, прежде всего, препаратов с противотревожным действием. Получены данные о высокоактивных веществах (ДАБ-21 и ДАБ-19), по уровню выраженности противотревожного действия не только не уступающие эффектам известных препаратов сравнения, но и, в ряде случаев, превосходящие их. Для соединений-лидеров составлен их профиль их эффектов и безопасности. Показана возможность оптимизации уже изученных соединений. Для соединения ДАБ-19 найден уникальный глутаматергический механизм противотревожного действия.

Полнота изложения основных результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 21 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получено 4 патента на изобретения РФ, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология: п.3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*; п.4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ; п.5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; п.6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п.7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов.

Теоретическая и научно-практическая значимость полученных результатов

Разработанная методология поиска и изучения соединений с потенциальной анксиолитической активностью внедрена в работу ГБУ ВМНЦ, включена в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ,

фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. Полученные данные о взаимосвязи структура-активность исследованных соединений используются в направленном синтезе новых химических структур в лаборатории органического синтеза НИИ физической и органической химии Южного федерального университета.

Показана целесообразность поиска новых соединений анксиолитической активностью среди изостеров бензодиазепинового и бензимидазолового скаффолдов. Продемонстрирована эффективность использования изостеризма при поиске средств с противотревожным действием. Определен наиболее перспективный класс химических производных 11*H*-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола. Создана нейросетевая модель поиска новых соединений с выраженным противотревожным действием. Найдены оригинальные психоактивные соединения: 11-(4-трет-бутилбензил)-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола гидробромид (ДАБ-19) и 11-[2-(1-пирролидил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола дигидрохлорид (ДАБ-21). Установлены эффекты, механизмы реализации противотревожного действия и профиль безопасности новых веществ.

Оценка содержания диссертации и ее завершённости

Структура и оформление работы

Диссертация изложена на 347 страницах текста, содержит 38 таблиц, 77 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 397 наименований, в том числе 74 отечественных и 323 зарубежных источника, и приложения.

Во введении приведено обоснование актуальности темы исследования. Обозначена цель и задачи, раскрыта научная новизна, а также сформулирована теоретическая и практическая значимость работы.

В главе 1 проводится анализ литературных источников по вопросу лечения тревожных расстройств, существующих проблем в выборе лекарственных препаратов, подходах создания и поиска новых кандидатов в лекарственные препараты. Приводятся данные о существующих разработках и используемых подходах в оптимизации химических классов.

Глава 2 посвящена описанию используемых материалов и методов. Выбранные автором методы адекватны поставленным задачам, современны, информативны, позволяют достичь поставленные цели. Обосновывается дизайн исследования, а также выбор соответствующих моделей для изучения эффектов, механизмов действия и безвредности веществ.

В 4 главах описываются результаты исследования.

В главе 3 приведены результаты поиска соединений с анксиолитической активностью среди изостеров бензодиазепина и бензимидазола с применением методов сетевой фармакологии и скрининговыми исследованиями на животных по результатам прогностической оценки. Приведены данные о зависимости искомой активности от химической структуры изучаемых соединений. На основании полученных результатов описано построение мультитаргетного фармакофора. Установлена статистически значимая противотревожная активность производных 11*H*-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола, а также их структурных аналогов, что свидетельствует об обнаружении нового перспективного класса химических соединений. Выявлены новые высокоактивные соединения под шифрами ДАБ-19 и ДАБ-21, являющиеся перспективными для изучения их психофармакологического профиля.

Глава 4 посвящена нейропсихотропным свойствам выявленных по результатам поиска в предыдущей главе наиболее активных соединений. Первым этапом выступает

подтверждение анксиолитического действия соединений, с последующим углубленным изучением противотревожных свойств. Затем приводятся результаты изучения нейropsychотропного профиля веществ. И завершает главу изучение эффектов после двухнедельного введения соединений. Определены основные эффекты соединений ДАБ-21 (анксиолитический, антидепрессивный и антиагрессивный) и ДАБ-19 (анксиолитический, противосудорожный и антиагрессивный).

В главе 5 определены механизмы действия соединений ДАБ-21 (положительный аллостерический модулятор бензодиазепинового сайта ГАМК-рецептора (комбинация субъединиц $\alpha 1/\beta 3/\gamma 2$), действует на 5-HT₂ серотониновые рецепторы, обладает умеренным α_2 -адреноблокирующим действием, слабым глутаматергическим действием, возможно также MAO-ингибирующее действие) и ДАБ-19 (неконкурентный блокатор потенциал-зависимых NMDA-рецепторов, аллостерический модулятор кальций-непроницаемых и кальций-проницаемых AMPA-рецепторов, положительный аллостерический модулятор бензодиазепинового сайта ГАМК-рецептора (комбинация субъединиц $\alpha 1/\beta 3/\gamma 2$), а также усиливает эффекты 5-гидрокситриптофана, обладает слабым α -адренергическим действием, потенциально ингибирует дофамин- β -гидроксилазу и умеренно блокирует кальциевые каналы L-типа), с применением методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*.

Оценка безвредности описана в главе 6, в которой приводятся данные ADMET прогноза, нейротоксикологические параметры соединений, определены уровни токсичности и средняя летальная доза (ДАБ-19 – 150,2 мг/кг, 2 класс токсичности; ДАБ-21 – 863,4 мг/кг, 3 класс токсичности). Приведены данные об отсутствии у веществ аддиктивного потенциала.

В заключительной главе приведено обсуждение результатов исследования. Анализ данных осуществлен подробно и с использованием значительного количества источников, подтверждающих сделанные выводы. Достоверность результатов и выводов, приведенных в диссертационном исследовании, не вызывает сомнения.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, отражают полученные результаты.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. При рассмотрении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Установлено, что соединения ДАБ-19 и ДАБ-21 являются соединениями с политаргетным механизмом действия. Так, соединение ДАБ-19 является блокатором потенциал-зависимых NMDA-рецепторов, оказывает влияние на бензодиазепиновый сайт ГАМКА-рецептора, является модулятором кальций-непроницаемых и кальций-проницаемых AMPA-рецепторов, усиливает эффекты 5-гидрокситриптофана. Какие из этих компонентов механизма действия определяют анксиолитический эффект ДАБ-19 и наличие каких еще эффектов у этого соединения можно предположить? В частности, противогипоксический, противоишемический эффекты?

2. Учитывая, что Ваши соединения являются продуктом комбинации привилегированных подструктур, как Вы считаете, какие фармакофорные элементы структуры веществ ответственны за возникновение выявленных Вами нейropsychотропных эффектов?

3. Как Вы представляете дальнейшие перспективы нового скаффолда диазепинобензимидазола?

4 Почему в качестве препарата сравнения Вами не использовался афобазол, который в настоящее время широко применяется в России в качестве анксиолитического средства?

5 Возможно ли на основании уже проведенных экспериментальных исследований предположить направления клинического применения соединений ДАБ-19 и ДАБ-21?

Все вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

Диссертационная работа Дмитрия Васильевича Мальцева «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для экспериментальной и клинической фармакологии, связанной с поиском новых химических классов соединений для создания веществ с противотревожным действием, не вызывающих седацию, миорелаксацию и зависимость и перспективных для разработки высокоэффективных отечественных препаратов.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической и научной значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Дмитрий Васильевич Мальцев заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Руководитель отдела нейропсихофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заслуженный деятель науки, профессор, доктор медицинских наук



Воронина Татьяна Александровна

Подпись профессора Ворониной Т.А. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», кандидат биологических наук



Васильева Екатерина Валерьевна

«21» мая 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Адрес: Россия, 125315, Москва, ул.Балтийская, д.8 Телефон: +7(499)151-18-81.

Электронная почта: info@academpharm.ru

Официальный сайт организации: <https://www.academpharm.ru/>



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Ворониной Татьяне Александровне по диссертации Мальцева Дмитрия Васильевича на тему: «**Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных**» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Воронина Татьяна Александровна	1938, Российская Федерация	руководитель отдела нейробиофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»	Доктор медицинских наук, профессор, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фабомогизол не влияет на физиологическое развитие мышей линии BALB/c в раннем постнатальном периоде / И. Г. Капица, А. А. Алымов, Е. А. Вальдман, Т. А. Воронина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 5. – С. 11-15. 2. Антидепрессивная активность производного пиррола[1,2a][1,4]диазепина ГМАЛ-24 в тесте вынужденного плавания у мышей / А. О. Королев, А. В. Волкова, Я. С. Козин, Т. А. Воронина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 3. – С. 77-81. 3. Влияние афобазола и флуоксетина на депрессивноподобное поведение мышей BALB/C при моделировании расстройства аутистического спектра / И. Г. Капица, А. А. Алымов, Е. В. Савинкова, Т. А. Воронина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 7. – С. 3-7. 4. Влияние острого плавательного стресса на поведенческие и нейрохимические эффекты производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 и диазепам у мышей BALB/c и C57BL/6 / Н. В. Кудряшов, П. Л. Наплекова, А.

				<p>В. Волкова, ..., Т. А. Воронина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 8. – С. 973-995.</p> <p>5. Анксиолитические и антидепрессивные свойства производных пиридо[1,2-а]пириимидина ПИОН-934 и ПИОН-935 в эксперименте / В. Б. Наркевич, П. Л. Наплекова, С. В. Никитин, Т.А. Воронина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 11. – С. 8-11.</p>
--	--	--	--	---

Согласна на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

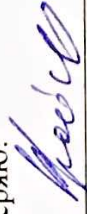
Оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейробиофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»



Воронина Татьяна Александровна

Подпись доктора медицинских наук Ворониной Татьяны Александровны удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», к.б.н.



Крайнева Валентина Александровна

« 15 » марта 2024 года



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
Адрес организации: 125315, Москва, Балтийская, 8
Тел. +7 (499) 151 18 81, +7 (499) 151 56 39
E-mail: info@academpharm.ru
Официальный сайт: <https://www.academpharm.ru/>