

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России Оковитого Сергея Владимировича на диссертацию Мальцева Дмитрия Васильевича «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Тревожные расстройства являются одними из самых распространенных заболеваний ментальной сферы в России и в мире. Они являются существенными факторами снижения качества жизни, а также повышенного риска инвалидизации и смертности населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире зарегистрировано более 260 млн человек с различными тревожно-фобическими патологиями. В России до 10% населения имеют признаки какого-либо нарушения психической деятельности.

Проблема терапевтической коррекции ментальных патологий на сегодняшний день является весьма актуальной. В настоящее время существует широкий ряд препаратов с нейрорепрессивной активностью, однако он не в полной мере соответствует запросам клиницистов. Это связано со значительным количеством побочных эффектов, и, в ряде случаев, с неэффективностью препаратов, а также развитием нежелательных эффектов. Таким образом, разработка новых классов анксиолитических препаратов имеет большое значение в текущих условиях.

Диссертация Мальцева Дмитрия Васильевича посвящена изучению противотревожной активности изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов, с дополнительным изучением иных нейрорепрессивных активностей представленных классов. Данное направление перспективно в современной фармакологии и обуславливает актуальность проведенной работы.

Достоверность и новизна исследования

Оценена перспективность изучения нейрорепроductive свойств новой группы производных диазепинобензимидазола, а также дальнейшей разработки и оптимизации структур наиболее активных соединений. Произведен поиск активных веществ среди 81 соединения, сочетающих в своей структуре бензимидазольные и бензодиазепиновые химические каркасы. Изучена зависимость анксиолитического действия, выявленного на модели «приподнятый крестообразный лабиринт», от химического строения исследуемых молекул. Определены особенности фармакофорных групп, вносящих наибольший вклад в выраженность анксиолитического действия.

В ходе работы найдены наиболее активные соединения под шифрами ДАБ-19 и ДАБ-21. Присутствие анксиолитического действия верифицировано достаточным числом повторений на широком пуле методик. Определены дозо- и времязависимые изменения действия веществ. Составлены нейрорепроductive профили указанных соединений.

Приведен токсикологический профиль соединений-лидеров. Установлена нейротоксикологическая безопасность введения соединений на беспородных мышцах-самцах, а также отсутствие потенциала веществ к возникновению вторичной аддикции 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 токсичности соединений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов

Представленный объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, описание и анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, как обоснованные. 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 ходе выполнения Мальцевым Дмитрием Васильевичем диссертационной работы был найден новый химический класс соединений с химерной диазепинобензимидазольной структурой, на основе которого могут быть синтезированы новые высокоэффективные соединения с анксиолитическим действием. Получены данные о высокоактивных веществах ДАБ-19 и ДАБ-21, по уровню выраженности противотревожного действия не только не уступающие диазепаму. Для соединений-лидеров составлен профиль присущих им эффектов и оценена безопасность. Показана возможность оптимизации исследованных скаффолдов. Для соединения ДАБ-19 показан уникальный антиглутаматергический механизм 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, а также свидетельство о регистрации базы данных.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п.3, п.4, п.5, п.6, п.7).

Теоретическая и научно-практическая значимость полученных результатов

Разработанная методология поиска и изучения соединений с потенциальной анксиолитической активностью внедрена в работу ГБУ ВМНЦ, а также включена в учебно-методический процесс кафедр фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ и 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 ФОХ ЮФУ г. Ростов-на-Дону.

Показана целесообразность поиска новых анксиолитически активных соединений среди изостеров бензодиазепинового и бензимидазолового скаффолдов. Продемонстрирована актуальность изостерического подхода к конструированию новых кандидатов в лекарственные средства. Определен наиболее перспективный с фармакологической точки зрения класс химических производных 11*H*-[1,3]дiazепино[1,2-а]бензимидазола. Полученный пул данных положен в основу создания и обучения нейросетевой модели поиска соединений с выраженным противотревожным действием. Найдены оригинальные психоактивные соединения: 11-(4-*трет*-бутилбензил)-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazепино[1,2-а]бензимидазола гидробромид под шифром ДАБ-19 и 11-[2-(1-пирролидил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazепино[1,2-а]бензимидазола дигидрохлорид под шифром ДАБ-21. Установлены механизмы действия и профиль безопасности новых веществ.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 347 страницах машинописного текста, содержит 38 таблиц и 77 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав собственных исследований и обсуждения их результатов, выводов и практических рекомендаций, списка

литературы, включающего 397 наименований, в том числе 74 отечественных и 323 зарубежных источника, и приложения.

Во введении обоснована актуальность проведенной работы. Обозначена цель и задачи, раскрыта научная новизна, а также сформулирована теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Автор обзора рассматривает существующие разработки других научных групп в данном направлении, а также представляет перечень подходов к современному исследованию новых соединений на нейропсихотропную активность. Выделены современные подходы используемые при планировании синтеза новых перспективных молекул, в частности описывается перспектива использования изостеризма.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Используемые автором методы адекватны, и способствуют решению поставленных задач. Описаны методы статистической обработки результатов. Стоит отметить качественно прописанный дизайн исследования и обоснование выбора методов. Также широкий спектр методов оценки позволяет говорить о высоком уровне доказательности полученных результатов.

В третьей главе приведены результаты поиска соединений с анксиолитической активностью среди изостеров бензодиазепа и бензимидазола с применением методов сетевой фармакологии с последующими скрининговыми исследованиями по результатам прогнозной оценки на классической модели «приподнятый крестообразный лабиринт». Изучена зависимость искомой активности от химической структуры исследуемых соединений. На основании полученных результатов построен мультитаргетный фармакофор, содержащий в своей структуре основные группировки, ответственные за анксиолитическое действие. Построена и обучена нейросетевая системная мультитаргетная модель поиска веществ в противотревожной активности. Установлена статистически значимая активность производных 11H-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола, а также их структурных аналогов, что

свидетельствует об обнаружении нового перспективного класса химических соединений. Выявлены высокоактивные соединения под шифрами ДАБ-19 и ДАБ-21, являющиеся перспективными для их дальнейшего изучения.

В четвертой главе с целью уточнения и детализации эффекта, выявленного в результате скрининговых исследований, определены иные нейрорепсихотропные свойства соединений-лидеров, включая антидепрессивное, анальгетическое, антиконвульсивное, антикомпульсивное, миорелаксирующее, а также некоторые свойства соединений при длительном введении. Уточнен профиль анксиолитической активности соединений ДАБ-19 и ДАБ-21 с определением дозо- и времязависимых характеристик. Продемонстрирован достоверный анксиолитический эффект лидеров, не только в классических тестах, но и на моделях «тревожно-фобического состояния» и «хронического непредсказуемого легкого стресса». Отдельно стоит указать отсутствие миорелаксирующего и гипногенного действия изучаемых производных диазепинобензимидазола, что качественно отличает эффекты классических производных диазепаина от комбинированной структуры ДАБов.

В пятой главе определены спектры механизмы действия соединений ДАБ-19 и ДАБ-21 с применением методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Вещество ДАБ-19 преимущественно является неконкурентным блокатором потенциал-зависимых NMDA-рецепторов и аллостерическим модулятором кальций-непроницаемых и кальций-проницаемых AMPA-рецепторов. Является также положительным аллостерическим модулятором бензодиазепинового сайта ГАМК-рецептора, а также обладает слабым α -адренергическим действием.

Соединение ДАБ-21 является также положительным аллостерическим модулятором бензодиазепинового сайта ГАМК-рецептора, действует на 5-HT₂ серотониновые рецепторы, обладает умеренным α_2 -адреноблокирующим действием, слабым глутаматергическим действием, и, возможно, также MAO-ингибирующим действием.

В шестой главе исследована токсичность новых соединений с определением средней летальной дозы на белых беспородных мышах-самцах, определены классы токсичности веществ (ДАБ-19 – 2 класс токсичности, ДАБ-21 – 3 класс токсичности), изучены свойства в тесте по S.Irwin, а также рассчитаны параметры ADMET прогноза. Показано отсутствие вторичной аддикции в тесте «условная реакция предпочтения места».

В заключительной главе приведено обсуждение результатов диссертационного исследования, достоверность которых не вызывает сомнения. Анализ данных осуществлен с привлечением значительного количества источников литературы, обосновывающих сделанные выводы. Диссертация завершается 9 выводами, соответствующими полученным результатам. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

Работа написана хорошим научным языком. Все сведения, приводимые автором, аргументированы и свидетельствуют о высокой научной подготовке.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в исследовании состоит в непосредственном участии планирования и выполнения научной работы, формулировки цели, задач исследования, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработана концепция и дизайн исследования. Предложенные автором новые подходы аргументированы и базируются на современных научных представлениях.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований могут быть полезны для научно-исследовательских разработок в интересах изыскания новых высокоэффективных и безопасных противотревожных средств. Материалы работы также могут быть включены в курсы лекций по фармакологии, медицинской химии.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет, однако, следует отметить определенные оформительские погрешности. Так, автором оставлена одна пустая страница (стр. 103), а также порой в рисунках и таблицах использованы шрифты, отличающиеся от Times New Roman или меньшего кегля.

При рассмотрении диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Чем можно объяснить, что выявленная противотревожная активность диазепама в эквимолярной дозе оказалась меньше таковой у тофизопама?

2. Насколько безопасным с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему может быть умеренное α_2 -адреноблокирующее действие ДАБ-21 при его длительном применении?

3. Насколько безопасной может быть полипотентность действия изученных препаратов в отношении различных рецепторов при их длительном применении? В чем может быть преимущество таких средств по сравнению с высокоселективными фармакологическими агентами?

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мальцева Дмитрия Васильевича «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, кли-

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 Оковитом Сергее Владимировиче 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
Оковитый Сергей Владимирович	1968, Российская Федерация	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ	Доктор медицинских наук, профессор, 14.03.06 14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология.	<ol style="list-style-type: none"> 1. A method for chronic registration of brain cortical electrical activity in rats / Yu. I. Sysoev, V. A. Prikhodko, R. D. Idiyatullin [et al.] // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2022. – Vol. 58. – No 1. – P. 292-301. 2. Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб <i>Danio rerio</i> в тесте "Новый аквариум" / В. А. Приходько, А. В. Кан, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3(23). – С. 83-86. 3. Влияние феназепам на амплитудные характеристики ритмов электрокортикограмм у крыс / А. В. Кан, В. А. Приходько, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 4(24). – С. 108-111. 4. Электрокортикография в нейрофармакологических исследованиях на мелких лабораторных животных / Ю. И. Сысоев, Д. Д. Шиц, М. М. Пучик [et al.] // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 86, No. 11s. – P. 143. 5. Влияние производных диметиламинотанола на

				<p>двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле» / Е. Ю. Чистякова, Д. С. Лисицкий, С. В. Оковитый // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 86, No. 11s. – P. 157a.</p>
--	--	--	--	--

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

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

«15» апреля 2024 г.



С.В. Оковитый

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А., тел.: 8 (812) 499-39-00, e-mail: sergey.okovity@pharmintotech.com ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

