

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновациям
федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет» Министерства
образования и науки Российской
Федерации



Т.Ю.Резниченко

«17» мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Мальцева Дмитрия Васильевича на тему «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки) в диссертационный совет Д 21.2.005.02, созданный на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Актуальность исследования

Группа анксиолитических средств представлена в клинической практике достаточно широко, эффективность их применения у пациентов с невротическими нарушениями ментальной сферы имеет ряд ограничений. Поиск новых соединений с противотревожным действием является актуальным, что формирует потребность в проведении исследований по поиску новых, эффективных в отношении тревожных расстройств, кандидатов в лекарственные препараты.

Среди широкого количества подходов, используемых при поиске соединений, особый интерес вызывают оригинальные подходы по комбинированию и оптимизации diazepamовой структуры, в частности,

предложенный в текущей работе подход, по использованию изостеров диазепинового и имидазолового скаффолдов.

Такой подход имеет одно из основных преимуществ - поиск в ряду наиболее активного класса транквилизаторов, производных бензодиазепина. В то же время, второй скаффолд представлен одним из наиболее известных анксиолитиков, не подлежащих рецептурному учету – афобазолом.

Указанные препараты имеют ряд существенных ограничений. Так, для производных диазепина характерны: вялость, сонливость, повышенная утомляемость; атаксия, притупление эмоций, снижение быстроты реакций и концентрации внимания, ухудшение кратковременной памяти, смазанная речь; спутанность сознания, депрессия; антероградная амнезия. Для них также возможно развитие привыкания, лекарственной зависимости, синдрома отмены. В то же время, для производного 1Н-бензимидазола характерно развитие эффекта к концу первой недели приема, а максимальный эффект достигается через 4 недели.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

В рамках диссертационной работы Мальцева Д.В. теоретически и экспериментально обоснован нейропсихотропный потенциал нового класса соединений, в основе которого комбинированная структура, совмещающая диазепиновый и имидазоловый фрагменты. Отмечена зависимость выраженности фармакологического эффекта от химической структуры производных.

Исследованы новые перспективные анксиолитические вещества, а также определены их фармакологические параметры, в частности на широком диапазоне моделей подтвержден противотревожный потенциал соединений; изучена зависимость выраженности эффекта от дозы вещества, а также времени введения; изучен нейропсихотропный профиль соединений; исследована безопасность экспериментальных веществ.

Выявлены 2 соединения лидера: ДАБ-21 и ДАБ-19. Соединение ДАБ-19 охарактеризовано как вещество, проявляющее устойчивые

анксиолитический и противосудорожный эффекты, обладающее антиагрессивным действием. Для него также показано низкоселективное высокоспецифичное антиглутаматергическое действия, положительное аллостерическое модулирующее действие на бензодиазепиновый сайт ГАМКА-рецептора, усиление эффектов серотонинового звена. Изучен показатель средней смертельной дозы соединения ДАБ-19 – 150,2 мг/кг.

Соединение ДАБ-21 оказывает выраженное анксиолитическое и антидепрессивное действия, для него характерны антиагрессивный и анальгетический эффекты. Для вещества указаны ГАМК-, адрено- и серотонинергические эффекты. Показатель ЛД₅₀ соединения ДАБ-21 равен 863,4 мг/кг.

Приоритетность исследования подтверждена патентами РФ на изобретение RU 2636785 C1 от 01.12.2017, RU 2629022 C1 от 24.08.2017, RU 2662242 C1 от 25.07.2018 и RU 2800550 от 24.07.2023, а также регистрацией базы данных RU 2022621744 от 15.07.2022. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной и прикладной фармакологии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором представлен значительный объем экспериментальных данных. Исследования проведены на нелинейных половозрелых белых мышах-самцах массой 17-23 г (n=2016), мышах самцах линии C57BL/6 массой 18-22 г (n=48) и нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 190-210 г (n=228). В рамках работы на анксиолитическую активность было протестировано и оценено 81 соединение - производные различных химических классов. Работа представляет собой одноцентровое, рандомизированное доклиническое исследование, имеющее целью изучение новых анксиолитических средств. Методология исследования согласуется с рекомендациями, изложенными в главе 16 «Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического)

действия лекарственных средств» (Воронина Т.А. с соавт., 2012). Дизайн исследования четко структурирован и имеет логично выстроенный план проведения исследований. Отмечается высокий уровень разнообразия использованных методов.

Данные экспериментов подробно представлены в виде рисунков, таблиц и описания. Ряд таблиц вынесен в приложение. Таким образом, большой объем экспериментальных данных и их глубокий анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Область исследования и полученные результаты соответствуют следующим пунктам специальности:

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, геной 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.

Тема диссертационного исследования выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, где функционирует школа фармакологии, имеющая богатые традиции и связи в области изучения новых фармакологических классов химических соединений.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Структура и оформление работы

Работа 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. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, выделяет научную новизну полученных результатов, отмечает практическую значимость работы, приводит положения, выносимые на защиту, определяет личный вклад в объеме проведенного исследования, указывает степень достоверности результатов, приводит информацию об уровне апробирования результатов, методологию и методы исследования.

В главе 1 содержится обзор современной литературы, посвященной созданию анксиолитиков и актуальности поиска новых веществ, относящихся к дневным транквилизаторам. Рассмотрены вопросы

изостеризма, современные подходы к поиску и исследованию инновационных средств с анксиолитическими свойствами, показаны особенности рекомендаций по лечению тревожных расстройств, а также существующие достижения в разработке препаратов с психотропным действием. Обозначено современное состояние проблемы фармакокоррекции тревожных заболеваний.

В главе 2 описаны материалы и методы настоящего исследования. Было исследовано 81 соединение, производные комбинаций и оптимизированных структур бензимидазольного и бензодиазепинового скэффолдов. Приведен подробный дизайн проводимых исследований с их описанием.

Главы 3-6 включают описание собственных результатов.

В главе 3 можно выделить 3 этапа исследования различных производных гетероциклических структур. В начале методами сетевой фармакологии проведен прогноз перспективности изучения различных изостеров с применением тест-системы PASS, после чего верификация активности указанных соединений была проведена *in vivo* с применением теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». Эмпирическими методами проанализирована взаимосвязь уровня активности изучаемых соединений и их химического строения для каждого химического класса. Осуществлен математический анализ полученных данных, в завершении чего построена фармакофорная модель вещества с анксиолитическим действием для наиболее перспективного класса - диазепинобензимидазола. В заключении главы отмечены основные структурные особенности, внесшие наибольший вклад в выраженность противотревожного действия, и обозначены наиболее перспективные соединения ДАБ-21 и ДАБ-19.

4 глава. Представлены результаты, подтверждающих ранее сделанное предположение о наличии у наиболее активных веществ анксиолитического действия. Эффекты подтверждаются на широкой батарее тестов. Расширяются представления о зависимости изучаемого эффекта в

зависимости от дозы и времени введения соединений. Следующим шагом является составление нейропсихотропного профиля соединений ДАБ-19 и ДАБ-21.

Глава 5 посвящена изучению возможных механизмов действия соединений лидеров. Исследование имеет логичную структуру, используемую при изучении возможных механизмов действия. Так, в начале используются методы сетевой фармакологии, основанные на 2 различных принципах предсказания возможных механизмов реализации противотревожного действия, на основании чего составляются предпочтительные направления оценки мишеней. Затем методами *in vivo* и *in vitro* производится анализ направлений действия. Из наиболее значимых результатов можно выделить уникальный антиглутаматовый эффект соединения ДАБ-19. В целом, подход является универсальным и логичным, по результатам которого определяют основные механизмы, наиболее ассоциированные с противотревожной активностью соединений.

В **6 главе** приводятся данные о безопасности субстанций, в частности, как классических параметров средней смертельной дозы, так и специфические характеристики нейротоксикологических эффектов и аддитивного потенциала веществ.

В **главе 7** приведено обсуждение результатов исследования. Анализ данных осуществлен подробно и использованием значительного количества источников, подтверждающих сделанные выводы. Достоверность результатов и выводов, приведенных в диссертационном исследовании, не вызывает сомнения.

В заключительной части работы резюмированы результаты и сформулированы выводы. Выводы диссертации, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и целям.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Результаты исследования Д.В. Мальцева могут быть использованы в дальнейшем в качестве основы для создания эффективного лекарственного средства для профилактики и лечения ментальных расстройств, связанных тревожными и депрессивными заболеваниями (генерализованное тревожное расстройство, фобическое тревожное расстройство, тревожно-депрессивное расстройство и другие). Полученные в ходе исследования материалы, подтверждающие специфическую активность соединений, а также токсические характеристики позволят расширить количество потенциальных химических классов для разработки соединений с психотропными эффектами. Полученные знания о закономерностях проявляемого эффекта от химического строения, механизмах и мишенях действия наиболее активных веществ могут быть использованы в учебном процессе по дисциплине «Фармакология».

Полнота изложения диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертационного исследования опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях в полном объеме. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 21 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ. Получено 4 патента на изобретения РФ, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Замечания и вопросы к работе

Диссертационное исследование является целостным, законченным и производит весьма благоприятное впечатление как по сути, так и по оформлению. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В ходе рецензирования диссертационной работы, возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Соединение ДАБ-19 показано низкоселективное высокоспецифичное антиглутаматергическое действия, положительное аллостерическое модулирующее действие на бензодиазепиновый сайт ГАМКА-рецептора, усиление эффектов серотонинового звена. Соединение ДАБ-21 обладает

ГАМК-, адрено- и серотонинергические эффектами. Какие на Ваш взгляд могут быть еще дополнительные мишени у этих соединений

2. Есть ли информация о фармакокинетике соединений лидеров.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мальцева Дмитрия Васильевича «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленной к публичной защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология при научном консультировании Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, д.м.н., профессора Спасовым Александром Алексеевичем, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение значимой научной проблемы, имеющей существенное значение в области медицины и фармакологии. Работа соответствует требованиям пп. 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, Мальцев Дмитрий Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация, автореферат и настоящий отзыв обсуждены на открытом заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, протокол № 10 от «17» мая 2024 г.

Отзыв ведущей организации на диссертацию составлен профессором, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, директором НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», доктором медицинских наук Покровским Михаилом Владимировичем.

Доктор медицинских наук (14.00.25), профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»

Покровский Михаил Владимирович

Тел.: 8(4722)301373; email: Pokrovskii@bsu.edu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Адрес: 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85,

тел.: 8(4722) 30-12-11,

E-mail: Info@bsu.edu.ru, Сайт: <https://БелГУ.рф>

Личную подпись
удостоверяю
Ведущий специалист
по кадрам
департамента управления
персоналом



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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Мальцева Дмитрия Васильевича по теме «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание</p>	<p>Карловская Евгения Анатольевна – ректор Белгородского государственного национального исследовательского университета, д.э.н., доцент</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Покровский Михаил Владимирович - заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), д.м.н. (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), профессор</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследование нейропротективных соединений в ряду новых производных этилтиадиазола / Р. Ф. Череватенко, О. В. Анциферов, С. Я. Скачилова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 263-272. 2. Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропозтина человека на модели геморрагического инсульта у крыс / П. Д. Колесниченко, О. В. Щерблыкина, Н. И. Нестерова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 169-180. 3. Острые и хронические депрессивные расстройства у больных с онкологической патологией головы и шеи / Л. М. Барденштейн, В. К. Леонтьев, А. Ю. Дробышев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 7. – С. 27-33. 4. Когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией и катарактой / Н. М. Агарков, М. М. Яблоков, Д.

	<p>А. Коняев, Н. В. Попова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 83-90.</p> <p>5. Лечение когнитивных и поведенческих расстройств у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции: обзор литературы / Ю. В. Нестерова, Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 498-506.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	308015
Город	Белгород
Улица	Победы
Дом	85
Телефон	(4722) 30-12-96
e-mail	Info@bsu.edu.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по науке и инновациям



Резниченко Т.Ю.

ПЕЧАТЬ