

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК МАЛЬЦЕВА ДМИТРИЯ ВАСИЛЬЕВИЧА

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.06.2024, протокол №17

О присуждении Мальцеву Дмитрию Васильевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Анксиолитические свойства изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их производных» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 15.03.2024, протокол №6 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Мальцев Дмитрий Васильевич 16.09.1987 года рождения. В 2010 году окончил Волгоградский государственный педагогический университет, естественно-географический факультет с присуждением степени магистра естественно-научного образования по направлению «естественно-научное образование». С 2010 по 2013 год проходил обучение в аспирантуре на кафедре фармакологии и биоинформатики ВолГМУ. По окончании аспирантуры успешно защищена кандидатская диссертация на тему: «5-НТ2А-антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологического действия» с присвоением ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Диплом кандидата наук (приказ 22.06.2015 №625/нк-2).

С 2011 г. Мальцев Дмитрий Васильевич ассистент кафедры фармакологии ВолГМУ. В настоящее время работает в должности доцента кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Научный консультант: академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, Спасов Александр Алексеевич, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, профессор.

Официальные оппоненты:

Воронина Татьяна Александровна; доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», –

Оковитый Сергей Владимирович; доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Крылов Илья Альбертович, доктор медицинских наук, доцент, директор Института фармакологии и фармации, заведующий кафедрой фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород в своем положительном заключении, подписанным Покровским Михаилом Владимировичем, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктором медицинских наук, профессором, отмечает, что диссертация Мальцева Д.В. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей существенное значение в области медицины и фармакологии. Работа соответствует требованиям п.9, «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Отзыв утвержден, подписан проректором по науке и инновациям ФГАОУ ВО «Белгородского государственного национального исследовательского университета»; к.э.н. Резниченко Татьяной Юрьевной и завизирован гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 88 опубликованных работ. По теме 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.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Consensus Ensemble Multitarget Neural Network Model of Anxiolytic Activity of Chemical Compounds and Its Use for Multitarget Pharmacophore Design / P. M. Vassiliev, D. V. Maltsev, A. A. Spasov, M. A. Perfiliev, M. O. Skripka, A. N. Kochetkov // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – P. 731.

2. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel C2,C3- Quinoxaline Derivatives as Promising Anxiolytic Agents / D. V. Maltsev, M. O. Skripka, A. A. Spasov, P. M. Vassiliev, M. A. Perfiliev, L. N. Divaeva, A. A. Zubenko, A. S. Morkovnik, 38 A. I. Klimenko, M. V. Miroshnikov, V. G. Klochkov, L. R. Ianalieva // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No 22. – P. 14401.

3. Searching for new anxiolytic agents among derivatives of 11- dialkylaminoethyl-2,3,4,5-tetrahydrodiazepino[1,2-a]benzimidazole / D. V. Maltsev, A. A. Spasov, D. S. Yakovlev, P. M. Vassiliev, M. O. Skripka, M. V. Miroshnikov, K. T. Sultanova, A. N. Kochetkov, L. N. Divaeva, T. A. Kuzmenko, A. S. Morkovnik // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2021. – Vol. 161. – P. 105792.

4. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 2,3,4,5-tetrahydro[1,3]diazepino[1,2-A]benzimidazole derivatives as promising anxiolytic and analgesic agents / D. V. Maltsev, A. A. Spasov, P. M. Vassiliev, M. O. Skripka, M. V.

Miroshnikov, N. V. Eliseeva, Y. V. Lifanova, A. N. Kochetkov, T. A. Kuzmenko, L. N. Divaeva, A. S. Morkovnik // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – No 19. – P. 6049.

5. Screening of anxiolytic properties and analysis of structure-activity relationship of new derivatives of 6-(4-methoxy)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-a][2,3]benzodiazepine under the code RD / M. O. Skripka, A. A. Spasov, D. V. Maltsev, M. V. Miroshnikov, D. S. Yakovlev, K. T. Sultanova, M. A. Kochergin, L. N. Divaeva // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 7. – No 2. – P. 31-37.

6. Анксиолитическая активность производных 11H-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-a]бензимидазола и 2-меркаптобензимидазола / А. А. Спасов, О. Н. Жуковская, Д. В. Мальцев, М. В. Мирошников, М. О. Скрипка, К. Т. Султанова, А. С. Морковник // *Биоорганическая химия*. – 2020. – Т. 46. – № 1. – С. 92-100.

7. Influence of Diazepino[1,2-a]benzimidazole derivative (DAB-19) on behavioral aspects of animals / D. V. Maltsev, A. A. Spasov, M. V. Miroshnikov M. O. Skripka, L. N. Divaeva // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6. – No 3. – P. 9-14.

Патенты и изобретения:

1. Мальцев Д. В. Гидрогалогенид 1-(3,4-диметоксифенил)-2-(7,8-диметил-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-a]бензимидазол-11-ил)этанона, обладающий обезболивающей и анксиолитической активностью / Л. Н. Диваева, А. А. Спасов, Д. В. Мальцев, Т. А. Кузьменко, А. С. Морковник, Д. С. Яковлев, А. С. Таран, В. И. Петров, М. В. Богославцева // Патент на изобретение RU 2636785 С1, 01.12.2017.

2. 11-(4-трет-Бутилбензил)- и фенацилзамещённые 2, 3, 4, 5-тетрагидро[1,3]дiazеино [1, 2-a]бензимидазола, обладающие анксиолитической активностью / Л. Н. Диваева, А. А. Спасов, В. И. Петров, Т. А. Кузьменко, А. С. Морковник, Д. С. Яковлев, Д. В. Мальцев, А. С. Таран, В. А. Анисимова // Патент на изобретение RU 2629022 С1, 24.08.2017.

3. Гидробромид 11-(4-трет-бутилбензил)-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-a]бензимидазола, обладающий анксиолитической и противосудорожной активностью / Л. Н. Диваева, А. А. Спасов, Т. А. Кузьменко, Д. В. Мальцев, А. С. Морковник, А. С. Таран, В. И. Петров // Патент на изобретение RU 2662242 С1, 25.07.2018.

4. Соединения с анксиолитической активностью / П. М. Васильев, Д. В. Мальцев, М. А. Перфильев, А. А. Спасов, М. О. Скрипка, А. Н. Кочетков // Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022621744, 15.07.2022.

5. Блокатор ионотропных глутаматных рецепторов / О. И. Барыгин, М. Ю. Дрость, Л. Н. Диваева, А. С. Морковник, В. С. Сочнев, А. А. Спасов, Д. В. Мальцев // Патент на изобретение RU 2800550, 24.07.2023.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Ураков Александр Ливиевич, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор,

Александровский Юрий Анатольевич, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России, ЗДН РФ, член корреспондент РАН, д.м.н., профессор,

Самотреева Марина Александровна, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор,

Бейер Эдуард Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.,

Елисеева Екатерина Валерьевна, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный клинический фармаколог ДФО, д.м.н., профессор,

Венгеровский Александр Исаакович, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор, Заслуженный работник высшей школы России,

Самородов Александр Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент,

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый подход поиска соединений с анксиолитической активностью среди различных изостеров бензимидазольного и бензодиазепинового скаффолдов, позволивший выявить возможности использования изотеризации различных базовых скаффолдов для создания молекул с высоким уровнем психотропной активности;

доказана анксиолитическая активность наиболее перспективных веществ – ДАБ-21 и ДАБ-19, являющихся производными 11Н-2,3,4,5- тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола;

показана градация частоты выявления высокоактивных/активных/низкоактивных/неактивных соединений среди изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов: 11Н-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазолы > 1,4-дифенил-5Н-[1,2,5]триазеино[5,4-а]бензимидазолы > 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-а][2,3]бензодиазепины > 5Н-2,3-бензодиазепины > 2-меркаптобензимидазолы > 3,4,5,6-тетрагидро-2а,6а,10b-триазабензо[а]циклопента[сd]азулен-2а-иумы > С2, С3 –хиноксалины;

найден новый перспективный класс соединений – 11Н-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазолы, проявляющих анксиолитическую активность. Для 21 из 38 соединений, уровень проявляемого эффекта сопоставим с действием diaзепамa в дозе 1 мг/кг и афобазола в дозе 5 мг/кг;

выявлено соединение ДАБ-21 (11-[2-(1-пирролидил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2a]бензимидазола дигидрохлорид), являющееся аллостерическим модулятором бензодиазепинового сайта ГАМК_{α1/β3/γ2} рецептора, потенцирующее серотонинергические эффекты, опосредуемые через 5-HT₂ серотониновые рецепторы, оказывающее выраженное анксиолитическое и антидепрессивное действия;

установлено, что соединение ДАБ-19 (11-(4-трет-бутилбензил)-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-a]бензимидазола гидробромид) является низкоселективным высокоспецифичным блокатором глутаматергических ионотропных рецепторов (NMDA- и AMPA-рецепторов), оказывающим положительное аллостерическое модулирующее действие на бензодиазепиновый сайт ГАМК_A рецептора, усиливающим эффекты 5- гидрокситриптофана.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана целесообразность поиска новых соединений с анксиолитической активностью среди изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов, применительно к проблеме диссертации результативно использованы комплексы методов конструирования новых соединений, в том числе изостеризации, комбинирования привилегированных структур, а также базовых методов оптимизации молекул;

создан новый перспективный класс соединений – 11H-[1,3]дiazеино[1,2-a]бензимидазолы с высоким уровнем анксиолитического, антидепрессивного, и противосудорожного видов действий;

показана эффективность использования изостеризма при поиске противотревожных средств, а также возможности оптимизации молекул без существенной потери выраженности эффекта искомой активности;

определены перспективы дальнейшего применения результатов исследования в разработке инновационных лекарственных средств для лечения тревожных заболеваний;

заложены основы создания лекарственных препаратов с оригинальной структурой и механизмом действия для лечения тревожно-фобических и тревожно-депрессивных расстройств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработаны представления о закономерности между анксиолитической активностью изостеров бензодиазепинового и бензимидазольного скаффолдов и их химической структурой **и внедрены** в научно-исследовательскую работу лаборатории органического синтеза НИИ физической и органической химии Южного федерального университета;

полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, фармакологии, клинической фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России;

показана возможность использования изостеризма при поиске противотревожных средств, а также его комбинировании с иными методами оптимизации химических структур;

найдены новые фармакологически активные соединения, обладающие мультитаргетной противотревожной активностью, с сопутствующими антидепрессивными, противосудорожными и анальгетическими эффектами;

выявлены закономерности «структура-активность», необходимые для оптимизации выявленных активных соединений и получения их модифицированных аналогов;

обоснована целесообразность расширенного доклинического изучения соединений: ДАБ-19 – с устойчивым анксиолитическим и противосудорожным действием; ДАБ-21 – с выраженным анксиолитическим и антидепрессивным действиями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что диссертантом проведен подробный анализ литературы по теме исследования, использовались современные методы анализов, статистическая обработка проведена с использованием адекватных статистических методов, диссертационная работа иллюстрирована таблицами и диаграммами; теория работы построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации и по смежным областям; идея базируется на анализе практических данных, научные выводы и практические рекомендации обоснованы глубоким анализом полученных результатов.

Исследование выполнено в несколько этапов: на первом этапе выполнен поиск соединений с анксиолитической активностью с использованием методов *in silico* и *in vivo*, с последующей оценкой зависимости проявляемого эффекта от структуры соединений и построена нейросетевая модель оценки искомой активности. По результатам поиска выявлены 2 наиболее активных соединения ДАБ-19 и ДАБ-21. На втором этапе изучена нейропсихотропная активность соединений лидеров. Получены данные о фармакодинамических характеристиках веществ, определен фармакодинамический профиль соединений, как при однократном, так и при 2-х недельном введениях. На третьем этапе определены возможные механизмы реализации противотревожного действия соединений, с использованием методов *in silico*, *in vivo* и *in vitro*. На завершающем этапе установлены параметры безопасности веществ.

Использованные методы исследования информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа (GraphPad Prism, версия 8.0). Научные положения и выводы диссертации обоснованы и логичны, соответствуют цели и задачам исследования, базируются на полученных экспериментальных данных.

Теория диссертационной работы построена на новых оригинальных идеях и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации и по смежным областям; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску соединений с анксиолитической активностью и лечению тревожных расстройств; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования. **Установлено** качественное и количественное совпадение результатов исследования об активности веществ и препаратов сравнения с данными, опубликованными в независимых рецензируемых научных изданиях. Представленные диссертантом данные о психотропной активности новых соединений и их интерпретация оригинальны и в других исследованиях не

встречаются. **Использованы** наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем лично проведен подробный анализ современной литературы по теме диссертации, определен дизайн исследования, выбрана методология исследования. При написании диссертационной работы автором лично выполнен сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи, основанные на результатах исследования, и подготовил заявки на соответствующие изобретения.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 20 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Мальцеву Дмитрию Васильевичу ученую степень доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки) за решение актуальной 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, зависимость и перспективных для разработки высокоэффективных отечественных препаратов.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий, диссертационный совет в количестве зарегистрированных 21 человека (из 24, входящих в состав совета), проголосовали: за – 20, против – нет, воздержавшихся – нет. По техническим причинам д.м.н. Черников М.В., присутствовавший на заседании в дистанционном формате, не принял участие в тайном голосовании с использованием электронного голосования «Криптовеч».

Председатель
диссертационного совета 21.2.005.02
академик РАН, д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент

Проректор по научной деятельности
д.м.н., доцент

20.06.2024



В.И. Петров

О.В. Шаталова

С.В.Поройский