ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Самотруевой Марины Александровны на диссертацию Калитина Константина Юрьевича «Нейропсихотропные свойства новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Социальная значимость таких состояний, как психотические расстройства, эпилепсия и хронические болевые синдромы обусловлена их широкой распространенностью, а также тяжелым и прогрессирующим характером течения. Это неизбежно приводит к существенному снижению качества жизни пациентов. Данная группа заболеваний сопряжена со значительными социально-экономическими потерями и требует постоянного совершенствования методов фармакологической коррекции.

Дополнительную значимость рассматриваемой проблеме придает сложность патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования психоневрологических нарушений. Применение существующих методов терапии нередко ограничивается развитием перекрестной фармакорезистентности или возникновением нежелательных реакций. В связи с этим обоснована необходимость направленного поиска новых безопасных нейротропных соединений, способных избирательно воздействовать на ключевые звенья патогенеза и обеспечивать стойкий терапевтический эффект.

В представленной работе основное внимание уделено изучению новых неконденсированных и конденсированных производных бензимидазола. Данные соединения традиционно рассматриваются в медицинской химии как перспективная основа для создания биологически активных веществ с высокой аффинностью к различным биологическим мишеням. Значительный

терапевтический потенциал и широкие возможности химической модификации этой группы веществ создают необходимые предпосылки для разработки оригинальных отечественных препаратов, способных конкурировать с зарубежными аналогами.

Следует подчеркнуть, что актуальность диссертации определяется также самой логикой исследования. Автор не ограничивается эмпирическим фармакологическим скринингом, а предлагает комплексную стратегию поиска нейропсихотропных веществ, объединяющую методы компьютерного моделирования, технологии машинного обучения, электрофизиологии и классической экспериментальной фармакологии. Такой междисциплинарный подход отвечает современным тенденциям развития медико-биологической науки, где приоритетными являются не изолированные наблюдения, а интегративные платформы, позволяющие ускорить отбор молекул с заданными свойствами, повысить прогностическую ценность доклинических исследований и оптимизировать разработку лекарственных средств.

Таким образом, актуальность темы исследования К.Ю. Калитина продиктована как фундаментальными потребностями нейрофармакологии, так и практическими задачами по поиску эффективных и безопасных средств коррекции тяжелых нарушений функций центральной нервной системы. Представленный труд также имеет прикладную направленность, поскольку полученные данные открывают новые возможности для направленного синтеза биологически активных молекул, оптимизации доклинического скрининга и формирования прочной научной базы для создания препаратов с антипсихотическим, противосудорожным, анальгетическим и противозудным действием.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Представленная диссертационная работа содержит новые сведения о фармакологических свойствах конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола, проявляющихся на уровне центральной нервной

системы. Принципиальной особенностью исследования является то, что фармакологические эффекты изучаемых соединений охарактеризованы в неразрывной связи с изменениями биоэлектрической активности мозга и функциональным состоянием его отдельных структур, что придает работе нейрофизиологическую глубину и отличает ее от стандартного фармакологического скрининга.

Для соединения РУ-1205 охарактеризованы анальгетические и противозудные свойства, установлена роль околоводопроводного серого вещества и большого ядра шва в реализации нисходящего ингибирующего контроля боли. Соединение не вызывает нарушений рабочей памяти и седативных эффектов, характерных для неселективных каппа-опиоидных агонистов, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности. Атипичная антипсихотическая активность соединения РУ-31 подтверждена на валидированных моделях психотических расстройств, включая коррекцию позитивной, негативной и когнитивной симптоматики. В нейрофизиологическом исследовании зафиксировано восстановление спектральных характеристик биоэлектрической активности и функциональной связности между медиальной префронтальной корой и гиппокампом в условиях экспериментального психоза. Для соединения BIF-72 выявлены противосудорожные и нейропротективные свойства в моделях острой генерализованной, фокальной и хронической эпилепсии, а также в условиях нейровоспаления и ишемического повреждения мозга. Болезнь-модифицирующий характер его действия, выражающийся в снижении тяжести и частоты судорожных приступов при хроническом эпилептогенезе, открывает перспективу патогенетической терапии эпилепсии.

Теоретическая значимость исследования состоит в расширении знаний о бензимидазольном ядре как химической основе для создания веществ с различными механизмами центрального действия. Полученные данные расширяют представления о взаимосвязи между химическим строением производных бензимидазола, их рецепторным профилем, характером

изменений биоэлектрической активности мозга и итоговым фармакологическим ответом. Результаты дополняют сведения о роли каппа-опиоидной и серотониновой систем в регуляции болевой чувствительности и психотических состояний, а также о нейрофизиологических механизмах эпилептогенеза и нейропротекции.

Практическая ценность исследования состоит в определении активных соединений-лидеров с анальгетической, противозудной, антипсихотической, противосудорожной и нейропротективной активностью, перспективных для последующего доклинического изучения. Созданная база данных производных бензимидазола и построенные QSAR- и фармакофорные модели могут быть использованы для направленного синтеза и отбора новых биологически активных веществ. Проведенная оценка нейротоксикологического профиля наиболее активных соединений создает необходимую основу для следующих этапов их разработки. Полученные результаты внедрены в научно-исследовательскую и учебно-методическую деятельность ВолгГМУ, а данные по взаимосвязи строения и активности используются при направленном синтезе новых химических структур.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными и достоверными. Исследование базируется на большом объеме экспериментальных данных. В работе использован обширный массив объектов и методов: библиотека из 2443 производных бензимидазола, поведенческие модели, модели психотических расстройств, судорог, нейровоспаления и ишемии мозга, методы электрофизиологии, биохимические исследования, а также современные методы статистической обработки и машинного обучения. Материалы и методы изложены подробно, дизайн исследования логичен и соответствует поставленным задачам.

Следует положительно оценить то обстоятельство, что соискатель не ограничился скрининговой оценкой фармакологической активности, а предпринял попытку многоуровневого анализа механизмов действия исследуемых соединений. Это существенно усиливает доказательную базу исследования. Достоверность результатов также подтверждается апробацией основных положений работы на научных конференциях и публикацией результатов в рецензируемых изданиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом и замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 286 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 93 рисунками и 30 таблицами; библиографический указатель включает 470 источников, в том числе значительное число современных зарубежных статей, опубликованных за последние 5 лет. Работа выстроена в классическом стиле, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора наук.

В первой главе представлен аналитический обзор современных подходов к поиску нейропсихотропных веществ среди соединений с бензимидазольным кором. Она включает рассмотрение актуальности проблемы, современных подходов к направленному поиску веществ, вопросов виртуального скрининга, анализа сигналов мозговой активности, а также обзора рецепторных мишеней и нейропсихотропных свойств производных бензимидазола. Такая структура литературного обзора представляется оправданной и отражает хорошую ориентацию автора в проблеме. Важным достоинством главы является не только широта охвата, но и стремление автора подвести литературный анализ к формулировке собственной исследовательской стратегии.

Во второй главе диссертации полно и последовательно изложены материалы и методы исследования. Приведены сведения об исследуемых

соединениях, экспериментальных животных, использованных реактивах, оборудовании и программном обеспечении.

Третья, четвертая и пятая главы составляют основное содержание собственных исследований. Они логично структурированы по фармакологическим направлениям. В третьей главе последовательно изложены результаты, касающиеся производных бензимидазола с каппа-опиоидной агонистической активностью, включая *in silico* анализ, биопотенциал-опосредованное исследование механизма действия, patch-clamp данные, локальные эффекты в структурах головного мозга, противозудные свойства, а также оценку когнитивного и поведенческого профиля соединения РУ-1205. В четвертой главе рассмотрены вопросы атипичной антипсихотической активности 5-HT_2A-антагонистов, включая QSAR-моделирование, фармакофорный поиск, молекулярный докинг, анализ LFP-сигналов, нейрофармакологические тесты и поведенческое профилирование соединения РУ-31. Пятая глава посвящена противосудорожным и нейропротективным свойствам новых производных бензимидазола, включая изучение соединения BIF-72 на моделях острой и хронической эпилепсии, нейровоспаления и ишемии мозга, а также анализ его нейротоксикологического профиля. Такое построение работы свидетельствует о высокой степени ее завершенности и позволяет рассматривать диссертацию как концептуально цельное исследование, а не как набор разрозненных экспериментов.

Шестая глава посвящена аналитическому обобщению результатов исследования и их обсуждению в контексте современных данных фармакологии, нейронауки и медицинской химии. В ней систематизированы результаты, полученные при изучении производных бензимидазола с анальгетической, противозудной, антипсихотической, противосудорожной и нейропротективной активностью, а также дана их комплексная интерпретация с позиций предложенной автором стратегии направленного поиска новых нейропсихотропных соединений.

В заключении суммированы основные результаты диссертационной работы, подтверждающие научную обоснованность выбранного направления исследования, перспективность производных бензимидазола для разработки новых нейропсихотропных средств и практическую значимость разработанного методического подхода. Сделан вывод о целесообразности дальнейшего полного цикла доклинических исследований выявленных соединений-лидеров.

С точки зрения оформления принципиальных замечаний не возникает. Работа имеет классическую для диссертаций структуру, иллюстрирована большим количеством рисунков и таблиц. Библиографический список, насчитывающий более 250 наименований отечественной и зарубежной литературы, отражает полноту проведенного аналитического поиска

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, в ходе рассмотрения диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. В какой мере предложенный биопотенциал-опосредованный подход с применением алгоритмов машинного обучения может рассматриваться как универсальный инструмент раннего скрининга нейропсихотропной активности, и каковы его ограничения при прогнозировании клинической эффективности соединений?
2. Можно ли рассматривать выявленные изменения биоэлектрической активности мозга не только как маркер фармакологической активности соединений, но и как физиологический предиктор безопасности?
3. Каков вклад периферических механизмов в реализацию эффектов выявленных каппа-опиоидных агонистов?

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, из них 13 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки

России, а также 2 учебных пособия. Кроме того, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ. Основные положения работы были представлены на российских и международных научных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной 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* – в диссертации выполнен поиск новых нейропсихотропных веществ среди конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола, проведены QSAR-моделирование, фармакофорный анализ, молекулярный докинг и последующее экспериментальное изучение отобранных соединений; п. 4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ – работа включает комплексную оценку структурного многообразия производных бензимидазола, разработку подходов к направленному поиску соединений-лидеров и исследование взаимосвязи их строения с каппа-агонистической и 5-HT_2A-антагонистической активностью; п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток – в диссертации изучены механизмы действия новых производных бензимидазола с использованием электрофизиологических методов, поведенческих тестов, моделей психотических расстройств, судорог, нейровоспаления и ишемии мозга; п. 7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств – в работе проведена комплексная оценка

нейротоксикологического профиля наиболее активных соединений, включая анализ влияния на двигательную активность, координацию движений, мышечный тонус, когнитивные функции и выраженность нежелательных поведенческих эффектов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основные положения исследования: его цель, задачи, методологию, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, а также основные результаты и выводы. Представленный материал позволяет составить полное представление о содержании диссертации и в целом соответствует ее ключевым идеям и выводам. Автореферат также отвечает регламентированным требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней и утвержденным Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Калитина Константина Юрьевича на тему: «Нейропсихотропные свойства новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена значимая научная проблема направленного поиска активных нейропсихотропных веществ с определением механизмов их действия и спектра фармакологической активности. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие фармакологии и создают основу для разработки новых лекарственных средств.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Калитина Константина Юрьевича соответствует требованиям п. 9 - 14

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология), профессор

Марина Александровна Самотруева

«26» 10 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.А. Самотруевой заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Б.И.Кантемирова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Телефон: +7 (8512) 52-53-13
E-mail: ms1506@astgmu.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 ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Калитина Константина Юрьевича «Нейропсихотропные свойства новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

ФИО	**Год рождения, гражданство**	**Место основной работы (организация, должность)**	**Ученая степень, ученое звание специальность, по которой защищена диссертация**	**Основные работы**
Самотруева Марина Александровна	г. Астрахань, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский	Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая	1. Мурталиева В.Х. Семакс как модулятор психоэмоционального статуса крыс в условиях экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессе / В.Х. Мурталиева, А.Л. Ясенявская, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, М.А. Самотруева // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43. № 3. С. 39-49.

		государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, заведующий	фармакология), профессор	2. Мурталиева В.Х. Стресспротекторная активность экстракта astragalus physodes на модели "социального" стресса // В.Х. Мурталиева, А.А. Цибизова, М.У. Сергалиева, М.А. Самотруева // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9. № 3. С. 347-356. 3. Самотруева М.А. Изучение антимикробной активности новых производных хиназолина в отношении staphylococcusaureus / М.А. Самотруева, А.А. Старикова, А.А. Цибизова, С.Ю. Козлов, И.Н. Тюренков, А.А. Озеров // Сибирский научный медицинский журнал. 2025. Т. 45. № 3. С. 127-133. 4. Сергалиева М.У. Скрининговое исследование психотропной активности нейропептидных соединений в условиях мерказолилового гипотиреоза / М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, М.А. Самотруева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024. Т. 27. № 10. С. 45-51.

				5. Сергалиева М.У. Анксиолитическая активность нейропептида MET-THR-LYS-PRO-ARG-PRO-GLY-PRO // М.У. Сергалиева, В.Х. Мурталиева, А.Л. Ясенявская, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, М.А. Самотруева // В книге: Нейронаука для медицины и психологии. Материалы XX Международного междисциплинарного конгресса. Москва, 2024. С. 247-248.

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

Оппонент

Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),

профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России М.А. Самотруева

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных М.А. Самотруева

«23» 06 2026 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.А. Самотруевой заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кантемирова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121. Телефон: +7(8512) 66-94-78. E-mail: post@astgmu.ru. Сайт: https://astgmu.ru