ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Покровского Михаила Владимировича 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

Актуальность темы диссертационного исследования напрямую связана с высокой медицинской, социальной и научной значимостью разработки новых лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы. В работе представлены литературные данные, подтверждающие, что психические и неврологические расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости, существенно снижают качество жизни пациентов, нередко приводят к стойкой утрате трудоспособности, инвалидизации и преждевременной смертности. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о важном значении проблемы психических расстройств и иных заболеваний ЦНС как в мировом масштабе, так и в Российской Федерации.

Кроме того, следует отметить, что существующие фармакологические подходы, несмотря на достигнутые успехи, не обеспечивают в полной мере решения ключевых терапевтических задач. Так, при эпилепсии у значительной доли пациентов сохраняются приступы даже на фоне адекватно подобранной терапии, что свидетельствует о сохраняющейся проблеме фармакорезистентности. В лечении расстройств психотического спектра современные антипсихотические препараты, обладая доказанной эффективностью в отношении продуктивной симптоматики, ограниченно влияют на негативные и когнитивные нарушения и нередко вызывают выраженные нежелательные реакции. Не менее актуальной остается проблема разработки новых анальгетических средств с более благоприятным профилем безопасности, поскольку применение нестероидных противовоспалительных

препаратов и опиоидных анальгетиков связано с существенными ограничениями. Сохраняется также потребность в эффективных средствах для лечения хронического зуда, фармакотерапия которого во многих случаях остается неудовлетворительной.

В этой связи представляется обоснованным поиск новых химических структур для создания оригинальных лекарственных соединений с нейропсихотропной активностью. Выбор производных бензимидазола в качестве объекта исследования является научно аргументированным, поскольку данный класс соединений характеризуется широким спектром биологической активности и способен взаимодействовать с различными нейромедиаторными системами. Как показано в диссертации, производные бензимидазола представляют значительный интерес в качестве потенциальных антипсихотических, противосудорожных, анальгетических и нейропротективных агентов, что делает их перспективной основой для дальнейших фармакологических исследований.

Следует отметить, что, несмотря на накопленные к настоящему времени сведения о фармакологическом потенциале соединений с бензимидазольным ядром, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Это касается, прежде всего, молекулярных механизмов действия данных веществ, направленного поиска соединений-лидеров с заданным спектром нейропсихотропной активности, а также комплексной оценки их эффективности и безопасности на доклиническом этапе. В связи с этим выполненное исследование, основанное на сочетании современных методов и подходов, следует признать своевременным и полностью соответствующим современному уровню развития экспериментальной фармакологии.

Диссертация имеет не только фундаментальное, но и практическое значение, поскольку направлена на решение одной из актуальных задач фармакологии по поиску и экспериментальному изучению новых эффективных и безопасных нейропсихотропных средств.

Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной, соответствует современным потребностям фармакологии, нейронауки и практического здравоохранения, а выполненная работа представляет значительный интерес как в теоретическом, так и в прикладном отношении.

Научная новизна, значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость полученных результатов для науки определяется расширением существующих представлений о производных бензимидазола как о перспективной химической структуре для создания новых лекарственных средств центрального действия. Работа содержит новые данные о спектре биологической активности исследованных соединений, обосновании перспектив их дальнейшего применения и возможностях направленного поиска веществ с заданными свойствами.

Автором предложена методология направленного поиска новых нейропсихотропных соединений среди производных бензимидазола, включающая в себя методы *in silico*, электрофизиологические, поведенческие и нейрофармакологические подходы, которые позволяют выявить перспективные вещества и провести углубленную оценку их фармакологического профиля.

В работе показана агонистическая активность соединения РУ-1205 по отношению к каппа-опиоидным рецепторам, установлены его анальгетические и противозудные свойства. Также выявлена атипичная антипсихотическая активность соединения РУ-31 и доказаны противосудорожные и нейропротективные свойства соединения BIF-72. Указанные результаты существенно расширяют представления о фармакологическом потенциале производных бензимидазола.

Выявленные в ходе исследования соединения и предложенные методологические подходы могут найти применение при проведении последующих работ, связанных с оптимизацией перспективных веществ, оценкой их терапевтического потенциала и формированием новых направлений поиска лекарственных препаратов для лечения психических и неврологических расстройств. Следовательно, работа обладает практической направленностью и представляет интерес для дальнейшего развития фармакологических исследований прикладного характера.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность основных положений, результатов и выводов диссертации не вызывает принципиальных возражений. Диссертационная работа выполнена в соответствии с заявленной целью, а поставленные задачи сформулированы корректно и последовательно решены в ходе исследования.

Структура работы отличается внутренней логикой, обеспечивающей последовательный переход от анализа современного состояния проблемы и обоснования выбранных методических подходов к изложению собственных результатов и их итоговому обобщению.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса современных методов исследования, адекватных поставленным задачам, достаточным объемом экспериментального материала, а также корректной интерпретацией полученных данных. Следует отметить, что сформулированные в диссертации положения и выводы основаны на представленных результатах, не выходят за пределы фактического материала и в достаточной степени отражают содержание выполненного исследования. В связи с этим основные положения, результаты и выводы диссертации могут быть признаны обоснованными и достоверными.

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

Диссертационная работа характеризуется логичной структурой, последовательным изложением материала и внутренней согласованностью всех ее разделов. Выбранные исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а распределение материала по главам позволяет проследить переход от теоретического обоснования проблемы и выбора методологии к получению собственных экспериментальных данных, их анализу и обобщению. Работа включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений и список литературы, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Диссертация изложена на 286 страницах, иллюстрирована 93 рисунками и содержит 30 таблиц; библиографический список включает 470 источников, в том числе значительное число современных публикаций.

В первой главе представлен подробный анализ проблемы поиска нейропсихотропных веществ с бензимидазольным ядром. Автором рассмотрены современные подходы к выявлению соединений с нейропсихотропной активностью, возможности виртуального скрининга, вопросы анализа биоэлектрической активности мозга, а также фармакологические мишени, имеющие значение для терапии расстройств психотического спектра, эпилепсии, болевого синдрома и иных патологических состояний. Обзор литературы носит аналитический характер, содержит систематизированный массив современных отечественных и

Пятая глава посвящена исследованию противосудорожных и нейропротективных свойств новых производных бензимидазола и содержит значительный объем оригинальных экспериментальных данных. Автором представлены результаты компьютерного прогнозирования активности соединений с использованием QSAR-моделирования, молекулярного докинга и молекулярной динамики, а также данные биопотенциал-опосредованной оценки их противосудорожного действия. На основании полученных результатов проведен отбор наиболее перспективных соединений для углубленного фармакологического анализа. В главе приведены данные скринингового изучения противосудорожной активности соединений BIF-70 и BIF-72 в тестах максимального электрошока и коразоловых судорог, а также результаты расширенного исследования спектра противосудорожного действия BIF-72 на моделях фокальной и хронической эпилепсии. Существенный интерес представляют материалы, посвященные изучению нейропротективных и противовоспалительных эффектов соединения BIF-72 на моделях нейровоспаления и ишемического повреждения мозга. Кроме того, в главе рассмотрен нейротоксикологический профиль данного соединения, включая его влияние на двигательную активность, координацию, когнитивные функции и наличие аверсивных свойств.

Шестая глава содержит обсуждение результатов и представляет собой обобщающий раздел диссертации, в котором автором последовательно проанализированы основные итоги проведенного исследования. В главе выполнено сопоставление данных, полученных в различных разделах работы, и дана их интерпретация в контексте современных представлений о механизмах нейропсихотропной активности производных бензимидазола. Это позволяет оценить место полученных результатов в системе современных научных знаний и определить их значение для дальнейшего развития данного направления исследований. Следует отметить, что обсуждение носит не формальный, а аналитический характер. Автор стремится выявить взаимосвязи между структурными особенностями исследованных соединений, их предполагаемыми молекулярными мишенями и установленными фармакологическими эффектами.

В целом содержание диссертации полностью соответствует ее теме, цели и задачам. Все главы взаимосвязаны, логически дополняют друг друга и образуют единое завершенное исследование. Работа характеризуется значительным объемом собственных экспериментальных данных, современным методическим уровнем, высокой степенью

аргументированности и выраженной практической направленностью. Выводы диссертации логически вытекают из содержания соответствующих разделов и подтверждаются представленным фактическим материалом. Это позволяет оценить диссертацию как завершенный самостоятельный научно-квалификационный труд, выполненный на высоком профессиональном уровне.

В части оформления диссертация в целом соответствует установленным требованиям, предъявляемыми к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора наук. Работа хорошо структурирована, содержит достаточное количество таблиц, рисунков и пояснительного материала, облегчающих восприятие изложенных результатов. Библиографический список является обширным и отражает современное состояние исследуемой проблемы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие обсуждения:

1. В диссертации исследованы соединения с различными видами нейропсихотропной активности (анальгетической, противозудной, антипсихотической, противосудорожной и нейропротективной). Какое из указанных направлений автор считает наиболее перспективным для дальнейшей доклинической разработки?
2. В какой степени выявленные свойства соединения РУ-1205 позволяют рассчитывать на сокращение нежелательных эффектов, характерных для соединений данного класса, при переходе к последующим этапам исследования?
3. По результатам исследования соединение РУ-31 рассматривается как перспективный кандидат с атипичной антипсихотической активностью. Как автор оценивает соотношение выявленной эффективности данного соединения и его потенциальных преимуществ по сравнению с существующими атипичными антипсихотиками?
4. Соединение BIF-72 проявило не только противосудорожные, но и нейропротективные свойства. Можно ли, по мнению автора, рассматривать данный эффект как основание для более широкого изучения соединения в отношении других патологических состояний и какие экспериментальные направления в этом случае являются первоочередными?

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Содержание диссертации и ее основные результаты в полной мере находят отражение в опубликованных работах автора. По теме исследования издано 26 печатных работ, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных и 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Основные положения диссертации были представлены на российских и международных научно-практических конференциях, что свидетельствует о достаточной степени их научной апробации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Содержание исследования отвечает п. 3 паспорта специальности, поскольку работа посвящена поиску и выявлению новых фармакологически активных веществ среди впервые изученных производных бензимидазола с использованием подходов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*.

Работа также соответствует п. 4, так как в ней изучена зависимость «структура-активность» и проведен целенаправленный отбор перспективных соединений-лидеров.

Соответствие п. 5 определяется исследованием механизмов действия веществ в экспериментах на животных, на срезах мозга, с применением электрофизиологических, биохимических и поведенческих методов.

Кроме того, диссертация соответствует п. 7 паспорта, поскольку включает доклиническое изучение безопасности наиболее активных соединений с оценкой их нейротоксикологического профиля, влияния на координацию движений, мышечный тонус и когнитивные функции.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертации, ее актуальность, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию, основные результаты и выводы. Структура автореферата соответствует логике диссертационного исследования, а изложенные в нем положения согласуются с основными результатами диссертации.

Заключение

Диссертация на тему «Нейропсихотропные свойства новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола» является завершенной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной для фармакологии научной проблемы выявления перспективных производных бензимидазола и обоснования их фармакологического потенциала. По актуальности, объему выполненных исследований, уровню научной новизны, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Оппонент
Заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Михаил Владимирович Покровский

«05» 10 2026 г.

Личную подпись Покровского М.В.
удостоверяю
Начальник отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения «05» 10 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Адрес организации: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.
(4722) 30-12-11; pokrovskii@bsuedu.ru; сайт: https://bsuedu.ru/bsu/

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**
Покровский Михаил Владимирович	1960 г., Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»	Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор	1. Pokrovskii V. Use of laser speckle contrast imaging for distribution of animals by severity of brain tissue damage in a neonatal hypoxia-ischemia model in mice / V. Pokrovskii, K. Lapin, V. Antonova, M. Korokin, O. Gudyrev, V. Gureev, L. Korokina, O. Scheblykina, A. Nesterov, M. Maslinikova, I. Chatsky, D. Mukhamedov, M. Pokrovskii // Brain Sciences. 2026. Т. 16. № 1. 2. Степенко Ю.В. Оценка нейропротекторной активности пептидного миметика гетерорецептора EPOR/CD131 при моделировании нейродегенеративных процессов

		(НИУ «БелГУ»), кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий		/ Ю.В. Степенко, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, М.В. Покровский, А.С. Зеленцова, Е.В. Кузубова, А.А. Пересыпкина, Е.А. Патраханов, Т.Ю. Юрова, А.А. Попов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024. Т. 87. № 4. С. 9-14. 3. Шмигерова В.С. Изучение нейропротекторного действия композиции на основе тетрапептида НАЕЕ, цинка и человеческого сывороточного альбумина при моделировании тау-протеинопатии / В.С. Шмигерова, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, М.В. Покровский, М.Ю. Скоркина, А.В. Солин, А.И. Радченко, Н.С. Жунусов, О.В. Щеблыкина, А.А. Пересыпкина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024. Т. 87. № 5. С. 3-8. 4. Бибик И.В. Определение комплексного критерия анальгетической активности новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в эксперименте / И.В. Бибик, М.В. Покровский, Е.Ю. Бибик, К.А. Фролов, С.Г. Кривоколыско, В.В. Доценко, А.А. Панков // Вятский медицинский вестник. 2023. № 3 (79). С. 37-44. 5. Покровский М.В. Связь EPOR/CD131-опосредованной нейропротекции при хронической экспозиции этанола у крыс с

				модуляцией экспрессии генов аутофагии, апоптоза, нейровоспаления и нейрональной регенерации / М.В. Покровский, В.О. Солдатов, М.А. Затолокина, М.В. Корокин, М.В. Кубекина, О.А. Пученкова, Е.Е. Поветка, Э.С. Миллер, М.А. Жученко, О.Ю. Бушуева // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 91-98.

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, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» М.В. Покровский

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных М.В. Покровский

«22» 06 2026 года

Личную подпись удостоверяю
Начальник отдела кадрового обеспечения Управления организационного и и кадрового обеспечения «22» 06 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Адрес организации: 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул. Победы, д. 85.
Тел.: (4722) 30-12-11. E-mail: Info@bsuedu.ru. Официальный сайт: https://bsuedu.ru