ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Оковитого Сергея 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

Проблема терапии заболеваний центральной нервной системы сохраняет свою исключительную медико-социальную значимость для современного здравоохранения. Это обусловлено неуклонным ростом их распространенности, тяжестью клинического течения, а также склонностью к хронизации с частыми рецидивами. Расстройства данной группы приводят к выраженному снижению качества жизни пациентов, затрагивая их когнитивную, эмоциональную и социальную сферы. В текущей структуре заболеваемости психические и неврологические нарушения стабильно занимают лидирующие позиции по показателям первичной обращаемости.

В этих условиях поиск новых подходов к фармакотерапии становится особенно своевременным. Существующий арсенал лекарственных средств, применяемых в неврологии и психиатрии, далеко не всегда позволяет достичь желаемого клинического результата.

В качестве перспективного направления для создания новых лекарственных кандидатов автор обоснованно выбирает производные бензимидазола. Этот класс гетероциклических соединений привлекает внимание исследователей благодаря своему структурному разнообразию и богатым возможностям для направленной химической модификации. Известно, что молекулы на основе бензимидазола способны проявлять широкий спектр биологической активности. Однако, несмотря на

накопленные данные об их фармакологическом потенциале, возможности применения этих соединений для разработки новых антипсихотических, противосудорожных, анальгетических средств изучены далеко не полностью.

Успешная реализация этой задачи открывает новые пути для фармакологической коррекции патологий ЦНС и расширяет современные представления о взаимосвязи между химическим строением молекул, их механизмами действия и итоговым терапевтическим эффектом.

Научная новизна, значимость для науки и практики полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке и применении комплексной стратегии скрининга нейропсихотропных веществ в ряду новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола. В основе работы лежит биопотенциал-опосредованный подход, который в сочетании с алгоритмами машинного обучения позволяет оценивать фармакологические эффекты соединений на ранних экспериментальных этапах. Таким образом, автору удалось устранить отдельные недостатки традиционного эмпирического скрининга, отобрать перспективные соединения-лидеры и исследовать их нейротропную активность *in vivo*.

По результатам молекулярного моделирования и электрофизиологических исследований впервые установлено, что соединение РУ-1205 проявляет косвенные признаки смещенного агонизма с преимущественной активацией G-белкового пути в отношении каппа-опиоидных рецепторов. Охарактеризованы его анальгетические и противозудные свойства, а также уточнены структуры головного мозга, участвующие в реализации анальгетического эффекта. Эти данные указывают на перспективность производных бензимидазола как основы для поиска новых каппа-опиоидных соединений с функционально избирательным действием.

Показано, что производное бензимидазола РУ-31 с 5-HT_{2A}-антагонистическим профилем обладает атипичной антипсихотической активностью, подтвержденной нейрофизиологическими и поведенческими данными. В экспериментальных моделях психотических расстройств соединение подавляло проявления как позитивной, так и когнитивной симптоматики, не вызывая экстрапирамидных нарушений, характерных для типичных нейролептиков. Полученные результаты расширяют представления о фармакологическом потенциале бензимидазольных соединений в качестве основы для разработки антипсихотических средств нового поколения.

Выявлены противосудорожные и нейропротективные свойства соединения BIF-72которое влияет не только на проявления судорожной активности, но и на механизмы эпилептогенеза, что отличает его от большинства применяемых в клинике противосудорожных средств. Эти данные открывают возможность применения производных бензимидазола не только как средств симптоматической терапии, но и в качестве агентов, способных влиять на течение заболевания.

Работа вносит вклад в развитие нейрофармакологии, медицинской химии и биоинформатики, уточняя взаимосвязь между химическим строением производных бензимидазола и их фармакологическими эффектами, а также возможные механизмы реализации нейропсихотропной активности. Сочетание вычислительных и экспериментальных подходов, реализованное в работе, представляет методологический интерес для современной фармакологии и формирует научную основу для дальнейшего направленного поиска новых соединений центрального действия.

Практическая значимость исследования заключается в выявлении перспективных соединений-лидеров с анальгетической, противозудной, антипсихотической, противосудорожной и нейропротективной активностью, а также в создании инструментов, пригодных для дальнейшего использования в доклинической разработке. Построенные QSAR- и

фармакофорные модели, а также сформированная база данных производных бензимидазола могут быть использованы для последующего направленного синтеза и отбора новых биологически активных веществ. Кроме того, результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую и учебную деятельность, что подтверждает их прикладной характер и востребованность.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Надежность полученных результатов подтверждается использованием широкого спектра методов, охватывающих несколько уровней анализа, от молекулярного до поведенческого, включая подходы *in silico*, электрофизиологические, поведенческие, биохимические и статистические методы. Такой подход обеспечивает внутреннюю согласованность данных, полученных на разных этапах исследования. Опыты *in vivo* выполнены на достаточном числе животных с соблюдением этических требований, а статистическая обработка проведена с применением как параметрических, так и непараметрических критериев в соответствии с характером распределения данных. Фармакологическое профилирование соединений-лидеров проводилось на валидированных экспериментальных моделях, воспроизводящих патофизиологические механизмы изучаемых заболеваний.

Обоснованность выводов определяется их прямой связью с экспериментальными данными и последовательностью доказательной базы. Особенности действия, выявленные на молекулярном уровне, подтверждены электрофизиологически и в поведенческих моделях, что свидетельствует о согласованности результатов, полученных независимыми методами. Автор не ограничивается констатацией фармакологического эффекта, а раскрывает его возможные механизмы, что повышает убедительность интерпретации. Апробация результатов на научных конференциях различного уровня и их публикация в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России, служат дополнительным подтверждением их научной состоятельности.

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

Диссертационная работа представляет собой самостоятельное, целостное и завершенное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком теоретическом, методическом и экспериментальном уровне. Изложение материала отличается четкой логической последовательностью изложения, переходы между разделами обоснованы, общая структура диссертации подчинена единому исследовательскому замыслу и в полной мере соответствует поставленным целям и задачам. Диссертация включает введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений и список литературы, изложена на 286 страницах, иллюстрирована 93 рисунками и 30 таблицами. Библиографический список насчитывает 470 источников, что свидетельствует о широте проработки проблемы и хорошем владении автором современным состоянием вопроса.

Первая глава содержит аналитический обзор современных научных подходов к изучению нейропсихотропных соединений среди производных бензимидазола и формирует теоретическую базу всей диссертации. В главе рассмотрены актуальность разработки новых веществ данного класса, современные подходы к их выявлению, возможности виртуального скрининга, методы анализа биоэлектрической активности мозга, а также фармакологические мишени, значимые для терапии расстройств психотического спектра, эпилепсии, боли и зуда. Автор не ограничивается обзором литературных данных, а выстраивает аргументацию в пользу выбора бензимидазольного ядра как перспективной химической платформы для создания новых средств центрального действия.

Во второй главе описаны подробно материалы и методы исследования с указанием реактивов и оборудования, на котором выполнялись эксперименты. Оптимальная комбинация вычислительных, нейрофизиологических, биохимических и поведенческих подходов составляет одно из достоинств работы. Такая организация методической части позволяет рассматривать исследование как хорошо спланированное и обеспечивает достаточные основания для признания полученных результатов обоснованными.

Третья глава посвящена анальгетической активности производных бензимидазола с агонистической активностью в отношении каппа-опиоидных рецепторов. Данный раздел отличается последовательным и многоуровневым характером исследования. Автор рассматривает молекулярные особенности взаимодействия исследуемых соединений с каппа-опиоидным рецептором, затем переходит к биопотенциал-опосредованной оценке механизмов действия, электрофизиологическому анализу методом patch-clamp, а также к изучению эффектов в поведенческих тестах. Следует отметить комплексную фармакологическую характеристику соединения РУ-1205, включающую не только анальгетические и противозудные эффекты, но и оценку влияния на поведение и когнитивные функции.

В четвертой главе представлены результаты исследования атипичной антипсихотической активности производных бензимидазола с 5-HT_{2A}-антагонистическими свойствами. Данные *in silico*-прогнозирования биологической активности дополняются результатами экспериментальной оценки соединения РУ-31 и его эффектов в поведенческих моделях психотических расстройств. Показано, что 5-HT_{2A}-антагонистический механизм действия обеспечивает атипичный антипсихотический профиль с минимальным влиянием на двигательные и когнитивные функции, что отличает исследуемое соединение от применяемых в клинике препаратов.

В пятой главе рассмотрены противосудорожные и нейропротективные свойства новых производных бензимидазола. Последовательно описаны отбор активных соединений с использованием *in silico* методов и биопотенциал-опосредованного подхода, а также углубленное исследование соединения BIF-72 в моделях острой генерализованной, фокальной и хронической эпилепсии. Соединение рассматривается не только как потенциальное противосудорожное средство с болезнь-модифицирующим действием, но и как вещество с нейропротективными свойствами, подтвержденными в моделях нейровоспаления и ишемии головного мозга.

Шестая глава содержит обсуждение и обобщение полученных результатов. Автор демонстрирует способность к научному синтезу данных, сопоставлению различных экспериментальных блоков и интеграции результатов в единую концепцию. Обсуждение не носит формальный характер, а действительно связывает между собой данные по анальгетической, антипсихотической, противосудорожной и нейропротективной активности производных бензимидазола. Наличие самостоятельной главы обсуждения, дополненной заключением, выводами и практическими рекомендациями, свидетельствует о завершенности работы.

Рецензируемая работа производит самое благоприятное впечатление, включает большой объем экспериментальных данных, полученных с использованием широкого спектра методик, а результаты адекватно интерпретированы.

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

Таким образом, диссертационная работа содержит совокупность новых научных положений и результатов, имеющих существенное значение для

развития фармакологии и открывающих реальные перспективы для создания создания новых лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы.

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

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Исходя из представленных данных спектральной плотности мощности сигнала в медиальной префронтальной коре (mPFC) и гиппокампе (Hipp) и нормализованных спектров (z-оценок) с изменениями взвешенного индекса фазовой задержки (wPLI) между медиальной префронтальной корой и гиппокампом, можно сделать вывод, что клозапин не только не оказывает положительного действия (рис. 4.13), но и усугибляет эффекты кетамина на гиппокамп (рис. 4.12). Хотя, клиническая эффективность клозапина неоднократно показана в клинических исследованиях у пациентов с шизофренией, может ли это свидетельствовать о недостаточной релевантности используемого методического подхода для выявления потенциального антипсихотического действия у новых соединений?

2. Почему соединение РУ-31 не снижало выраженность галоперидол-индуцированной каталепсии? Если оно является 5-НТ2А-антагонистом, то, логично предположить, что оно будет усиливать выделение дофамина в нигростриарной системе, тем самым, снижая каталепсию.

3. Почему соединение РУ-31 оказало эффект в тесте зевательного поведения крыс, вызванного апоморфином, принимая во внимания, что этот тест является достаточно специфичным для Д3-блокаторов?

4. Почему в качестве одного из эталонных препаратов (обучающая выборка), относительно которых осуществляется классификация валидационной выборки (пароксетин и др.) используется амитриптилин? Эталоном какого действия он является (NET/DAT/SERT-блокатора, М-холиноблокатора, Н1-гистаминоблокатора, антидепрессанта, анальгетика)? Аналогичным образом, хлорпромазин, как препарат из валидационной выборки «имеет право» быть схожим с галоперидолом, клозапином, амитриптилином, кетансерином, ципрогептадином и гидроксизином на основании сходства молекулярных мишеней.

5. Почему для всех препаратов «собрана» только одна доза? Разные дозы препаратов могут иметь разный профиль преимущественного фармакологического действия. Кроме того, разные дозы даже относительно селективных препаратов (например, галоперидола) будут иметь настолько выраженные различия LFP-эффектов, что используемые классификаторы справедливо будут из определять как разные группы.

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

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме исследования опубликовано 13 научных работ, в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных Scopus или Web of Science, а также получены 1 свидетельство о регистрации базы данных и 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Результаты работы апробированы на российских и международных научно-практических конференциях.

Заключение

Диссертация Калитина Константина Юрьевича на тему: «Нейропсихотропные свойства новых конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола» является завершенной

научно-квалификационной работой, в рамках которой удалось решить значимую научную проблему направленного поиска и доклинического изучения новых психотропных веществ среди производных бензимидазола.

По актуальности темы, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, а также степени обоснованности и достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения ВАК Минобрнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

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 октября 2026 года ОКОВИТЫЙ Сергей Владимирович

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

Подпись руки Оковитого С.В.
удостоверяю 15.10.2026
Начальник отдела документации Павлюк И.Е.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

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 (медицинские науки)

ФИО	**Год рождения, гражданство**	**Место основной работы (организация, должность)**	**Ученая степень, ученое звание специальность, по которой защищена диссертация**	**Основные работы**
Оковитый Сергей Владимирович	1968 г., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего	Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор	1. Understanding the complex interplay of persistent and anti persistent regimes in animal movement trajectories as a prominent characteristic of their behavioral pattern profiles: Towards an automated and robust model, based quantification of anxiety test.

		образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий		Bogachev M. I., Lyanova A.I., Sinitsa A.M., Pyko S.A., Pyko N.S., Kuzmenko A.V., Romanov S.A., Brikova O.I., Tsygankova M., Ivkin D.Yu Okovityi S V., Prikhodko V.A., Kaplun D.I., Sysoev Yu I., Kayumov A.R. Biomedical Signal Processing and Control. 2023. Т. 81. № 104409 2. Neurocognitive and behavioural effects of sage-leaved rockrose Cistus salviifolius L. extract in experimental non-alcoholic steatn-hepatitis. Prikhodko V.A., Orlyakhina D.A., Petrova V.D., Semivelichenko E.D., Plisko G.A., Karev V.E., Ivkin D.Yu., Okovitvi S.V. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024 Vol. 4 P. 54-63. 3. Фармакологический скрининг нового производного вальпроевои кислоты с использованием метода фармакоэнцефалографии у крыс. Сысоев Ю.И., Шиц Д.Д., Пучик М.М., Федорова Е.В., Приходько В.А., Титович И.А., Мелехова А.С., Беспалов А.Я., Князева И.С., Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024. Vol. 13 № 2. P. 190-206 4. Pharmacoencephalographic

				Assessment of Antiphyschotic Agents' Effect Dose-Dependency in Rats. Sysoev Y.I., Shits D.D., Puchik M.M., Knyazeva I.S., Korelov M.S., Prikhodko V.A., Titovich I.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2023. Vol. 59. № 6. P. 2153-2167. 5. Фармакоэнцефалографическая оценка дозозависимости эффектов антипсихотических средств у крыс. Сысоев Ю.И., Шиц Д.Д., Пучик М.М., Князева И.С., Корелов М.С.. Приходько В.А., Титович И.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2025. Vol. 109 № 11. P. 1665-1683. 6. Pharmaco-EEG-Based Classification of Psychotropic Activity of a Novel Chromone-Containing Allylmorpholine in Rats. Sysoev Yu.I., Kurmazov N.S., Shite D.D., Puchik M.M., Fedorova E.V., Petrov N.V., Chernov N.M., Chervonetskiy S.A., Okovityi S.V. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2025; 15(4): 891-905.

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 фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России С.В. Оковитый

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных С.В. Оковитый

22 июня 2026 г.

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

Подпись руки Оковитого С.В.
удостоверяю 22.06.2026
Начальник отдела документации Павлюк И.Е.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России