

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Таран Алёны Сергеевны «Нейропсихотропные эффекты производных диазепино[1,2a]бензимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность избранной темы. Тревожные расстройства являются одной из наиболее значимых проблем в большинстве стран мира. Ежегодно увеличивается количество людей, страдающих психическими нарушениями. Психотерапия таких расстройств представляется актуальной и достаточно непростой задачей. Основным методом коррекции тревожных расстройств является прием анксиолитических препаратов. Однако, наряду с выраженными противотревожными свойствами, большинство представителей группы бензодиазепинов имеют такие побочные эффекты, как чрезмерная седация и миорелаксация, а при длительном применении могут вызывать зависимость.

Для получения биологически активных веществ активно используется метод направленного синтеза, учитывающий зависимость структуры соединений и их фармакологических свойств. Актуальность работы Таран А.С. заключается в изучении нового класса производных диазепино[1,2a]бензимидазола, которые представляют собой комбинацию двух привилегированных подструктур – диазепина и бензимидазола. У каждого скаффолда известен спектр биологических свойств, а их комбинирование позволяет скорректировать развитие нежелательных реакций и повысить эффективность.

Производные диазепинобензимидазола являются малоизученным классом химических соединений и целесообразность экспериментальных исследований направленных на выявление основных и побочных эффектов не вызывает сомнения. Таким образом, диссертационная работа Таран А.С., посвященная изучению новых производных диазепино[1,2a]бензимидазола, является обоснованным и актуальным исследованием.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые проведен компьютерный прогноз в системе PASS новых производных

дiazепино[1,2a]бензимидазола, определен спектр биологических активностей, которыми представители класса могут обладать.

Экспериментальные исследования автора позволили впервые установить для исследуемых соединений анксиолитическую, противосудорожную, антидепрессивную, анальгетическую активности. На основании полученных результатов был проведен анализ зависимости проявляемых анксиолитических свойств от химического строения, выявлены радикалы, отвечающие за эффективность веществ. Научную новизну представляют также данные по исследованию возможной корреляции между проявлением анксиолитических эффектов и дипептидилпептидаза-4 ингибиторной активности.

Впервые проведено изучение влияния производных diaзепино[1,2a] бензимидазола на двигательную и локомоторную активности животных. Совокупность полученных данных позволило автору выявить соединение ДАБ-19, обладающее наибольшей анксиолитической активностью по результатам теста приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), превосходящее по эффективности diaзепам, для которого проведено углубленное изучение фармакологических свойств. Установлено, что ДАБ-19 обладает анальгетической и противосудорожной активностью. Автор на основании полученных результатов работы определил эффективную и летальную дозы соединения, величину терапевтического индекса. Показано, что анксиолитические эффекты ДАБ-19 в тесте ПКЛ блокируются флумазенилом.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов. В диссертационном исследовании использованы современные методы, которые позволяют решить поставленные задачи. Полученные в экспериментах результаты, выполнены на достаточном количестве животных и обработаны в зависимости от вида распределение первичных данных с использованием современных параметрических и непараметрических методов статистического анализа (пакеты статистических программ GraphPadPrism и Statistica и не вызывают сомнений. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов заключается в том, что по результатам диссертационного исследования комбинирование привилегированных подструктур – diaзепина и бензимидазола, позволило расширить знания о новом классе химических

соединений – производных diazepino[1,2a]benzimidazole, и выявить у них наличие широкого спектра фармакологической активности. Структурный анализ исследуемых соединений и оценка проявляемой активности позволяют использовать полученные результаты при целенаправленном синтезе и поиске новых биологически активных веществ.

Полученные результаты, подтверждающие широкий спектр фармакологической активности производных diazepino[1,2a]benzimidazole, определяют перспективность дальнейшего расширенного доклинического изучения производных diazepino[1,2a]benzimidazole.

Выявленные свойства и зависимость развития анксиолитического и дипептидилпептидаза-4 ингибиторного эффекта от химической структуры исследуемого ряда соединений внедрены в работу по оптимизации синтеза новых субстанций с целью получения высокоэффективных веществ, которая проводится на базе научно-исследовательского института физической и органической химии Южного федерального университета. Результаты работы введены в учебный процесс кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, фармацевтической и токсикологической химии, фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного университета.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Таран Алёны Сергеевны изложена на 178 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав результатов экспериментов, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель включает 190 публикаций, из них 41 отечественный источник.

Во введении обоснована актуальность избранной темы с учетом современного состояния и степени ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, представлены апробация результатов исследования, сведения о публикациях основных результатов и возможностях их внедрения, то есть отвечает всем формальным требованиям, которые предъявляются к этому разделу диссертации.

В обзоре литературы подробно представлены данные о разнообразии привилегированных подструктур, для которых описаны многочисленные фармакологические виды активностей. Обосновано новое направление поиска биологически активных соединений путем комбинирования нескольких

привилегированных скаффолдов. Литературные данные подчеркивают сложность использования ныне существующих анксиолитических препаратов в связи с частым проявлением побочных эффектов. Базируясь на этих данных, автор обосновывает выбор перспективности изучения производных диазепино[1,2a]бензимидазола на наличие нейрорепрессивных свойств, учитывая что диазепиновый фрагмент в структуре соединений определяет наличие транквилизирующего действия, а бензимидазольный фрагмент может снизить риск развития нежелательных реакций. Обзор обосновывает цель исследования.

В разделе «Материалы и методы» описаны современные и адекватные методы по изучению влияния исследуемых веществ на анксиолитическую, противосудорожную, антидепрессантную, анальгетическую активности. Эта глава включает в себя описание метода компьютерного прогноза исследуемых соединений. При проведении фармакологического анализа изучали взаимодействие исследуемого соединения с пикротоксином, апоморфином, галоперидолом, L-ДОФА. Предполагая реакцию производных диазепино[1,2a]бензимидазола с бензодиазепиновым рецептором, автор провел исследование влияния флумазенила на анксиолитический эффект соединения ДАБ-19. В разделе также представлены все используемые вещества, указаны их дозы, кратности и пути введения, а также описаны условия содержания и количество лабораторных животных, участвующих в экспериментах.

В третьей главе описан прогноз наличия фармакологических видов активности у ряда производных диазепинобензимидазола. Так для изучаемого класса соединений предполагаются нейрорепрессивные, иммуностимулирующие и другие эффекты. В связи с подробным описанием каждой группы активностей обосновано дальнейшее экспериментальное исследование представителей данного класса на выявление нейрорепрессивных свойств, таких как анксиолитическое, антидепрессантное, противосудорожное, анальгетическое.

В четвертой главе показано, что производные диазепино[1,2a]бензимидазола обладают анксиолитическими (ДАБ-18, ДАБ-19, ДАБ-23), противосудорожными (ДАБ-8, ДАБ-19, ДАБ-23), анальгетическими (ДАБ-21 и ДАБ-31) и антидепрессивными (ДАБ-8, ДАБ-21, ДАБ-31) свойствами. У исследуемых соединений отсутствует гипногенный и миорелаксирующий эффект, они не влияют на локомоторную активность животных. Выявлены соединения, проявляющие дипептидилпептидаза-4 ингибиторную активность (ДАБ-4, ДАБ-13, ДАБ-15, ДАБ-24).

В главах 5-7 представлено углубленное изучение соединения ДАБ-19, как вещества проявившего наибольшую анксиолитическую активность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. ДАБ-19 исследован в тесте темная/светлая камера, установлен диапазон терапевтических доз исследуемого соединения (0,75; 1,45; 2,9 мг/кг), рассчитаны показатели эффективной дозы (1,38 мг/кг), летальной дозы (27,4 мг/кг), терапевтический индекс (19,86).

В восьмой главе при обсуждении результатов проведено обоснованное сопоставление полученных данных с литературными. Отдельно вынесено заключение, обобщающее все выявленные эффекты производных нового класса производных диазепино[1,2a]бензимидазола.

Выводы и научно-практические рекомендации подтверждены полученными результатами, обоснованы и представлены в соответствии с целью и задачами исследования.

Материалы исследования опубликованы в 14-ти печатных работах, в том числе, в 2 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. По результатам работы получен 1 патент РФ и 1 положительное решение о выдаче патента РФ.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных поправок.

Однако, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Исходя из химической структуры соединения ДАБ-19, автор обоснованно в качестве препарата сравнения использовал диазепам. Почему в качестве препаратов сравнения не использовались другие анксиолитики с более близким к ДАБ—19 спектром, без седативного и миорелаксантного эффектов?

2. Изученное в работе соединение ДАБ-19 обладает оригинальным спектром фармакологической активности и имеет преимущества перед диазепамом, что, несомненно, обосновывает его дальнейшее расширенное изучение. Вопрос – имеются ли у автора хотя бы предварительные данные об эффективности ДАБ-19 при введении внутрь и данные об эффективности соединения при его курсовом применении и отмене курсового введения?

Заключение. Диссертационная работа Таран Алёны Сергеевны «Нейропсихотропные эффекты производных diazepino[1,2a]бензимидазола» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии – поиска новых инновационных препаратов с нейропсихотропной активностью.

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов, объёму, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, полноте их опубликования, диссертационная работа полностью соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), установленным для кандидатских диссертаций, а ее автор, Таран Алёна Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Зав. лабораторией психофармакологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени
В.В. Закусова», д.м.н., заслуженный
деятель науки, профессор

Т.А. Воронина

Адрес: Россия, 125315, Москва,
ул.Балтийская, д.8
Тел.: (499) 151-18-81
email: zakusovpharm@mail.ru

Подпись профессора Т.А. Ворониной
заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-
исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

10 ноября 2017 г.



В.А. Крайнева

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ ВОРОНИНОЙ Т.А.

по диссертации Алёны Сергеевны Таран на тему "Нейропсихотропные эффекты производных диазепино[1,2a]бензимидазола", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, должность города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специального звания, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Воронина Татьяна Александровна	1938 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», ведомственная принадлежность Федеральное агентство научных организаций, г. Москва, заведующая лабораторией психофармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицина	<ol style="list-style-type: none"> Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Балабаньян В.Ю, Новые подходы в лечении эпилепсии <i>Анналы клинической и экспериментальной неврологии</i>, 2017, т.11, №3, С.15-22. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // <i>Русский медицинский журнал</i>. Неврология. – 2016. – № 1. – С. 1-6. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. <i>Антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.</i> – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 63-70. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Гайдучков И.О., Авакян Г.Н. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты астрокса и мексидола в инъекционных лекарственных

					<p>формах и 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцината в субстанции // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 115-121.</p> <p>5 Кудряшов Н.В., Калинина Т.С., Жмуренко Л.А., Воронина Т.А. Антискомпульсивная активность нового производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса // Бюлл экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3. – С. 355-358.</p> <p>6 Калинина Т.С., Шимширт А.А., Волкова А.В., Королев А.О., Воронина Т.А. Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, обусловленные блокадой ГАМКА-рецепторов, у крыс вистар и мышей инбредных линий Balb/c и C57Bl/6 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 10. – С. 3-7.</p>
--	--	--	--	--	---

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.

10 ноября 2017 г.
 125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
 тел. (495)601-21-57, (499) 151-18-81
 Адрес электронной почты:
 zakusovpharm@mail.ru



Handwritten signature in blue ink.

В.А. Крайнева