

ОТЗЫВ

официального оппонента проф. Резникова К.М. о диссертации 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 темы. Поиск новых путей создания лекарственных веществ всегда актуален и обоснован, особенно в отношении психотропных средств, хотя получение доказательств их эффективности и безопасности требуют больших усилий. Большинство существующих анксиолитиков, применяемых в клинической практике для коррекции тревожных расстройств, к сожалению, имеют высокую частоту проявления побочных эффектов (седативный, снотворный, миорелаксирующий) и даже появление лекарственной зависимости, например, к препаратам бензодиазепинового ряда, что ограничивает возможность их длительного применения. В последние годы появились препараты небензодиазепинового ряда (афобазол, стрезам и др.), которые практически не обладают подобными нежелательными эффектами. Тем не менее, необходимы лекарственные средства, сочетающие помимо анксиолитических свойств и другие в отношении патологических состояний, сопровождающихся состояниями тревоги, страха, напряжённости. В этом отношении могут быть перспективными комбинированные средства, состоящие из привилегированных подструктур. В частности, актуальным является исследование нового класса производных диазепино[1,2a]бензимидазола, проведенное Таран А.С., так как в их структуре сопряжены два привилегированных скаффолда - диазепин и бензимидазол.

На основании проведённого анализа диссертационной работы можно считать, что соискателем предложена новая научная идея создания лекарственных средств комбинированного действия, которая при использовании современных методов исследования позволяет дополнить

научную концепцию о механизмах фармакологической коррекции нарушений при нейропсихотропной патологии.

Учитывая что, производные диазепинобензимидазола являются малоизученным классом химических соединений, важно и своевременно исследовать их для выявления основных и побочных эффектов. Таким образом, можно объективно считать, что диссертационная работа Таран А.С., посвященная исследованию новых производных диазепино[1,2a]бензимидазола, является достаточно хорошо обоснованной и актуальной.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Выявление фармакологической активности новых производных диазепино[1,2a]бензимидазола впервые были исследованы диссертантом *in silico* с использованием современной компьютерной программы PASS. Впервые выявлены: анксиолитическая, противосудорожная, антидепрессантная, анальгетическая активности.

Значительное внимание было уделено анализу «структура-эффект» ряда производных диазепино[1,2a]бензимидазола, и на основании полученных результатов, автор изучил корреляцию анксиолитического эффекта и дипептидилпептидаза-4 ингибиторной активности.

Впервые изучено влияние производных диазепино[1,2a]бензимидазола на поведение животных, в результате которого не выявлено нарушений локомоторной и двигательной активности. Наиболее подробно изучены нейропсихотропные эффекты соединения ДАБ-19 на наличие анксиолитической активности, по которой оно превосходит препарат сравнения диазепам, а по эффективной и летальной дозах, величине терапевтического индекса не уступает этому средству.

В процессе изучения установлено наличие у данного соединения анальгетической и противосудорожной активности, а также возможность взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами. Полученные в работе

научные данные свидетельствуют о перспективе создания эффективных и безопасных анксиолитиков. Приоритет результатов диссертационного исследования подтверждён разработкой 2-х изобретений.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов. Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных крыс с соблюдением принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания. Чёткая рандомизация животных, распределение их по группам, оптимальная постановка эксперимента позволили получить воспроизводимые результаты. Современные методы оценки функционального состояния ЦНС при введении новых соединений реализовано на сертифицированном оборудовании.

В диссертационной работе представлены цифровые материалы в таблицах и рисунках, явившихся основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений научного исследования. Стандартное получение цифровых показателей дало возможность использовать для анализа проверяемые данные, а проведение параллельных опытов с препаратом позитивного контроля и антагонистами объективизируют экспериментально полученные материалы, которые можно сравнивать с результатами других исследователей. Поставленные задачи решены полностью. Достоверность выводов и основных положений диссертации не вызывает сомнения, поскольку представленные материалы обработаны с применением современных статистических методик и грамотно обобщены.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов. Комбинирование привилегированных подструктур соединений является одним из современных способов получения высокоэффективных веществ с заданной активностью, а также позволяет снизить частоту развития нежелательных эффектов. Так, исследование Таран А.С. позволило оценить перспективность нового класса химических соединений, сочетающих в себе две привилегированные подструктуры диазепина и бензимидазола и установить у них наличие фармакологической активности. Проведенный

анализ структуры исследуемых соединений и оценка проявляемой активности позволяют использовать полученные результаты при целенаправленном синтезе и поиске новых биологически активных веществ. Полученные результаты исследования спектра фармакологической активности производных диазепино[1,2a]бензимидазола, определяют актуальность и перспективность дальнейшего доклинического изучения этих соединений.

Новые знания, полученные в диссертационной работе, представляют интерес, как для фармакологов, так и для специалистов в области синтеза биологически активных соединений, поэтому их следует включать в лекционные курсы студентов всех факультетов медицинских вузов и специалистов химического профиля.

Выявленные свойства изученных соединений и установление зависимости развития анксиолитического и дипептидилпептидаза-4 ингибиторного эффекта от химической структуры исследуемого ряда соединений, используются в работе НИИ ФОХ ЮФУ по оптимизации синтеза новых субстанций с целью получения высокоэффективных веществ, обладающих низким риском развития нежелательных реакций. Результаты работы введены в учебный процесс кафедры фармакологии и биоинформатики, фармацевтической и токсикологической химии, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

Общая характеристика работы. Диссертация Таран Алёны Сергеевны написана по общепринятому плану, 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 149 зарубежных источников.

Во введении автор обстоятельно аргументирует актуальность, новизну и научно-практическую значимость исследования, а также положения, выносимые на защиту; формулирует цель и задачи диссертационной работы, что отвечает всем формальным требованиям, которые предъявляются к этому разделу диссертации. По поводу формулировки цели следует высказать следующее: целью не может быть изучение чего либо, необходимо отразить конечный результат – разработка, создание, обоснование и т.д.

Большое количество публикаций по изучаемому вопросу, используемых автором в аналитическом обзоре (1-я глава), позволило полно охарактеризовать текущее состояние проблемы, касающейся данных о разнообразных привилегированных подструктурах, для каждой из которых описаны фармакологические виды активностей. Поиск биологически активных веществ представлен перспективным направлением, которое учитывает имеющиеся данные по различным скаффолдам и комбинирует их с целью получения более эффективных соединений. На основании анализа химического строения исследуемых соединений, производных диазепино[1,2a]бензимидазола, автор акцентирует внимание на изучении их нейробиологических свойств. Таким образом, Выявление новых направлений поиска безопасных и эффективных средств, влияющих на ЦНС, обосновывает выполнение данного исследования.

В разделе «Материалы и методы» достаточно полно описана структура диссертационного исследования, а также представлено описание всего комплекса использованных методик и лекарственных средств, обеспечивших получение новых результатов по теме диссертации. Описаны экспериментальные группы животных и схемы введения веществ, все документы и стандарты, а также методы исследования анксиолитической, противосудорожной, антидепрессантной, анальгетической активностей, оценки гипногенного действия на модели гексеналового сна. В этой главе представлено описание метода компьютерного прогноза исследуемых соединений. Фармакологический анализ проводился с использованием

стандартных методов оценки комбинированного влияния веществ, путем взаимодействия исследуемого соединения с пикротоксином, апоморфином, галоперидолом, L-ДОФА. Взаимодействие диазеино[1,2a]бензимидазола с бензодиазепиновым рецептором проверялось по эффекту флумазенила на анксиолитическую активность соединения ДАБ-19.

В главе 3 представлены результаты компьютерного прогноза в системе PASS на наличие фармакологических видов активности у ряда производных диазеинобензимидазола; так были выявлены нейрорепрессивные эффекты, чем обосновано дальнейшее экспериментальное исследование представителей данного класса.

В главе 4 представлены результаты скрининговых исследований. Так у производных диазеино[1,2a]бензимидазола выявлены следующие активности: анксиолитическая (ДАБ-18, ДАБ-19, ДАБ-23), противосудорожная (ДАБ-8, ДАБ-19, ДАБ-23), анальгетическая (ДАБ-21, ДАБ-31) и антидепрессантная (ДАБ-8, ДАБ-21, ДАБ-31). Значительного влияния производных диазеинобензимидазола на длительность гексеналового сна не выявлено, следовательно, у соединений отсутствует гипногенный эффект, свойственный производным диазеина. В специальных тестах доказано отсутствие миорелаксирующего эффекта, более того, все животные под действием исследуемых соединений производных диазеинобензимидазола проявили высокий уровень двигательной активности, в отличие от препарата сравнения, который значительно снижал двигательную активность. Таким образом, при введении изучаемых соединений не выявлено влияния на локомоторную активность. Соединения ДАБ-4, ДАБ-13, ДАБ-15, ДАБ-24 проявили высокую ДПП-4 ингибиторную активность, хотя корреляции между анксиолитической и ДПП-4 ингибиторной активностью не выявлено.

В главах 5-7 подробно изучалось соединение ДАБ-19, в связи с его высокой анксиолитической активностью, выявленной в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Автор доказал наличие транквилизирующего

эффекта соединения-лидера, не уступающего препарату сравнения диазепаму в эквимолярных дозах. По итогам фармакологического анализа выявлено антагонистическое влияние флумазенила на эффекты соединения ДАБ-19, что предполагает взаимодействие исследуемого вещества с бензодиазепиновым рецептором. Автор провел оценку острой токсичности, рассчитал показатели эффективной дозы, летальной дозы, терапевтический индекс.

В 8 главе, при обсуждении результатов, полученные данные сопоставлены с результатами представленными в научных публикациях. Здесь автор демонстрирует прекрасное владение данными других исследователей и материалами, полученными им. Отдельно представлено заключение, обобщающее все выявленные эффекты производных нового класса производных диазепино[1,2a]бензимидазола.

На основании анализа полученных результатов автор делает обоснованные выводы и представляет научно-практические рекомендации, которые соответствуют поставленным задачам. Логика изложения экспериментальных данных, визуализация изученных показателей, умение грамотно сопоставлять полученные данные и делать аргументированные выводы свидетельствуют о том, что диссертант овладел научным методом и может самостоятельно решать научные проблемы в области фармакологии.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляют общего положительного мнения о диссертации. Возник вопрос: «Какова перспектива дальнейшего изучения наиболее активного соединения ДАБ-19?»

Автореферат, оформленный в соответствии с современными требованиями, включает все основные положения и доказательства правомочности выводов диссертации.

Материалы диссертационной работы достаточно полно опубликованы и доложены на научных конференциях, следовательно, с ними ознакомлен

широкий круг специалистов. Возник вопрос только по монографии «Мишень-ориентированный поиск антидиабетических средств» -входит ли в состав авторов диссертант? По результатам работы получены 1 патент РФ и 1 положительное решение о выдаче патента РФ.

Заключение

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

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объёму, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, 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.

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор, профессор кафедры
фармакологии ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко» Минздрава
России

К.М. Резников

Адрес: Россия, 394036, г.
Воронеж,
ул. Студенческая, 10
Тел.: (473) 253-10-65
Email: VRKMF@yandex.ru

Подпись проф. К.М. Резникова
удостоверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО
ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ



С.И. Скорин

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации **Таран Алёны Сергеевны «Нейропсихотропные эффекты производных диазепино[1,2a]бензимидазола» 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, город), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Резников Константин Михайлович	1942г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по кафедре фармакологии	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	<p>1. The features of neurological status when playing two – and fourvascular models of cerebral ischemia in rats. International of Pharmacy and Technology. June – 2016, vol.8. Issue No. 2, 14480-14485.</p> <p>2. Paradigm of modern pharmacology: development and current approaches. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol.2, N3 (2016): 107-114.</p> <p>3. «Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на действие лекарственных средств», монография, - Воронеж, издательство «Истоки», 2016, - 406 с.</p>

