ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Калитина Константина Юрьевича «Противосудорожные свойства новых парагалогенфенил производных 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

Эпилепсия занимает одно из ведущих мест по частоте встречаемости среди неврологических расстройств. Данному заболеванию подвержены люди всех возрастов. Эпилепсия существенно снижает качество жизни пациентов и сопряжена с развитием необратимых осложнений нервной деятельности.

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, только в 70% случаев эпилепсия поддается лечению. Наиболее эффективным и востребованным подходом в лечении заболевания является медикаментозная терапия. Однако последнее десятилетие получены лишь незначительные результаты в поиске новых высокоэффективных противосудорожных средств.

Перспективным направлением в создании новых противосудорожных препаратов является рациональный поиск соединений с помощью методов *in silico*, позволяющие на ранних этапах исследования снизить риски и материальные затраты. Современной высокопродуктивной стратегией поиска соединений является системный анализ скаффолдов с выделением так называемых привилегированных структур, которые обладают оптимальными фармакофорными свойствами. К таким структурам относятся бензимидазолы, которые активно и успешно изучаются на предмет наличия противосудорожных свойств.

На основании вышеизложенного актуальным и целесообразным представляется исследование противосудорожной активности соединений в ряду производных бензимидазола.

Научная новизна исследования

В диссертации Калитина Константина Юрьевича использованы подходы и научно обоснованные методы, обеспечивающие решение важных задач экспериментальной фармакологии. Автором был впервые проведен направленный поиск среди новых производных бензимидазола с целью выявления веществ с противосудорожной активностью.

В работе показано преимущество N_9-производных имидазобензимидазола. Отличительной чертой высокоактивных веществ являлось наличие заместителя 4-фторфенил в положении 2, а также морфолино- или пирролидиноэтильных заместителей в положении N_9 имидазо[1,2-α]бензимидазола.

Автором установлено, что вещество под лабораторным шифром РУ-1205 проявляет выраженную противосудорожную активность на модели судорог, вызванных коразолом у мышей. Выявленный эффект статистически значимо превосходит по уровню препарат сравнения вальпроат натрия.

Изученное соединение обладает широким спектром действия на различных моделях эпилептической активности.

Показано, что вещество РУ-1205 по механизму действия является агонистом каппа-опиоидных рецепторов, модулирует ГАМК- и глутаматергическую системы, а также оказывает подавляющее влияние на кальциевые и натриевые ионные токи нейронов.

Впервые изучен спектр нейротропной активности соединения РУ-1205 и его нейротоксикологические свойства. Экспериментально установлено, что после хронического введения изучаемое вещество не вызывает признаков развития толерантности, абстиненции, аддиктивных и аверсивных признаков и феномена «рикошета».

Научно-практическая значимость исследования

Выявленные в ходе проведенного исследования зависимости противосудорожной активности соединений от химического строения могут быть использованы при направленном поиске, рациональном дизайне и синтезе новых высокоэффективных противосудорожных средств. Использованный автором подход направленного поиска подтверждает перспективность метода прогнозирования биологической активности соединений *in silico*.

В результате проведенных исследований найдено перспективное вещество, которое может быть рекомендовано для расширенного доклинического изучения в качестве противосудорожного средства

Полученные результаты использованы химиками НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета (г. Ростов-на-Дону), а также в научно-образовательном центре фармацевтики Казанского Федерального университета для целенаправленного синтеза новых соединений, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии и биоинформатики, фармацевтической и токсикологической химии, фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, в лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ, а также на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Высокая степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, вытекающих из результатов диссертационной работы Константина Юрьевича Калитина подтверждается достаточным объемом и рациональным выбором исследований *in silico, in vitro* и *in vivo* с использованием высокоточного оборудования, общепризнанных в современной экспериментальной фармакологии методов для изучения механизмов действия

противосудорожных средств, их специфических и токсикологических свойств, а также применением адекватных методов статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 194 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 24 рисунками, 36 таблицами. Работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II-VII), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 377 источника, в том числе 297 зарубежных.

Во введении автор раскрывает актуальность темы диссертационного исследования, степень научной разработанности области, поставлены четкие цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы, приведены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе приведен литературный обзор, посвященный рассмотрению современного состояния проблемы поиска противосудорожных средств, выполнен тщательный анализ данных за последнее время, подтверждающий актуальность исследования привилегированных структур на основе бензимидазола как одну из перспективных стратегий в медицинской химии при создании новых высокоактивных соединений с противосудорожной активностью.

Во второй главе описываются материалы и методы, которые были использованы автором. Выбранные методы включают в себя фармакологические, физиологические, биохимические и токсикологические исследования, которые характеризуются адекватной полнотой, высокой информационной ценностью и качеством реализации.

В третьей главе представлены результаты направленного поиска новых биологически активных соединений среди производных

бензимидазола с противосудорожной активностью. По результатам данного этапа обнаружено несколько активных соединений, среди которых наибольший уровень противосудорожного действия проявило фторпроизводное соединение бензимидазола под лабораторным шифром РУ-1205. Для прогноза терапевтических свойств соединения рассчитаны терапевтический и протективный индексы по сравнению с препаратом сравнения вальпроатом натрия.

В четвертой главе приводятся результаты изучения спектра антиконвульсивной активности соединения РУ-1205, для чего использовался комплекс тестов хемоиндуцированных судорог с коразолом, пикротоксином, изониазидом, стрихнином, 4-аминопиридином и N-метил-D-аспарататом, а также модели судорог, вызванных электрическими стимулами, отменой алкоголя и киндлинг прогрессия. Проведены электрофизиологические исследования в рамках оценки влияния соединения РУ-1205 на фоновую и электроиндуцированную эпилептиформную активность нейронов соматосенсорной коры крыс. Данные электрофизиологического исследования описывают электрофизиологические закономерности действия изучаемого вещества на уровне корковых нейронов, характерные для противосудорожных средств.

В пятой главе диссертационной работы проводится экспериментальный поиск возможного механизма антиконвульсивного действия, а также изучение спектра нейропсихотропной активности соединения РУ-1205 с помощью методик *in vitro* и *in vivo*, включая электрофизиологические исследования. Изучена способность вещества РУ-1205 модулировать эффекты анализаторов основных нейромедиаторных систем.

В шестой главе приводятся результаты исследования сопутствующих, нежелательных и общетоксикологических эффектов вещества РУ-1205. Эксперименты направлены на оценку развития

толерантности к противосудорожному действию, формирования лекарственной зависимости и феномена «рикошета». Выполнено исследование острой токсичности и неспецифического нейротоксикологического действия соединения РУ-1205 с использованием системы многотестового наблюдения по Ирвину.

В заключении автором анализируются и обобщаются все полученные данные, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы. Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы. Поставленные задачи полностью реализованы, выводы обоснованы и логично вытекают из представленного материала, что в целом создает основу для предложенных практических рекомендаций.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, в том числе 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Работа является охраноспособной, поскольку на соединение лидер получен патент.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Имеется ли у Вас информация о фармакокинетических параметрах соединения РУ-1205.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Калитина Константина Юрьевича на тему: «Противосудорожные свойства новых парагалогенфенил производных бензимидазола» полностью удовлетворяет всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
д.м.н., профессор М.В. Покровский

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
тел. +7(4722)30-18-59
email: pokrovskii@bsu.edu.ru

Личную подпись удостоверяю
Документовед управления по развитию персонала и кадровой работе
Покровского М.В.
Ралушка Е.В.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Калитина Константина Юрьевича «Противосудорожные свойства новых парагалогенфенил производных 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, города), 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)
Покровский Михаил Владимирович	1960 г., РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ведомственная принадлежность Министерство образования и науки	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Мартынова О.В., Тверской А.В., Покровский М.В., Мартынов М.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Мухина Т.С., Анциферов О.В. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ДВУХ-, ЧЕТЫРЁХСОСУДИСТОЙ МОДЕЛЯХ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТАДАЛАФИЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 242. 2. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И., Курза Е.В.,

		Российской Федерации, г. Белгород, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии				Масленников Д.В., Покровский М.В., Мирзоян Р.С. ГАМКА-РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЭФФЕКТА S-АМЛОДИПИНА НИКОТИНАТА //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 5. С. 7-10. 3. Avdeeva N.V., Kulikov A.L., Pokrovskii M.V., Avtina T.V. PHARMACOKINETIC STUDIES OF NEW ANTIPARKINSONIAN DRUG RAPITALAM // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2016. Т. 2. № 4. С. 3-8.

Проректор по науке НИУ «БелГУ»,
д.т.н., профессор И.С. Константинов