

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Агацарской Яны Владимировны «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность

По данным ВОЗ распространенность мигрени в мире превышает 10% и составляет более 750 млн человек, что свидетельствует о важности проблемы лечения первичных головных болей. Вместе с тем, несмотря на прогресс в исследовании путей формирования приступов мигрени, лекарственное лечение этого заболевания остается малоэффективным и недостаточным. Поэтому актуальность диссертационного исследования Яны Владимировны Агацарской, посвященного изысканию и изучению фармакологических свойств нового соединения с противомигреновой активностью, не вызывает сомнений.

### Научная новизна исследования

Впервые автором проведено детальное изучение активности неорганических солей 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]-бензимидазола в отношении 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторов *in vitro*, и показана селективность его антисеротонинового действия. В диссертационном исследовании выявлена способность соединения РУ-31 (дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ] бензимидазола) улучшать мозговой кровоток в условиях серотониновой спазма в широком диапазоне доз и установлена величина полуэффективной дозы. Выявлены и подробно изучены его антиагрегантный профиль, анальгетические свойства и взаимодействие соединения РУ-31 с различными нейромедиаторными

системами головного мозга *in vivo* и *in vitro*. Новым является установленная автором возможность изменять опосредованное серотонином увеличение частоты и амплитуды ГАМК-индуцированных токов в зонах СА1 и СА3 гиппокампа.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Для диссертационной работы Агацарской Я.В. характерна высокая научно-практическая значимость, которая заключается в том, что выявленная в ходе проведенного исследования неорганическая соль 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]-бензимидазола является перспективным соединением для создания на ее основе нового противомигренозного препарата.

Важное значение для медицины могут представлять данные о наличии у неорганических солей 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]-бензимидазола антисеротониновых свойств. Результаты изучения сосудистых, анальгетических и антитромбогенных свойств, согласно существующих теорий патогенеза мигрени, являются основой для исследования специфической фармакологической активности нового противомигренозного средства в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», государственный контракт № 14.N08.11.0159 от «02» июня 2017 г.

Полученные в работе данные используются химиками-синтетиками Волгоградского государственного технического университета и НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета (г. Ростов-на-Дону) при целенаправленном синтезе новых соединений, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии и биоинформатики, фармакологии и биофармации ФУВ, фармацевтической и токсикологической

химии Волгоградского государственного медицинского университета и в лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ.

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в диссертационной работе Агацарской Я.В. не вызывает сомнения. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы были подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов. Результаты работы многократно докладывались и обсуждались на конференциях, съездах, конгрессах всероссийского и международного уровня.

### **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа Я.В. Агацарской оформлена в традиционном стиле в соответствии с актуальными требованиями, предъявляемыми к диссертациям. Она изложена на 138 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 20 рисунками и 33 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы III-VII), обсуждения результатов (глава VIII), заключения, включающего выводы, практические рекомендации, а также перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 119 источников.

Во введении работы хорошо обоснована её актуальность, показана новизна и научно-практическая значимость, представлены положения,

выносимые на защиту; сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы состоит из 6 частей, где подробно описывается распространенность и социальная значимость мигрени, патогенез данного заболевания, пути фармакологической коррекции, с упором на антагонисты 2А подтипа серотониновых рецепторов, их клинический потенциал, а также краткое описание уже проведенных ранее исследований на кафедре фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ. Которые легли в основу данной диссертационной работы.

Во второй главе дано подробное описание материалов и методов исследования, которые были использованы при выполнении поставленных в диссертации задач. Автором представлен обоснованный алгоритм научного поиска, который полностью соответствует рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. Миронова А.Н.

Третья глава посвящена изучению фармакологических свойств новых неорганических солей 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]-бензимидазола. Установлены показатели  $EC_{50}$  серотонина в присутствии изучаемых соединений, в сравнении с известным препаратом - ципрогептадином. На основании имеющихся данных о фармакологической активности и проведенных ранее токсикологических исследованиях на мышах, а также предполагаемых способах применения данного вещества и необходимости создания наиболее стойкой при длительном хранении субстанции, для дальнейших исследований было выбрано соединение РУ-31: дигидрохлорид 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]-бензимидазола.

В четвертой главе описывается влияние соединения РУ-31 на сосудистое звено патогенеза мигрени. На основании полученных данных с использованием методов нелинейного регрессионного анализа были

рассчитаны величины полуэффективных доз, которые составили 10 мг/кг для соединения РУ-31 и 14 мг/кг для ципрогептадина, и будут использованы в дальнейшем для всех тестов *in vivo*.

Пятая глава содержит информацию по изучению влияния соединения РУ-31 на тромбоцитарные звенья патогенеза мигрени.

В шестой главе производится детализация нейротропных механизмов рецепторного действия изучаемого соединения. В ходе проведенных исследований было выявлено, что соединение РУ-31, блокатор 2А подтипа серотониновых рецепторов, не проявляет Н1-гистаминблокирующих, 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистических и 5-НТ<sub>4</sub>-агонистических свойств, при этом проявляет М-холиноблокирующую активность на модели *in vitro*.

В последней экспериментальной главе описаны анальгетические свойства изучаемого соединения на моделях, отражающих влияние на центральные и периферические механизмы ноцицепции.

В восьмой главе приводится обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных с позиций всех известных теорий патогенеза мигрени а также недостатков, существующих у известных и применяющихся в клинической практике противомигренозных лекарственных средств.

В заключении кратко обобщаются все полученные данные, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы.

Выводы диссертации полностью согласуются с основными результатами исследования, являются обобщением полученных новых материалов и полностью подтверждают достижение поставленной цели.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, отражающих ее основные положения, в том числе, 6 статей в ведущих

рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Научная и практическая значимость диссертационного исследования Агацарской Я.В. не вызывает сомнений, однако при прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. Каким Вам представляется механизм анальгетического эффекта антагониста серотонина соединения РУ-31?
2. Может ли М-холиноблокирующая активность соединения РУ-31 играть положительную роль в потенциальном противомигреновом эффекте соединения? Если да, то какую роль?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общее положительное впечатление от представленного исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Агацарской Яны Владимировны на тему: «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - поиска новых средств лекарственной терапии мигрени.

По актуальности темы, методическому уровню, объему выполненных исследований, новизне и научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями постановления правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней») к диссертациям, представленным на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор, Агацарская Яна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ,  
заведующий лабораторией фармакологии  
цереброваскулярных расстройств  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова»



Рубен Симонович Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»,  
к.б.н.



В. А. Крайнева

«2» октября 2019 г.

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

## СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Мирзоян Рубен Симонович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Агацарской Яны Владимировны «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

" \_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2019 г.

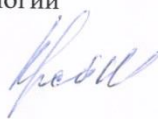
  
\_\_\_\_\_

подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мирзояна Рубена Симоновича «удостоверяю».

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





В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Баттиская, 8  
Тел.: (495)601-21-84, (495)601-24-23  
Адрес электронной почты:  
zakusovpharm@mail.ru



**СВЕДЕНИЯ ОБ ОПОНЕНТЕ**

по диссертации Агаарской Яны Владимировны на тему: «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-a]бензимидазола» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, должности, должность города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Мирзоян Рубен Симонович	1938, РФ	Федеральное государственное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», ведомственная принадлежность Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств	Доктор медицинских наук (14.00.25-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по специальности фармакология	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицина наук	1. Курдюмов И.Н., Влияние мексидола и гемисукуцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга / Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. - Т. 82. - № 2. - С. 3-6. 2. Мирзоян Р.С., Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях.

						<p>Р.С.Мирзоян, Т.С.Ганьшин Г.А.Ким [и др.] // Аннал клинической и экспериментальной неврологии 2018,Т.12№1. С. 31-37 DOI:10.25569/ASEN.2018.1.5. Ид 0,688.</p> <p>З.Мирзоян Р.С., Фармакология разн направленных нейромедиаторны механизмов регуляции мозговог кровообращения</p> <p>/Р.С.Мирзоян, Т.С.Ганьшин А.А.Горбунов [и др.] Экспериментальная и клиническа фармакология. 2017, т.80, № 9, с.35 39.</p>
--	--	--	--	--	--	---

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

*В.А. Крайнева*

В. А. Крайнева

