

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
инновационной деятельности ФГАОУ
ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет»

доктор технических наук, профессор,

Константинов Игорь Сергеевич

«04» сентября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») на диссертационную работу Агацарской Яны Владимировны «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность

Диссертационная работа Агацарской Яны Владимировны посвящена актуальной задаче поиска соединений с противомигренозной активностью среди новых неорганических солей 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола. На сегодняшний день показатели распространенности мигрени в мире, по данным ВОЗ, превышают 10%, что составляет более 750 млн человек и проблема адекватной терапии мигрени является одной из наиболее приоритетных в лечении первичных головных болей. Несмотря на прогресс в исследовании путей формирования мигренозных приступов, лечение мигрени, все еще остается малоэффективным и недостаточным (Амелин А.В. и др. Мигрень...2014; Osipova V.V. et al...2018). В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Агацарской Я.В. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено с применением современных методик, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Выбранный дизайн исследования обеспечивает комплексный подход и объективность полученных результатов. Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, основываются на достоверных данных.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

В своей работе Яна Владимировна впервые произвела детализацию активности неорганических солей 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- α]-бензимидазола в отношении 5-HT_{2A} рецепторов *in vitro* и показала способность соединения-лидера РУ-31 (дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2- α] бензимидазола) улучшать мозговой кровоток в условиях серотониновой нагрузки и исследовала антиагрегантный профиль соединения РУ-31 в условиях моделирования агрегации *in vitro*.

В диссертационном исследовании было изучено взаимодействие соединения РУ-31 с различными нейромедиаторными системами головного мозга *in vivo* и *in vitro*, а также впервые изучена возможность изменять опосредованное серотонином увеличение частоты и амплитуды ГАМК-индуцированных токов в зонах СА1 и СА3 гиппокампа, а также впервые установлен анальгетический профиль данной субстанции и показано влияние как на центральные, так и на периферические уровни проведения болевой чувствительности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, могут свидетельствовать о целесообразности проведения расширенных

доклинических исследований. Результаты изучения нейрососудистых, анальгетических и антитромбогенных свойств, согласно существующих теорий патогенеза мигрени, являются основой 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.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационное исследование изложено на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 43 отечественных и 76 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 рисунками и содержит 33 таблицы.

Во введении представлены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В 1 главе автором проанализированы данные литературы об основных гипотезах патогенеза мигрени и существующих концепциях при создании новых противомигренозных средств, в основе разделения которых лежат принципы доказательной медицины, включающие эффективность и побочное

действие. Второй раздел посвящен потенциальным мишеням для терапии мигрени, с акцентом на 2A подтип серотониновых рецепторов. В заключительном разделе рассмотрена перспективность использования класса имидазо[1,2-а]бензимидазолов в качестве потенциальных антисеротониновых агентов и описаны основные достижения в области изучения их свойств.

Во 2 главе подробно изложены методы изучения различных видов активности соединения РУ-31 *in vitro* и *in vivo*.

В 3-7 главах представлены основные результаты фармакологических исследований различных видов активности.

В 3 главе обоснован выбор дигидрохлорида в качестве наиболее перспективной неорганической соли 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола.

Сосудистые эффекты соединения РУ-31 изучаются и подробно описываются в 4 главе. На основании полученных в широком диапазоне доз данных, устанавливается среднеэффективная доза, которая в дальнейшем используется в оставшихся исследованиях *in vivo*.

В 5 главе изучается антиагрегантный профиль соединения РУ-31 и его антитромбогенные свойства. Делаются выводы о зависимости выявленного антиагрегантного профиля с серотонинергическим компонентом механизма действия.

В 6 главе детализируется механизм действия данного соединения методами *in vitro* и *in vivo* и устанавливается рецепторный профиль соединения РУ-31.

7 глава посвящена изучению анальгетических свойств соединения РУ-31.

Диссертация завершается заключением, 7 выводами, основанными на полученных результатах, и практическими рекомендациями.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 20 публикациях, в том числе в 6 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

При прочтении работы возникли следующие непринципиальные замечания и вопросы:

1. Есть ли в настоящий момент информация по фармакокинетике соединений-лидеров и их органном распределении.

2. Можно ли предположить возможное взаимодействие производных 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола кроме 5-HT_{2A} рецепторов с другими мишенями.

3. Каковы перспективы выведения на рынок соединения РУ-31 и в какой лекарственной форме.

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, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – поиск и разработка новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

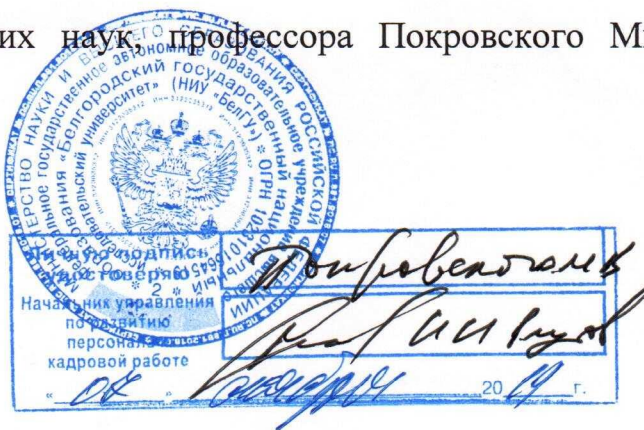
Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 13 от 28.10 2019 года.

Заведующий кафедрой фармакологии
Медицинского института НИУ «БелГУ»,
доктор медицинских
наук, профессор

Покровский Михаил Владимирович

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Тел.: +7 (4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru
<http://www.bsu.edu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Покровского Михаила Владимировича заверяю.



**Федеральное государственное
автономное образовательное
учреждение высшего образования
Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**

ул. Победы, д. 85,
г. Белгород, 308015
Российская Федерация
Тел. +7 (4722) 30-12-11
E-mail: Info@bsu.edu.ru
ОГРН 1023101664519; ОКПО 02079230;
ИНН/КПП 3123035312/312301001

**Председателю
Диссертационного совета
Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
академику РАН Петрову В.И.**

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Агацарской Яны Владимировны на тему: «Фармакологические свойства 9-диметиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола» по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленные сроки.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; ректор д.полит.н., профессор О.Н. Полухин; проректор по научной и инновационной деятельности д.т.н., профессор И.С. Константинов (308015, Российская Федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85; тел. +7 (4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru).

Проректор по научной и инновационной
деятельности,
д.т.н., профессор

Печать



И.С. Константинов

И.С. Константинов

В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»
Адрес организации	308015, Российская федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85
Контактный телефон (с кодом города)	Тел.: +7 (4722) 30-12-11
Адрес электронной почты	Info@bsu.edu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство образования и науки Российской Федерации (Минобрнауки России)
Сведения о руководителе ведущей организации	Полухин Олег Николаевич – ректор, доктор политических наук, профессор Контактная информация: Тел.: +7 (4722) 30-12-11 Факс: +7 (4722) 30-12-13 e-mail: Rector@bsu.edu.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации	Константинов Игорь Сергеевич – проректор по научной и инновационной деятельности, доктор технических наук, профессор Тел.: +7(4722) 30-10-23 e-mail: ViceRectorScience@bsu.edu.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Покровский Михаил Владимирович – заведующий кафедрой фармакологии Медицинского института, директор Научно-исследовательского института фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор

Контактная информация:

Тел.: +7 (4722) 30-18-59

e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

- 1) Тверской А.В., Церебропротекторные эффекты карбамиллированного дарбэпоэтина на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс [Текст] / А.В. Тверской, О.В. Щелькина, П.Д. Колесниченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 5. – С.10-13.
- 2) Орлова А.Ю., Способ лечения хронической ишемии конечности плазмой, обогащенной тромбоцитами в эксперименте [Текст] / А.Ю. Орлова, М.В. Покровский, Е.Б.Артюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. № 3. С. 86.Покровский М.В. Исследование эндотелиопротективной активности фенольных производных – ингибиторов аргиназы-2 и тромбина [Текст] / М.В. Покровский, М.В. Корокин, К.В. Кудрявцев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2017. – Т. 163, № 4. – С.431-434.
- 3) Гуреев В.В., Способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией адеметионина и таурина [Текст]: пат. 2646449 Рос. Федерация: А61К 31/7048, А61К 31/195, А61Р 9/00, А61Р 1/16 / В.В. Гуреев, О.С. Гудырев, Т.А. Хадиева, [и др.]; заявители и патентообладатели Фед. Гос. Авт. Обр. учр. высшего образования "Белгородский гос. нац. иссл. унив." - № 2016148455; заявл. 09.12.2016; опубл. 05.03.2018, Бюл.№ 7. – 7 с.
- 4) Kesarev O.G. Study of dose-dependent effect of 2-ethyl-6-methyl-3 hydroxyuridine succinate on the contractile function of isolated rat heart [Text] / O.G. Kesarev, L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, A.S. Timokhina, A.V. Khovanskii // Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 3-9.
- 5) Покровский М.В., Способ моделирования эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с системным воспалением низкой градации и окислительным стрессом [Текст]: пат. 2618657 Рос. Федерация: G09В 23/28 / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин [и др.]; заявители и патентообладатели Фед. Гос. Авт. Обр. учр. высшего образования "Белгородский гос. нац. иссл. унив." - № 2016103923; заявл. 08.02.2016; опубл. 05.05.2017, Бюл.№ 13. – 9 с.

Основные работы
(за последние 5 лет)

Проректор по научной и инновационной деятельности,
д.т.н., профессор

И.С. Константинов

