

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт фармакологии имени В.В.Закусова»**

**профессор \_\_\_\_\_ Е.А.Вальдман**

**«\_\_» ноября 2014 г.**

**ОТЗЫВ**

**ведущей организации - Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В.Закусова»  
на диссертационную работу Мальцева Дмитрия Васильевича «5-НТ<sub>2А</sub>  
антагонисты в ряду новых производных имидазобензимидазола и  
изучение их фармакологических свойств», представленную на соискание  
ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет  
Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском  
университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая  
фармакология**

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Известно, что сосуды мозга богато иннервированы серотонинергическими волокнами, которые играют существенную роль в управлении тонусом мозговых сосудов. Взаимосвязь между сосудосуживающим влиянием серотонина и мигренью была высказана Ostfeld A.M. и Wolff H.G в середине прошлого века. Позднее Sicuteri F. и соавт. у больных мигренью во время головной боли наблюдали увеличение экскреции серотонина и его метаболитов с мочой, а затем последующее снижение его содержания в плазме и в ликворе. Выявлена также корреляция между изменениями содержания серотонина в плазме крови с динамикой

приступа мигрени. Серотонинергическая система, согласно данным литературы, участвует также в развитии ишемических поражений мозга. Некоторые антагонисты серотонина проявляют нейропротекторный эффект в условиях глобальной ишемии мозга. Показано, что второй тип серотониновых рецепторов может модулировать значительное количество функций организма, в том числе в центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и других систем организма. Имеющиеся в настоящее время серотонинергические препараты, которые применяются для лечения мигрени, обладают целым рядом побочных эффектов. Этим определяется необходимость дальнейшего поиска новых соединений с антагонистической активностью по отношению к серотониновым рецепторам.

Поэтому актуальность диссертационного исследования Дмитрия Васильевича Мальцева, посвященного изысканию и изучению среди новых производных имидазобензимидазола антагонистов серотонина, обладающих цереброваскулярной и антиагрегатной активностью, не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В диссертационном исследовании автором впервые изучены производные имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, содержащие циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи, присоединенные к атому азота. Установлены показатели  $LD_{50}$  и  $IC_{50}$  для веществ с наибольшей  $5-HT_{2A}$  блокирующей активностью. Автором выявлена способность соединения РУ-476 ослаблять эффекты серотонина на сосуды средней мозговой и каротидной артерий, и не влиять на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Обнаружено антиагрегатное свойство соединения РУ-476, в отношении различных индукторов. Обнаружены его

анальгетические свойства и влияние на дофамин- и ГАМК-ергическую системы.

### **Научная и практическая значимость исследования**

Полученные данные о серотониноблокирующей активности производных N9-имидазо[1,2- $\alpha$ ] бензимидазола и закономерностях между их структурой и физико-химическими свойствам, указывают на необходимость дальнейших исследований в указанном ряду химических соединений с целью изыскания и изучения новых лекарственных препаратов. Установленные автором свойства соединения РУ-476, связанные со снижением серотонининдуцированных изменений мозгового кровотока и состояния тромбоцитов, представляются важными для дальнейшего его доклинического изучения в качестве потенциального средства для лечения мигрени. Способность соединения РУ-476 изменять эффекты дофамин- и ГАМК-ергических нейромедиаторных систем, а также повышать порог болевой чувствительности также имеют значения при дальнейшей разработке этого потенциального препарата.

### **Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации**

В диссертационной работе Мальцева Д.В. использованы современные информативные методы исследования рецепторной активности производных имидазобензимидазола. Полученные данные подтверждаются на различных видах экспериментальных животных. В работе использованы современные методы, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», при изучение сосудистых, антитромботических, нейромедиаторных и анальгетических свойств соединения РУ-476.

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 178 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 15 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-8 глава), обсуждения результатов (9 глава), выводов и списка литературы, включающего 46 отечественных и 141 зарубежных источников.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, четкие цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В диссертации автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы по изучению фармакологической активности и фармакодинамических свойств известных антагонистов серотониновых рецепторов 2А типа. Представлены результаты поиска высокоактивных соединений среди производных имидазо[1,2-а]бензимидазола, осуществлен анализ полученных данных на наличие зависимостей между проявляемой активностью соединений, структурой и физико-химическими характеристиками изучаемых веществ. Описаны и проиллюстрированы результаты доклинического изучения соединения РУ-476 на наличие сосудистых, антитромботических, нейромедиаторных и анальгетических эффектов. Диссертация завершается 8 выводами, основанными на полученных результатах.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Необходимо продолжить изучение производных имидазо-бензимидазола с целью выявления закономерностей между их структурой и

фармакологической активностью в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные в диссертации данные о биологической активности производных имидазобензимидазола могут служить основанием для проведения целенаправленных научно-исследовательских работ в ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга», на кафедрах фармакологии, Курского, Иркутского и Ростовского медицинских университетах.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 10 публикациях, в том числе в 3 статьях в изданиях, ВАК РФ.

Принципиальных возражений диссертационная работа не вызывает, но в ней имеются опечатки, неудачные стилистические обороты на которые указано автору.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мальцева Дмитрия Васильевича «5-НТ<sub>2A</sub> антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологических свойств», выполненная под руководством академика РАН, проф. А.А.Спасова и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи фармакологии по изысканию и изучение новых антагонистов серотонина среди производных имидазобензимидазола, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Д.В. Мальцев заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств (протокол № 35 от «26» ноября 2014 г.).

Заведующий лабораторией фармакологии  
цереброваскулярных расстройств  
ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»,  
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор

Р.С. Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:

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

В.А. Крайнева

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

#### Публикации близкие к тематике диссертационного исследования

1. Мирзоян Р.С. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РАЗДЕЛЬНОЙ И СОЧЕТАННОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА / Мирзоян

- Р.С., Ганьшина Т.С. с соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 3. С. 3-8.
2. Мирзоян Р.С. ВЛИЯНИЕ ГЕМИСУКЦИНАТА 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МОЗГА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ / Ганьшина Т.С., Горбунов А.А., Мирзоян Р.С. с соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 8. С. 17-22.
  3. Мирзоян Р.С. МЕКСИДОЛ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ И АНТИСЕРОТОНИНОВЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ ТРОПОКСИНА И МЕКСИДОЛА / Горбунов А.А., Ганьшина Т.С., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 8. С. 23-27.
  4. Мирзоян Р.С. ВЛИЯНИЕ ТРОПОКСИНА НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТА-ХЛОРФЕНИЛПИПЕРАЗИНА И СЕРОТОНИНА / Горбунов А.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 9. С. 13-16. Мирзоян Р.С. СИНТЕЗ И АНТИСЕРОТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРОПАНА / Косточка Л.М., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С., Середенин С.Б. // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. № 9. С. 6-9.