

## ОТЗЫВ

официального оппонента доцента Лиходеевой В. А.  
на диссертацию МАЛЬЦЕВА ДМИТРИЯ ВАСИЛЬЕВИЧА  
«5-НТ<sub>2A</sub>-АНТАГОНИСТЫ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ»,  
представленной 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.** Серотонин или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) играет важную роль в функционировании организма. В центральной нервной системе 5-НТ является важным нейротрансмиттером и нейромодулятором, вовлекаясь в разнообразные типы поведенческих реакций, восприятия боли, регулирования температуры тела, скорости кровотока, тонуса сосудов, кровяного давления и многих других.

За счет широкого распространения серотонина в организме, существует понятная заинтересованность в лекарственных средствах, влияющих на серотониновые системы.

Идентифицировано семь семейств (5-НТ<sub>1-7</sub>) чувствительных к серотонину рецепторов, подразделяющиеся в свою очередь на подтипы. Каждый подтип демонстрирует уникальное распределение, предпочтение к различным лигандам и функциональную корреляцию. Одним из самых интересных является изучение и разработка средств, способных селективно влиять на 5-НТ<sub>2A</sub> - рецептор.

### **Научная новизна и практическая значимость исследования.**

Впервые изучена 5-НТ<sub>2A</sub>-антагонистическая активность производных имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, содержащих заместители в N<sup>9</sup> и C<sup>2</sup> положениях. Для исследуемых соединений определена зависимость серотониноблокирующих свойств от показателей заряда. Установлено, что диэтиламиноэтил и 4 - метоксифенил вносят наиболее значимый вклад в уровень фармакологической активности. Найдено новое соединение под лабораторным шифром РУ-476, которое по уровню 5-НТ<sub>2A</sub>-антагонистической активности проявляет равную кетансерину активность. Определена способность исследуемого соединения эффективно снижать уровень серотонининдуцированной активации и агрегации тромбоцитов. Впервые изучены способности соединения РУ-476 снижать серотонининдуцированный спазм сосудов, болевую чувствительность, а также возможное взаимодействие с агониста-

ми/антагонистами дофаминергической, серотонинергической и ГАМК-ергической медиаторными системами.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и региональных конференциях. Результаты работы внедрены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ, фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета, кафедрах фармакологии Саратовского государственного медицинского университета, Пермской государственной медицинской академии, Северо-Западного государственного медицинского университета, а также в работу по оптимизации синтеза соединений с 5-HT<sub>2A</sub> блокирующей активностью, которая проводится на базе НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета.

#### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.**

В настоящей работе использованы современные методики сбора и обработки исходных данных, полученных на достаточном количестве экспериментальных животных. Методы исследования фармакологической активности соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Достоверность полученных результатов обеспечена грамотным использованием комплекса подходов к изучению фармакокинетических свойств нового соединения РУ-476, валидностью используемых методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам исследования. Глубокая информационно-аналитическая работа, проделанная автором в диссертационном исследовании, его умение анализировать информацию и оперировать ею, а также эффективно её использовать явились предпосылками успешной организации и ведения исследовательского процесса, а также решения его задач. Логическая последовательность исследования, возможность воспроизведения опытно-экспериментальных данных, достаточное количество различных видов рандомизированных групп экспериментальных животных, использование аналитических методов проверки достоверности, корректная интерпретация статистически обработанных экспериментальных данных, представленных в виде таблиц и графиков, обеспечили достоверную обоснованность основных положений и выводов работы.

Результаты диссертации, оформленные и представленные в виде таблиц, графиков и подтвержденные адекватно подобранными методами статистического анализа, позволили автору сделать аргументированные выводы, достоверность которых не может вызывать сомнений.

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

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, 9 глав, выводов и списка литературы, включающего отечественные и зарубежные источники. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 15 рисунками и списка литературы, включающего 46 отечественных и 141 зарубежных источников.

Во введении обосновывается актуальность поиска и экспериментального исследования новых высокоактивных 5-HT<sub>2A</sub>-антагонистов среди производных имидазобензимидазола. В работе корректно и ясно формулированы цель, задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической её значимости, методологии и методах исследования, внедрении результатов исследования, степени достоверности и апробации результатов, личном вкладе автора. Представлены выносимые на защиту положения.

В I-й главе изложены существующие на сегодняшний момент данные о строении, функциях, функционировании, существующих лигандах серотониновых рецепторов 2A подтипа. Представлена информация о перспективах поиска новых высокоактивных 5-HT<sub>2A</sub> блокаторов среди конденсированных производных бензимидазола.

II-я глава диссертации включает описание, характеристику исследуемых соединений, документов и стандартов, методов изучения фармакологических свойств субстанций, виды животных, их количество с указанием веса, пола, породы, особенностей формирования экспериментальных групп, все исследования на которых выполнены в соответствии с руководством по проведению фармакологических исследований.

В III-й главе приведены данные экспериментального поиска соединений, блокирующих 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы среди 25 гетероциклических производных бензимидазола соединений, которые проявили различный уровень 5-HT<sub>2A</sub>-антагонистической активности. Проведенная на этапе скринингового исследования работа позволила автору отобрать соединения с наиболее высоким уровнем 5-

HT<sub>2A</sub>-блокирующего действия. В главе представлены данные эмпирического и математических видов анализа полученных результатов. Рассчитаны показатели IC<sub>50</sub> и LD<sub>50</sub> для соединений лидеров и препаратов сравнения.

В IV–й главе описаны итоги изучения действия соединения РУ-476 на скорость мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии и скорость кровотока во внутренней сонной артерии, в условиях серотониновой нагрузки. Также показано, что новое соединение не влияло на уровень артериального давления.

В V–й главе представлены и проанализированы антитромботические свойства соединения РУ-476. Доказана способность исследуемого соединения снижать не только активацию (описанную в 1 главе), но агрегацию тромбоцитов вызванную серотонином, а также малоактивно проявлять себя в отношении иных индукторов (коллагена, АДФ и адреналина). Отмечено, что на использованных моделях образования тромба соединения РУ-476 эффектов не оказывало.

В VI–й главе излагаются результаты влияния соединения РУ-476 на эффекты лигандов нейромедиаторных систем: серотонинергической, холинергической, дофаминергической, ГАМК-ергической, адренергической, а также MAO ингибирующего влияния.

В VII–й главе приводятся данные изучения анальгетической активности соединения РУ-476 на моделях гипералгезии: хронического воспаления индуцированного адьювантом Фрейнда и острого воспаления, вызванного формалином.

В VIII–й главе, посвященной исследованию общих фармакологических свойств соединения РУ-476, автором подробно описаны результаты изучения острой токсичности нового соединения, в том числе, и картина гибели мышей. Также рассматриваются возможные нейротоксикологические эффекты соединения РУ-476 с использованием набора методик по S. Irwin.

Обсуждение результатов (IX глава) является самостоятельным разделом диссертации. В ней автор подробно анализирует полученные результаты. Основные положения диссертации хорошо аргументированы автором. Они дают убедительное основание рекомендовать соединение РУ-476 для расширенного доклинического исследования.

Работа логично завершается 8 выводами, отражающими суть полученных данных.

Автореферат включает все основные положения диссертации, по материалам которой опубликовано 10 печатных работ, 3 из которых – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Минобрнауки.

Учитывая, что цель, поставленная в диссертации, достигнута, данное исследование можно считать завершенным. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Высоко оценивая представленную на рецензию работу, хотелось бы от автора получить ответы на следующие вопросы:

1. С чем связан выбор доз соединения РУ-476 (0,5 и 5,0 мг/кг) при исследовании фармакологической активности?
2. В чем автор видит перспективы дальнейших своих исследований?

### **Заключение.**

Диссертация Д.В. Мальцева, посвященная изучению фармакологических свойств 5-НТ<sub>2А</sub> антагонистов в ряду новых производных бензимидазола, является самостоятельной завершенной научно-исследовательской квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов, а также обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. № 8 «Положение о порядке присуждения ученых степеней и званий» ВАК РФ, утвержденной постановлением Правительства РФ №74 от 30.01.2002 и № 7 «Положение о порядке присуждения ученых степеней и званий», утвержденной постановлением Правительства РФ № 475 от 20.06.2011), а её автор Д.В.Мальцева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры анатомии и физиологии  
ФГБОУ ВПО ВГАФК, д.б.н (03.03.01 – физиология,  
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология)

В.А. Лиходеева

400005 г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, 78  
Тел.: (8442) 23-01-95  
v-lihodeeva@mail.ru

Подпись В.А. Лиходеевой заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВПО «ВГАФК», к.б.н.

И.И. Полёткина

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Лиходеева, В.А. Влияние фенибута на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с различными типами системного кровообращения / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, И.Б. Исупов, В.Б. Мандриков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010.- Т.73. - № 8. – С. 10-13.
2. Лиходеева, В.А. Влияние нейрометаболических препаратов на энергетическое обеспечение спортсменов / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, В.Б. Мандриков, Е.В. Жариков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2011. - № 3 . – С. 30-33.
3. Лиходеева, В.А. Диагностика функционального состояния спортсменов в лабораторных и естественных условиях: Монография / В.А. Лиходеева, В.Б. Мандриков, А.А. Спасов, И.Б. Исупов. – Волгоград, 2012. – 131с.
4. Лиходеева, В.А. Влияние нейрометаболических препаратов на кислотно-резистентность эритроцитов дизадаптированных пловцов / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, В.Б. Мандриков, Е.В. Жариков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 1 . – С. 88-91.
5. Лиходеева, В.А., Сентябрёв Н.Н., Устькачкинцев Ю.А., Бабашев А.Э. Влияние аминалона на параметры системного кровообращения и особенности формирования АД / В.А. Лиходеева, Н.Н. Сентябрёв, Ю.А. Устькачкинцев, А.Э. Бабашев // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 8 (часть 2). – С. 355-359.
6. Влияние нейрометаболических препаратов на кровообращение верхней конечности / В.А. Лиходеева, А.А. Спасов, В.Б. Мандриков, И.Б. Исупов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 1 (49) . – С.80-82.