

## ОТЗЫВ

официального оппонента проф. Резникова Константина Михайловича о диссертации Мальцева Дмитрия Васильевича «5-НТ<sub>2A</sub> антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологических свойств», 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*

Важная роль серотонина в деятельности ЦНС и сердечно-сосудистой системы, в метаболических процессах некоторых типовых патофизиологических реакций, реализуемая посредством серотониновых рецепторов, с одной стороны, и незначительное количество лекарственных средств избирательно действующих в этой области, с другой – диктуют необходимость поиска новых биологически активных веществ для создания эффективных и безопасных препаратов для профилактического и лечебного применения в медицине. Главной задачей фармакологии является поиск новых активных молекул, способных избирательно воздействовать на конкретные биологические образования, участвующие в конкретных механизмах обеспечения гомеостаза организма, что и реализовано в рецензируемой работе.

Одним из таких направлений является исследование возможности изменения активности 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторов путём ограничения их активации с целью прерывания тех или иных путей формирования патологических реакций. В этой связи оригинальное исследование Д.В. Мальцева по поиску и изучению фармакологических свойств производных имидазобензимидазола является весьма актуальной. Данная научная работа является составной частью НИР Волгоградского медицинского университета.

### ***Новизна исследования***

Автором теоретически обоснована необходимость исследования, проанализирована структура и детально изучены фармакологические свойства производных имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, содержащих циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи. Впервые установлены взаимосвязи 5-HT<sub>2A</sub>-блокирующих свойств изученных веществ между показателями заряда и их физико-химическими свойствами, что обосновало дальнейшие исследования по изучению 5-HT<sub>2</sub>-серотониноблокирующей активности. Найдено наиболее активное соединение РУ-476 являющееся N<sup>9</sup>-пиперидиноэтил замещенное имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, проявляющее равную кетансерину активность и превосходящее ципрогептадин по влиянию на серотониновые рецепторы. Получены ранее неизвестные данные по способности данного соединения снижать уровень серотонин индуцированной активации и агрегации тромбоцитов, серотонин индуцированного спазма сосудов и болевой чувствительности. Важным для дальнейших исследований является также установление возможного взаимодействия соединения РУ-476 с агонистами/антагонистами дофаминергической, серотонинергической и ГАМК-ергической медиаторными системами мозга.

На основании представленного анализа можно считать, что соискателем предложена новая научная идея об ингибирующем действии производных имидазобезимидазолов 5-HT<sub>2A</sub> подтипа серотониновых рецепторов, дополняющая научную концепцию о механизмах фармакологического воздействия на серотонинергические процессы ЦНС и сердечно-сосудистой системы и новая гипотеза о взаимосвязях структура-эффект для данной группы соединений.

## ***Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации***

Автором предложена и успешно реализована методология разработки новых лекарственных средств медиаторного действия. Использование широкого спектра необходимых исследований по фармакологической характеристике изучаемых соединений с применением сертифицированного оборудования, грамотное проведение экспериментов на лабораторных животных (морские свинки, белые крысы, белые мыши, кролики) полностью обосновывают основные положения диссертации.

Эксперименты выполнены на достаточном количестве экспериментальных животных с соблюдением всех принципов гуманного отношения к ним и правил их содержания. Использовались адекватные цели исследования модели патологических состояний и современные методы оценки физиологических процессов при моделировании. Проводились многочисленные контрольные исследования с использованием, тщательно подобранных препаратов позитивного контроля, что полностью убеждает в правомочности результатов, обсуждаемых в настоящей работе. В диссертации представлены цифровые материалы таблиц, графики зависимостей многих полученных показателей, убедительные иллюстрации изучаемых процессов, что является основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений научного исследования. Достоверность выводов не вызывает никакого сомнения, поскольку представленные цифровые материалы обработаны статистически и грамотно обобщены.

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

Автором в ходе проведенного исследования получены новые знания о закономерностях между 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторной активностью производных имидазобензимидазола, их структурой и физико-химическими свойствами. В частности было показано, что диэтиламиноэтил и 4 - метоксифенил в N<sup>9</sup> и C<sup>2</sup> положениях, вносили наиболее значимый вклад в выраженность

фармакологической активности. Путём сопоставительного анализа установлено соединение под лабораторным шифром РУ-476, по уровню проявляемой активности превосходившее ципрогептадин и равное кетансерину на модели серотонин индуцированной активации тромбоцитов. Это соединение менее токсично, чем кетансерин и ципрогептадин и относится к классу умеренно токсичных. Эти данные вполне можно использовать в химических лабораториях при синтезе близких соединений.

Методология изучения медиаторных свойств данных соединений может быть рекомендована для применения в фармакологических лабораториях данного профиля, а новые знания, полученные в данной работе, уже используются на ряде кафедр в лекционных курсах. В работе доказана перспективность дальнейших разработок и на основании вышеуказанного представляется возможным рекомендовать завершение доклинических исследований соединения под лабораторным шифром РУ-476.

### ***Содержание и оформление диссертации***

Диссертация Д.В. Мальцева изложена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 178 страницах машинописного текста, состоит из введения, 9 глав собственных исследований, выводов и списка литературы, включающего 46 отечественных и 141 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 15 рисунками.

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, включает 5 частей, где подробно рассматриваются материалы по классификации, строению, распределению, локализации, функциях и, существующих на сегодняшний день, лигандах 5-НТ<sub>2А</sub>-рецепторов. Высказано мнение о перспективности поиска новых веществ с 5-НТ<sub>2А</sub>-антагонистическим действием среди производных бензимидазола.

Во второй главе дано подробное описание материалов и методов исследования. Автором представлен обоснованный алгоритм научного поиска, который полностью соответствует рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств». При анализе методик возник вопрос: Как контролировалось положение датчика при измерении кровотока головного мозга?

Третья глава посвящена анализу экспериментальных данных о поиске соединений, блокирующих 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы среди производных имидазобензимидазола. Установлены показатели EC<sub>50</sub> и IC<sub>50</sub> для наиболее активных соединений. Проведен анализ зависимости серотонин блокирующих свойств производных имидазобензимидазола от химической структуры физико-химических свойств.

В четвертой главе посвящена экспериментальному изучению влияния соединения РУ-476 на изменение сосудистого тонуса и кровотока индуцированного серотонином.

Пятая глава содержит информацию по изучению антитромботических свойства соединения РУ-476. Вопрос: Как можно объяснить отсутствие антитромботического действия РУ-476, при том, что данное соединение обладает способностью блокировать проагрегантное действие серотонина?

Важные для оценки фармакологических свойств соединения РУ-476 по влиянию на различные нейромедиаторные системы на моделях *in vivo* и *in vitro* представлены в 6-й главе.

В седьмой главе представлены результаты исследования анальгетической активности соединения РУ-476. Поскольку это также изучение фармакологических свойств соединения, то 6-ю и 7-ю главы вполне можно объединить.

Восьмая глава включает материалы по изучению нейротоксикологического действия нового соединения в дозах используемых для исследования общей и специфической активностей.

Подробное и грамотное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными литературы проведено в 9-й главе. Обсуждение результатов исследования проведено путём сопоставительного анализа количественных материалов, на основании которых выявлены отличия в эффектах изученного соединения и препаратов позитивного контроля.

Выводы диссертации полностью констатируют основные результаты исследования, являются обобщением полученных новых материалов и хотя изложены в сжатой форме, полностью подтверждают достижение поставленной цели. Цель исследования достигнута и диссертационную работу можно считать завершённой.

Автореферат отражает основные положения диссертации. По результатам исследования опубликовано 10 работ, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных замечаний. В то же время хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. На основании полученных экспериментальных данных, какие эффекты дают основание для расширенного доклинического исследования?
2. Вами было проведено изучение влияния соединения РУ-476 на эффекты различных лигандов нейромедиаторных систем. Принимая во внимание эти результаты, какие иные механизмы действия можно предположить для соединения РУ-476?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационное исследование Д.В. Мальцева «5-НТ<sub>2А</sub> антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологических свойств», представленная в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является завершённым, самостоятельно выполненным, квалификационным научным трудом, в котором содержатся сведения, совокупность которых можно

считать решением актуальной научной задачи: поиск средств, влияющих на серотонинергические процессы в организме, имеющей важное значение для развития определённых разделов фармакологии. По актуальности, объёму материала, новизне результатов, научной и практической значимости она полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а её автор заслуживает искомой степени.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой  
фармакологии ВГМА  
имени Н.Н. Бурденко,  
заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н., профессор

К.М. Резников

394005 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10  
Тел.: (473) 253-10-65  
VRKMF@yandex.ru

Подпись проф. К.М. Резникова удостоверяю:  
Начальник УК ВГМА

С.И. Скорынин

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Резников К.М. Сопоставительный анализ различных способов преодоления резистентности к фармакотерапии жизофрении / Гамбург Е.А., Резников К.М., Ширяев О.Ю., Брездынук А.Д. //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013. Т. 12. № 2. С. 430-435.
2. Резников К.М. Значение величины окислительно-восстановительного потенциала жидких сред организма в деятельности ЦНС / Резников К.М., Сабитова Е.Б., Ширяев О.Ю., Резников М.К. // Прикладные информационные аспекты медицины. 2013. Т. 16. № 1. С. 146-151.
3. Резников К.М. Концепция генерализованной рецепторно-информационной системы организма / Резников К.М., Борисова Е.А. // Традиционная медицина. 2012. № 29 (31). С. 52-55.
4. Резников К.М. Сравнительная характеристика действия лекарственных средств с помощью метода дифференциальной термометрии биологически активных точек / Резников К.М., Борисова Е.А., Лаптева В.И. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Т. 17. № 4-1 (123). С. 216-218.
5. Резников К.М. Оценка функции биологически активных точек для мониторинга действия лекарственных средств в режиме реального времени / Резников К.М., Борисова Е.А., Федоров Б.А., Балашов Ю.С. // Традиционная медицина. 2010. № 22. С. 37-40.