

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мальцева Д.В. «5-НТ2а-антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологического действия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертационное исследование Мальцева Д.В. посвящено актуальной задаче современной фармакологии – поиску оригинальных вновь синтезированных соединений в ряду производных бензимидазола – блокаторов 5-НТ2а серотониновых рецепторов и изучению специфической фармакологической активности на моделях *in vitro* и *in vivo*. Известно, что блокаторы 5-НТ2а серотониновых рецепторов могут использоваться для коррекции транзиторных цереброваскулярных расстройств. Используемые в клинической практике препараты для терапии таких состояний имеют целый ряд побочных эффектов, а их активность во многих случаях недостаточно высокая. В этой связи актуальность проведенного Мальцевым Д.В. под руководством академика РАН Спасова А.А. исследования не вызывает сомнения.

Мальцев Д.В. определил цель своего исследования как поиск новых веществ, обладающих 5-НТ2А-антагонистической активностью, в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологических свойств. Для достижения поставленной цели автор четко определил задачи исследования и выбрал адекватные материалы и методы исследования.

Автор впервые изучил 5-НТ2-серотониноблокирующую активность вновь синтезированных производных имидазо[1,2- α]бензимидазола, содержащих циклические и нециклические алкильные остатки в боковой цепи, присоединенные к атому N9, и при анализе «структура-активность» показал, что выраженность 5-НТ2а-блокирующих свойств коррелирует с показателями заряда азотсодержащего радикала в положении N9. Диэтиламиноэтил и 4-

метоксифенил в N9 и C2 положениях вносят наиболее значимый вклад в уровень фармакологической активности. Сделанное заключение может служить обоснованием дальнейшего целенаправленного синтеза и исследования высокоактивных антагонистов 5-HT_{2a} рецепторов.

В результате проведенного скрининга выявлено соединение с рабочим шифром РУ-476 - N9-пиперидиноэтил замещенное имидазо[1,2-α]бензимидазола, которое по уровню 5-HT_{2a}-антагонистической активности проявляет активность, равную кетансерину и превосходит ципрогептадин. Автором показано, что это вещество снижает уровень серотонин индуцированной активации и агрегации тромбоцитов. При этом у РУ-476 отсутствует антитромботическая активность, что продемонстрировано на моделях артериального тромбоза, индуцированного электрическим током и хлоридом железа (III).

Автором впервые продемонстрирована способность соединения РУ-476 снижать серотонин-индуцированный спазм сосудов и обладать анальгетическим действием на моделях острого и хронического воспаления. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* достаточно широко на адекватных моделях изучен спектр рецепторной активности этого перспективного соединения.

Материалы работы в достаточной степени освещены в центральной печати, включая 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, а также в 7 публикациях в материалах различных научных конференций и съездов.

Критических замечаний нет.

На основании материала, изложенного в автореферате диссертации Мальцева Дмитрия Васильевича «5-HT_{2a}-антагонисты в ряду новых производных бензимидазола и изучение их фармакологического действия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология», можно заключить, что работа содержит решение важной задачи – поиск новых ве-

ществ, обладающих 5-HT_{2A}-антагонистической активностью, в ряду новых производных бензимидазола и изучение некоторых сторон механизма действия наиболее эффективного соединения. По теоретической, практической значимости, актуальности и уровню выполнения работа полностью соответствует требованиям пункта 9 положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Генеральный директор
Открытого акционерного общества
«Всероссийский научный центр по
безопасности биологически активных веществ»,
доктор биологических наук, профессор

Н.М.Митрохин

Адрес: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

Телефон: 8-495-702-95-86

E-mail: vnc@pc-club.ru

Подпись профессора Н.М.Митрохина заверяю

Ученый секретарь ОАО «ВНЦ БАВ», д.м.н.

27.11.2014



В.В.Яснецов