

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Томского НИМЦ, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор

Степанов Вадим Анатольевич

«02» ноября 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Мирошникова Михаила Владимировича на тему «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2-α]-бензимидазола», представленной к защите в Диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность

Диссертационная работа Мирошникова Михаила Владимировича посвящена одной из наиболее актуальных задач – поиску и исследованию новых нейрорепсихотропных средств, обладающих мультитаргетным механизмом действия. Насущность поиска лекарственных средств с мультитаргетным механизмом действия объясняется высокой комплексностью механизмов регуляции нейрональных процессов, а также амбивалентностью роли тревожных состояний и единичных эксцессов тревоги в формировании, как отдельных поведенческих актов, так и континуумов. Освещая современное состояние исследований по нейрофизиологическим механизмам формирования тревожных состояний и средств, применяемых для их коррекции, автором выполнен анализ наиболее современных и авторитетных источников литературы, отражающих текущее состояние исследований в области данной проблемы. Продемонстрирована важность

поиска нейropsychотропных средств, использующихся для лечения тревожно - фобических расстройств и обладающих при этом наименьшим побочным действием.

Несмотря на широкий выбор анксиолитических препаратов, большинство из них имеют определенные, иногда существенные ограничения использования, связанные с седацией, миорелаксацией и развитием аддикции. Сказанное делает диссертационную работу Мирошникова М.В. весьма значимой и современной.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном медицинском университете, ориентированных на изучение наиболее актуальных фундаментальных и прикладных проблем современной биологии и медицины.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Мирошникова Михаила Владимировича выполнена с применением современных методик, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Целью данной работы являлась оценка анксиолитической активности новых производных 2,3,4,5-тетрагидродиазепино-[1,2- α]-бензимидазола и изучение нейropsychотропных свойств наиболее активного соединения.

Для достижения данной цели автором были поставлены 6 задач характеризующих направление исследования от скрининга ряда соединений по их анксиолитическому действию, углубленного исследования спектра психотропного действия наиболее активного соединения, роли основных нейромедиаторных систем в механизме формирования анксиолитического эффекта, и токсичности.

В своей работе Мирошников Михаил Владимирович впервые провел скрининг 15 новых производных диазепинобензимидазола, синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета. В ходе исследования впервые были изучены

нейропсихотропные свойства новых соединений, относящихся к скаффолдам: 11-Алkil- и Бензил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-a] бензимидазола, 11-Ацетамидо-2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-a] бензимидазола, 11-Диалкиламиноэтил 2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-a] бензимидазола дигидрохлориды, 11-Карбокси(карбэтокси)2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-a]бензимидазола, 11-Фенацил-2,3,4,5-тетрагидро-дiazепино[1,2-a]бензимидазола - производных diaзепинобензимидазола, при внутрижелудочном пути введения. В экспериментальных исследованиях подтверждено наличие у данных соединений анксиолитической, антидепрессивной, противосудорожной, анальгетической активностей. Выявлено соединение ДАБ-21 по уровню анксиолитической активности превосходящее препараты сравнения diaзепам и афобазол. Получены данные об отсутствии у вещества ДАБ-21 миорелаксирующего эффекта. Соединение обладает умеренным антидепрессивным действием. Было установлено, что токсичность изучаемого соединения ниже, чем препарата сравнения diaзепам. Ввиду вышесказанного изучаемое соединение в отличие от препарата сравнения может рассматриваться как дневной транквилизатор с дополнительным антидепрессивным эффектом.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов

В ходе проведенного исследования было выявлено соединение под шифром ДАБ-21, чье анксиолитическое действие превосходило эффект diaзепам и афобазола. При рассмотрении химической структуры соединения ДАБ-21, являющегося производным 11-Диалкиламиноэтил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-a]бензимидазола, показавшего выраженный антифобический потенциал, было замечено наличие в положении N¹¹ 2-пирролидиноэтильного радикала. По мнению автора именно это обеспечивает наибольшую анксиолитическую активность соединения.

Фактические данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, вытекают из экспериментов, полученных на

достаточном количестве животных и их достоверность подтверждается статистически.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Выявленные в ходе исследования закономерности, отражающие связь между анксиолитической активностью производных 11-замещенных-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино-[1,2- α]-бензимидазола и их структурой, а также физико-химическими свойствами расширили знания о данном классе соединений и могут служить основой для направленного поиска новых веществ с нейрорепсихотропными свойствами.

Получены данные о наличии некоторых нейрорепсихотропных свойств у соединения ДАБ-21, а именно эффекты, связанные с возможностью снижать тревогу, депрессивное и обсессивно-компульсивное состояние, снижать болевые ощущения. Изучена острая токсичность. Показано отсутствие побочного действия (миорелаксантного), присущего производным diaзепина. Установлено, что изучаемое вещество обладает полимодальным механизмом действия.

Выявленные закономерности между структурной и физико-химической характеристикой изученного ряда производных diaзепинобензимидазола с их анксиолитической и нейрорепсихотропной активностью внедрены в работу по оптимизации синтеза соединений с целью получения более эффективных соединений с низким риском развития побочных эффектов, которая проводится на базе НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета. Разработанная методология целенаправленного поиска новых нейрорепсихотропных соединений применяется в работе лаборатории экспериментальной фармакологии ГБОУ ВМНЦ, кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ. Результаты работы внедрены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ; фармакологии и фармации Института НМФО; фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 177 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 46 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования пяти глав, описывающих собственные наблюдения автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 85 отечественных и 152 зарубежных источника.

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

В первой главе автором проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлены основные группы препаратов для лечения тревожно-фобических расстройств, одобренные для клинического применения. Представлен современный взгляд на проблему патологической тревожности. Рассмотрены основные механизмы и системы, лежащие в основе развития данных расстройств.

Во второй главе изложены материалы и методы направленного поиска среди 15 новых производных диазепинобензимидазола. Адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений. Приятное впечатление производит полнота методов исследования изучаемых состояний.

Далее следуют главы, включающие материалы собственных наблюдений.

В третьей главе приведены данные по поиску соединений с анксиолитической активностью в ряду 15 новых производных диазепино – [1,2- α] – бензимидазола. У животных, которым вводили соединение ДАБ-21, была показана выраженная анксиолитическая активность, превосходящая

эффекты диазепама и афобазола. Это соединение было выбрано для дальнейшего углубленного изучения его анксиолитических свойств.

В четвертой главе описаны результаты расширенного изучения соединения ДАБ-21 в тестах «Темная-светлая камера», «Наказуемого взятия воды по Vogel», «Оценка тревожно-фобического состояния животных», «Открытое поле». На основании полученных результатов, было доказано, что вещество ДАБ-21 имеет выраженную анксиолитическую активность, по ряду показателей не только сопоставимую, но и превосходящую препарат сравнения диазепам.

В пятой главе представлены данные по изучению иных (не анксиолитических) нейروпсихотропных свойств соединения ДАБ-21 – обсессивно-компульсивное состояние (тест «Закапывание шариков»), агрессивность при зоосоциальном взаимодействии (тест «Резидент-интродер»), антидепрессивное (тест «Принудительное плавание по Porsolt») и анальгезирующее действия (тесты «Горячая пластина» и «Отдергивание хвоста»).

В шестой главе представлены данные по изучению взаимодействия соединения ДАБ-21 с основными агонистами / антагонистами различных нейромедиаторных систем.

В седьмой главе приведены результаты исследования побочных эффектов соединения ДАБ-21, а также острой токсичности.

Восьмая глава посвящена обсуждению информации, полученной в проведенном исследовании.

Диссертация завершается 12 выводами, основанными на полученных результатах, и практическими рекомендациями.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 16 публикациях, в том числе в 4 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

В целом оценивая работу нужно сказать, что диссертация М.В.Мирошникова производит самое благоприятное впечатление, с одной

стороны, огромным объемом полученных экспериментальных данных и их высоким качеством, с другой стороны, – богатейшим репертуаром экспериментальных методик и качественным их подбором.

Отмечая высокую значимость и несомненные положительные стороны работы, считаю своим долгом сделать некоторые замечания:

1. Задачи 2 и 3 фактически повторяют друг друга.

2. Обращает на себя внимание большое количество выводов – в два раза превосходящее число задач – и излишне подробное их изложение. Так, вывод 2 больше напоминает фрагмент главы «Обсуждение результатов». Он, естественно, мог быть сформулирован существенно короче. Выводы вообще содержат много элементов обсуждения.

3. Ряд выводов могут быть сокращены и объединены в один. Таковы, например, выводы 6,7 и 8.

4. Фактически отсутствует вывод по задаче 5 о механизме действия. Есть только констатация факта об отсутствии или наличии взаимодействия между препаратами.

5. Многие выводы формально выходят за рамки задач исследования. В задачах ведь говорится только о исследовании спектра активности для наиболее активного соединения.

Отмеченные недостатки носят чисто дискуссионный характер и не умаляют безусловных достоинств работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мирошникова Михаила Владимировича на тему: «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2- α]-бензимидазола», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи фармакологии – по поиску и разработке новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании лаборатории фитофармакологии и специального питания Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), протокол № 6 от 30 октября 2020 года.

Заведующий лабораторией фитофармакологии
и специального питания НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томского НИМЦ, доктор медицинских наук
(шифр специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология),
профессор


Суслов Николай Иннокентьевич

Подпись Н.И. Суслова заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.


Хитринская Ирина Юрьевна

Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

Телефон: +7 (3822) 51-33-06, e-mail: center@tnimc.ru

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)

Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009
Тел./ факс (3822) 51 10 39/ 51 40 97
E-mail: center@tnimc.ru

ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568,
ИНН/КПП 7019011979/701701001

23.09.2010 № 02-784

На № _____ от _____

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

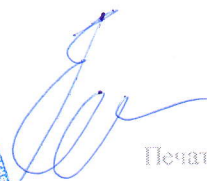
Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Мирошникова Михаила Владимировича на тему: «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2- α]-бензимидазола» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских 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.

Директор Томского НИМЦ
д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН





Степанов В.А.

Печать

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 Мирошникова Михаила Владимировича
тема «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2-α]-бензимидазола»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации	Томский НИМЦ
Адрес организации	634009, Российская Федерация, город Томск, пер. Кооперативный, 5
Контактный телефон (с кодом города)	Тел: +7 (3822) 51-33-06
Адрес электронной почты	center@tnimc.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России)
Сведения о руководителе ведущей организации	Степанов Вадим Анатольевич – член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, директор Томского НИМЦ Контактная информация: Тел.: +7 (3822) 51-22-28 e-mail: center@tnimc.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Суслов Николай Иннокентьевич – заведующий лабораторией фитофармакологии и специального питания НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, доктор медицинских наук, профессор Тел.: + 7(3822) 41-83-75 e-mail: nis-51@mail.ru
Основные работы (за последние 5 лет)	1. Баркин И.М., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И. Исследование психотропных свойств экстрактов некоторых растений // Национальное здоровье. – 2020. – № 1. – С. 30-33. 2. Баркин И.М., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Суслов Н.И. Исследование влияния экстрактов некоторых растений на эмоциональную реакцию мышей //Национальное здоровье. –2020. –№ 1.–

С. 25-29.

3. Шилова И.В., Суслов Н.И., Самылина И.А. и др. Нейропротекторные свойства настоя манжетки обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – № 11. – С. 37-41.
4. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Шапошников К.В., Кутьпин П.В. Изучение нейropsychofarmacological эффектов экстракта *hedysarum alpium* 1 //Национальное здоровье. – 2019. – № 3. – С. 66-74.
5. Зюзьков Г. Н. Суслов Н.И., Поветьева Т.Н. и др. Психофармакологические эффекты ингибитора JNK в условиях постгипоксической энцефалопатии и механизмы их развития //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163. – №. 1. – С. 23-27.
6. Зюзьков Г. Н. Лосев Е.А., Чайковский А.В., Суслов Н.И. и др. Психофармакологические эффекты алкалоида Z77 в условиях постгипоксической энцефалопатии и механизмы их развития //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – №. 1. – С. 55-59.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.



Хитринская И.Ю.