

РОССИЙСКАЯ
ВОЕННО-
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

ОТЗЫВ

официального оппонента
доктора медицинских наук профессора П.Д. Шабанова
на диссертацию Мирошников Михаила Владимировича
на тему: «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2- α]-
бензимидазола», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Поиск новых лекарственных средств социальной значимости традиционно представляет одну из важнейших задач фармакологии и лекарственной терапии. Особое место среди них занимают транквилизаторы, которые применяют весьма широко при невротических, связанных со стрессом нарушениях и психосоматических заболеваниях. Транквилизаторы делят на две группы – производные бензодиазепаина и небензодиазепиновые. Обе группы представлены сравнительно небольшим набором препаратов: так, бензодиазепиновые транквилизаторы, относящиеся к препаратам выбора при психогенной патологии, в настоящее время включают порядка 110 препаратов, а небензодиазепиновые еще меньше, если учесть, что анксиолитическая активность у них главенствующая. Бензодиазепиновые транквилизаторы проявляют сходный спектр активности, где наряду с выраженными противотревожными свойствами соседствуют седативные, противосудорожные, миорелаксирующие и снотворные эффекты. Это отягощает действие бензодиазепиновых транквилизаторов, у которых снотворное и седативное действие часто рассматривается как нежелательное. С целью уменьшения этих нежелательных эффектов и выявления новых нейропсихотропных свойств соединений в лаборатории ака-

демика РАН профессора А.А. Спасова проводится направленный поиск средств, у которых сохранена выраженная анксиолитическая активность, но уменьшены нежелательные (побочные) эффекты, из числа 11-замещенных 2,3,4,5 - тетрагидро[1,3]дiazеино-[1,2- α]-бензимидазола. Именно к этой категории исследовательских работ следует отнести диссертационное исследование М.В. МИРОШНИКОВА. Работа М.В. МИРОШНИКОВА по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических, токсикологических и практических медицинских задач, касающихся принципов изыскания и изучения новых противотревожных средств. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование М.В. МИРОШНИКОВА не только актуальным, но и практически значимым. Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном медицинском университете МЗ РФ, фармакологическая школа которого широко известна своими исследованиями в области нейропсихофармакологии.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта была оценка анксиолитической активности новых производных 2,3,4,5-тетрагидродiazеино-[1,2- α]-бензимидазола и изучение нейропсихотропных свойств наиболее активного соединения. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 6). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических и токсикологических методов исследования. Среди них изучение влияния новых соединений на тревожность в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт», «темная-светлая камера», «тревожно-фобический тест», «конфликтная ситуация по Вогелю», оценка других видов психотропной активности (антидепрессантная, анальгетическая, миорелаксирующая и др.), их продолжительности и выраженности, а также токсичности соединений, методы системного и молекулярного фармакологического и статистического анализа. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы

исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что производные скаффолда 11-диалкиламиноэтил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-а]бензимидазола представляют собой перспективный класс соединений для поиска и изучения новых высокоэффективных транквилизирующих средств. В качестве кандидатного премьерного соединения выделено соединение ДАБ-21 – 11-[4-трет-бутилбензил]-2,3,4,5-тетрагидро-[1,3]дiazепино[1,2-а]бензимидазола гидробромид, которое проявляет высокую анксиолитическую активность, превосходящую эффект диазепамы, имеет оригинальный спектр действия, включающий антидепрессивную, противосудорожную, анальгетическую активности *in vivo*, при этом является малотоксичным и не проявляет бензодиазепиноподобных побочных эффектов таких как седация и мирелаксация, что в совокупности указывает на его потенциально высокую лекарственную безопасность. Автор заключает, что уровень анксиолитической активности и безопасность вещества ДАБ-21 обосновывает перспективность разработки нового оригинального отечественного анксиолитического средства. Доказательством действия ДАБ-21 через ГАМК_A/бензодиазепиновый комплекс является блокада анксиолитической активности с помощью специфического антагониста бензодиазепинов флумазенила. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на 636 белых нелинейных мышах самцах и 138 крысах самцах), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а

основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные по фармакологической активности новых соединений, относящихся к скаффолдам: 11-алкил- и бензил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино-[1,2-а]-бензимидазола, 11-ацетамидо-2,3,4,5-тетрагидродиазепино-[1,2-а]-бензимидазола, 11-диалкиламиноэтил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино-[1,2-а]-бензимидазола дигидрохлориды, 11-карбоксии (карбэтокси) 2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2а]бензимидазола, 11-фенацил-2,3,4,5-тетрагидродиазепино[1,2-а]бензимидазола – производных Diazepam-бензимидазола, при внутрижелудочном пути введения изучаемых веществ. Диссертантом с помощью экспериментальных исследований подтверждено наличие у данных соединений анксиолитической, антидепрессантной, противосудорожной и анальгетической активности. В качестве перспективного кандидатного соединения выявлено соединение ДАБ-21, по уровню анксиолитической активности превосходящее препараты сравнения diazepam и afobazole. Важно отметить, что у ДАБ-21 отсутствует миорелаксирующий эффект. Соединение ДАБ-21 обладает умеренным антидепрессантным действием. Автором установлено, что токсичность изучаемого соединения ниже, чем препарата сравнения diazepam. Диссертант позиционирует соединение ДАБ-21 как дневной транквилизатор с дополнительным антидепрессивным эффектом. Активность ДАБ-21, включая анксиолитическую и антифобическую, автор связывает с наличием в 11-ом положении его молекулы 2-пирролидиноэтильного радикала. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии и медико-биологической науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение диссертационной работы М.В. МИРОШНИКОВА следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундамен-

тальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. Прежде всего, полученные результаты исследования производных 11-замещенных-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино-[1,2- α]-бензимидазола расширяют представление о фармакотерапевтическом спектре действия данного класса соединений и могут служить основой для направленного поиска новых соединений с нейропсихотропными свойствами. Автором получены данные о наличии ряда нейропсихотропных свойств у соединения ДАБ-21, а именно эффекты, связанные с подавлением тревоги, депрессивного и обсессивно-компульсивного состояния, снижать болевые ощущения, изучена острая токсичность, а также получены данные об отсутствии нежелательных реакций, присущих производным diaзепина. Автор считает, что изучаемое вещество обладает политаргетным механизмом действия, одним из механизмов которого является блокада бензодиазепинового сайта фармакофора ГАМК_A рецептор/Cl⁻-канал.

Эксперименты, статистическая обработка и анализ результатов исследования выполнены в полном соответствии с дизайном, использованы разнообразные методы исследования: фармакологические, патофизиологические, токсикологические. Результаты исследования следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии, неврологии, психиатрии и общей медицинской практики.

Результаты исследований М.В. МИРОШНИКОВА могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства науки и высшего образования РФ, Министерства здравоохранения РФ, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 177 страницах машинописи, иллюстрирована 28 рисунками и 46 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (стр. 6-11), обзор литературы (глава 1, стр.12-34), материалы и методы исследования (глава 2, стр.35-56), 5 глав собственных исследований (главы 3-7, стр.57-132), обсуждение полученных результатов (стр.133-150), заключение (стр. 151-152), выводы (стр.153-154), практические рекомендации (стр. 155), список использованной литературы (стр. 157-177). Литературный указатель содержит 237 ссылок (85 отечественных и 152 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 работы, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 19 работ в научно-практических журналах, сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы

Диссертация содержит 6 выводов. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и

достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В выводе №9 автор подтверждает, что анксиолитическая активность соединения ДАБ-21, по-видимому, обусловлена блокадой бензодиазепинового сайта фармакофора ГАМК_A рецептор/Cl⁻-канал, поскольку флумазенил, специфический антагонист бензодиазепинов, на 88% блокирует эту активность. Но в выводе №10 диссертант указывает на усиление ДАБ-21 эффектов 5-гидрокситриптофана, L-ДОФА, фенаминовой стереотипии и даже антагонизме с галоперидолом на 55%, подразумевая значимый активирующий моноаминергический компонент в действии ДАБ-21 по типу либератора дофамина и серотонина. Вопрос: как это объяснить – либо тормозный ГАМК/бензодиазепиновый компонент ДАБ-21 доминирует, либо моноаминергический компонент (более значимый с точки зрения функциональной) на этом фоне не проявляется? Будет ли проявляться психоактивирующий эффект ДАБ-21 на фоне флумазенила? Это, по-видимому, будет объяснением данных феноменов. Просьба пояснить более детально.

2. Без решения первого вопроса трудно позиционировать соединение ДАБ-21 как атипичный анксиолитик и антидепрессантное (антифобическое) средство (без седации и миорелаксации, но подавляющее обсессии). Вопрос: как автор будет квалифицировать ДАБ-21, если его доведут до внедрения? В разделе «научная новизна» написано – «как дневной транквилизатор с дополнительным антидепрессивным эффектом». Но таких соединений довольно много, даже из числа ноотропоподобных (фенибут) и ноотропных (пирацетам, кортексин в малых и средних дозах) препаратов. Может быть, доисследовать

соединение ДАБ-21 в плане влияния на высшие функции мозга и продвигать как нейропротектор с ноотропным (ноотропоподобным) спектром? Тогда психоактивирующий компонент действия соединения ДАБ-21 вполне объясним (все ноотропы обладают психоактивирующим действием), объяснимы защитные свойства против вредоносного действия факторов внешней среды, объяснима анксиолитическая активность (малые дозы препарата), наконец, объяснимы умеренные анальгетические свойства соединения. Да и терапевтическая широта больше характерна для ноотропов (1-2 мг/кг / 826 мг/кг, то есть, почти 3 порядка). Хотелось бы услышать мнение автора по этому поводу.

3. В качестве замечания можно упомянуть большое число сокращений, затрудняющих восприятие материала. Безусловно, имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, некоторая избыточность представления материала, отдельное дублирование фактологического материала в таблицах и рисунках, громоздкость выводов.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация МИРОШНИКОВА Михаила Владимировича на тему «Анксиолитическая активность новых производных diazepino-[1,2- α]-бензимидазола», выполненная под руководством академика РАН профессора А.А. Спасова и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в изучении нового ряда анксиолитических средств оригинальной структуры, что имеет большое значение для экспериментальной и клинической фармакологии, а также медицины в целом. Работа полностью соответствует паспорту

специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, МИРОШНИКОВ Михаил Владимирович, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

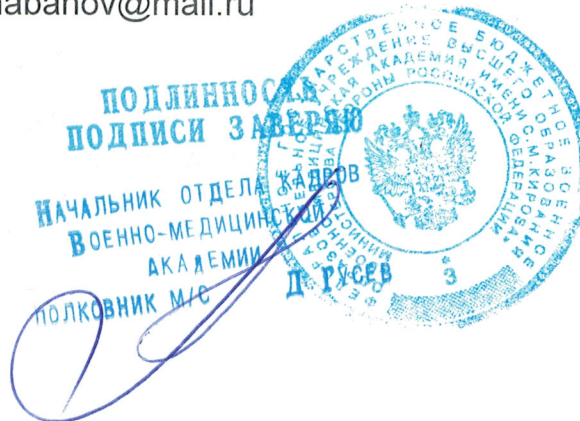
Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова,
Главный фармаколог Минобороны РФ,
доктор медицинских наук профессор

П.Д.Шабанов

«25» ноября 2020 года

Шабанов Петр Дмитриевич
Специальность: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru



В диссертационный совет Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Мирошникова Михаила Владимировича на тему: «Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2- α]-бензимидазола» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"10" сентября 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Шабанова Петра Дмитриевича «удостоверяю»

Заместитель начальника отдела кадров
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Полковник м/с



А.В. Цымбаленко

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,
улица Академика Лебедева, 6
Телефон 8 (812) 292-32-01

В диссертационный совет Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе Мирошников Михаил Владимирович
«Анксиолитическая активность новых производных диазепино-[1,2- α]-
бензимидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество	Шабанов Петр Дмитриевич
Ученая степень, ученое звание	Доктор медицинских наук, профессор, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Занимаемая должность	Заведующий кафедрой фармакологии, pdshabanov@mail.ru, +7-921-900-1951
Основные работы по теме диссертации	<ol style="list-style-type: none">1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Азаренко С.В. Взаимодействие дофаминергических и орексиновых механизмов безусловного и условного подкрепления // Вопр. наркологии. 2020. № 3 (186). С. 53-66.2. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Уровень экспрессии toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Мед. иммунология. 2020. Т. 22. № 1. С. 77-86.3. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S., Bychkov E.R., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats // Res. Results Pharmacol. 2020. V.6, N2. P.81-91.4. Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Каталитическая субъединица РКА как прототип семейства эукариотических протеинкиназ // Биохимия. 2020. Т.85, №4. С.476-493.5. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // Вопр. наркологии. 2020. № 4 (187). С. 22-44.6. Каширин А.О., Полукеев В.А., Пшеничная А.Г., Родионова О.М., Сафонова А.Ф., Лебедев В.А., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Поведенческие эффекты новых соединений на основе кумарина // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2020. Т. 18. № 1. С. 37-42.7. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С., Крюков А.С., Карпова И.В., Пюрвеев С.С., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в

	<p>положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2020. Т. 18. № 2. С. 123-130.</p> <p>8. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Алкоголизация и отмена этанола приводят к активации нейроиммунного ответа в префронтальной коре мозга крыс // Биомед. химия. 2019. Т. 65. № 5. С. 380-384.</p> <p>9. Яковлева Е.Е., Хныченко Л.К., Лосев Н.А., Шабанов П.Д. Сравнительная антидепрессивная и анксиолитическая активность нового производного флуоренкарбоновой кислоты // Эксперим. и клин. фармакология. 2019. Т.82, №11. С.32-35.</p> <p>10. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Курицына Н.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Динамика изменений состояния моноаминергических систем головного мозга мышей под влиянием острой гипоксии с гиперкапнией // Биомед. химия. 2019. Т.65, №6. С.485-497.</p> <p>11. Vorobieva V.V., Shabanov P.D. Tissue-specific peculiarities of vibration-induced hypoxia in rabbit liver and kidney // Bull. Exp. Biol. Med. 2019. V.167, N5. P.621-623.</p>
--	---

Адрес организации по месту работы оппонента

Индекс	194044
Объект	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО ВМедА)
Город	Санкт-Петербург
Улица	Ул. Акад. Лебедева
Дом	дом 6
Телефон	+7 (812) 292-32-06
e-mail	vmeda-nio@mil.ru
Web-сайт	https://www.vmeda.org

Заместитель начальника по учебной и научной работе
 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
 доктор медицинских наук профессор



Б.Н. Котив

« 10 » сентября 2020 г.