

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по науке и инновациям ФГАОУ
ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет»

Репников Н.И.

30 апреля 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» о научно-практической значимости на диссертационную работу Султановой Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени», представленную к защите в Диссертационный Совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Диссертационная работа Султановой Киры Тимуровны посвящена наиболее важной и актуальной задаче создания нового противомигренозного средства, обладающего 5-НТ2А-антагонистическим механизмом действия. Мигрень является сложным и распространенным заболеванием, в патогенез которого вовлечены серотониновые рецепторы 2А типа при этом многие известные антагонисты 5-НТ2-рецепторов имеют множество нежелательных побочных реакций, что существенно ограничивает, а в некоторых случаях и исключает их использование. Кроме того, одной из главных проблем превентивной фармакотерапии является тот факт, что большинство из применяемых в настоящее время препаратов не создавалось специально для терапии данной патологии и существующие средства превентивной терапии обладают недостаточной эффективностью и не всегда удовлетворительной переносимостью. В связи с этим одним из актуальных направлений современной фармакологии является разработка новых высокоэффективных антимигренозных лекарственных препаратов, а 5-НТ2А-блокаторы, обладающие значительным противомигренозным потенциалом, перспективны в качестве новых селективных препаратов для лечения и профилактики мигрени.

Автором проведен поиск актуальных источников литературы для исследования данной проблемы, а также показана необходимость углубленного поиска антимигренозных средств, обладающих меньшими побочными эффектами с целью лечения и профилактики мигрени. В связи с чем диссертационная работа Султановой К.Т. является весьма актуальной. В ходе работы диссертантом были использованы современные методики для решения поставленных задач, получены логичные результаты исследований.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном медицинском университете, где активно изучаются актуальные фундаментальные и прикладные проблемы биологии и медицины.

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

Диссертационная работа Султановой Киры Тимуровны выполнена с применением современных методик, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Целью данной работы являлось изучение противомигренозных свойств, углубленное изучение фармакологических механизмов действия, а также токсичности соединения РУ-31. На основании цели, сформулированы следующие задачи: исследовать противомигренозные и анальгетические свойства соединения РУ-31 на экспериментальных моделях, отражающих мигренозную патологию; провести изучение противовоспалительной активности соединения РУ-31; определить психотропный потенциал вещества РУ-31; исследовать влияние соединения РУ-31 на реологические и коагуляционные свойства крови; провести детализацию аспектов механизма действия изучаемого вещества в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*; определить цитотоксичность, нейротоксичность и острую токсичность соединения РУ-31

Выбранный дизайн исследования обеспечивает комплексный подход и объективность полученных результатов. Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, основываются на достоверных данных.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

В своей работе Султанова Кира Тимуровна провела расширенное изучение фармакологического потенциала соединения РУ-31.

Выявлена способность соединения РУ-31 устранять серотонинопосредованные сосудистые спазмы в условиях преходящей ишемии, что свидетельствует об эффективности данного соединения в состоянии острого и длительного нарушения мозгового кровотока.

В исследовании анальгетической активности соединения РУ-31 в условиях, отражающих этиопатогенетическую вовлеченность тригемино-васкулярной системы, а также дополнительную индукцию возбудимости периферических и центральных звеньев тригемино-васкулярной системы, специфичной для приступов мигренозной атаки выявлено, что соединения РУ-31 оказывает выраженное антиноцицептивное действие. Для соединения РУ-31 характерно наличие выраженной анксиолитической активности. Соединение РУ-31 оказывает влияние на реологические свойства крови, снижая её вязкость и агрегацию эритроцитов, но, не изменяя их деформируемость. В ходе исследования, с использованием технологии трансфицированных клеток, было показано наличие для соединения РУ-31 дозозависимого 5-НТ_{2А}-антагонистического действия, опосредующего запуск внутриклеточного пострецепторного β-аррестинного каскада. Соединение РУ-31 способно проявлять 5-НТ_{2А}-антагонистическое, ГАМК-миметическое, М-холиноблокирующее действие *in vivo*. Соединение РУ-31 по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В ходе проведенного исследования были получены новые данные о специфическом фармакологическом действии, механизме его возникновения, а также токсикологических характеристиках нового лекарственного вещества 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола – соединения РУ-31. Полученные результаты включены в проект отчета о доклиническом исследовании противомигренозного средства, а также проекты нормативных документов по его разработке в рамках реализации государственного контракта № 14.N08.11.0159 от «02» июня 2017 года по теме «Доклинические исследования противомигренозного лекарственного средства, улучшающего мозговой кровоток с 5-НТ₂-антагонистическим действием, производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола».

Разработанная методология углублённого изучения потенциальных противомигренозных препаратов включены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ; фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ; фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ; кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ ВолгГМУ; использованы в научно-практической деятельности лаборатории органического синтеза НИИ ФОХ ЮФУ; лаборатории медицинской химии ГБУ ВМНЦ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, восьми глав, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 36 таблицами. Библиографический указатель включает 235 источника, из них 51 отечественных, 184 иностранных.

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 представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвящённых мигрени, вовлечённости в её патогенез 5-НТ_{2А}-рецепторов, а также её коморбидные состояния. Представлены данные, обосновывающие целесообразность разработки лекарственных средств для лечения мигрени с 5-НТ₂-антагонистическим механизмом действия. Показан современный взгляд на проблему мигренозной патологии.

Во второй главе представлено описание материалов и методов исследования, которые были использованы при выполнении поставленных в диссертации задач. Адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

Далее следуют главы, включающие материалы собственных исследований.

В третьей главе приведены данные о способности соединения РУ-31 эффективно снижать выраженность серотонин-индуцированного спазма сосудов в условиях ишемии на модели мигренозоподобного нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии, выявлено выраженное анальгетическое действие и противовоспалительная активность.

В четвертой главе описаны результаты изучения психотропного потенциала соединения РУ-31, показано наличие анксиолитического и антидепрессивного эффектов.

В пятой главе представлены данные о влиянии соединения РУ-31 на реологические свойства крови. Соединение РУ-31 оказывает влияние на реологические свойства крови, снижая её вязкость и агрегацию эритроцитов, но, не изменяя их деформируемость.

В шестой главе описаны результаты по изучению влияния соединения РУ-31 на передачу внутриклеточных и внеклеточных сигналов. В ходе исследования, с использованием технологии трансфицированных клеток, было показано наличие для соединения РУ-31 дозозависимого 5-НТ_{2А}-антагонистического действия, опосредующего

запуск внутриклеточного пострецепторного β -аррестинного каскада. Соединение РУ-31 способно проявлять 5-HT_{2A}-антагонистическое, ГАМК-миметическое, М-холиноблокирующее действие *in vivo*.

Седьмая глава представляет результаты заключительного этапа исследования, в котором проводилось изучение токсикологических свойств РУ-31, которое по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

В восьмой главе был осуществлен анализ и обсуждение полученной ранее информации о проведенном исследовании.

Диссертация завершается 10 выводами, основанными на полученных результатах, и практическими рекомендациями.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 20 печатных работах, из них 4 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 патент на изобретение.

При прочтении работы возникли следующие непринципиальные замечания и вопросы:

1. Есть ли информация о биодоступности и фармакокинетике соединения РУ-31?
2. Какую лекарственную форму вы предполагаете использовать для Вашего соединения?
3. С каким из известных групп анальгетических препаратов возможно комбинированное применение соединения РУ-31 при мигрени?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Султановой Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени», 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 учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – разработки 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 кафедры фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 7 от 30 апреля 2021 года.

Заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии
Медицинского института НИУ «БелГУ»,
доктор медицинских
наук, профессор
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Тел.: +7 (4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru
<http://www.bsu.edu.ru>

Покровский Михаил Владимирович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Покровского Михаила Владимировича
заверяю.



**Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»**

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: news@bsu.edu.ru

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

25.02.2021 № 0810049-294

На № _____ от _____


Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Султановой Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени» 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.

**Проректор по науке и инновациям
НИУ «БелГУ», к.ф.-м.н.**




Репников Н.И.
Печать

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Султановой Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Адрес организации	Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Контактный телефон (с кодом города)	(4722) 30-12-11
Адрес электронной почты	news@bsu.edu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство образования и науки Российской Федерации (Минобрнауки России)
Сведения о руководителе ведущей организации	Полухин Олег Николаевич – ректор университета, доктор политических наук, профессор Контактная информация: E-mail: Rector@bsu.edu.ru Тел.: (4722) 30-12-11
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации	Маматов Александр Васильевич – проректор по образовательной деятельности, кандидат технических наук, E-mail: ViceRectorStudy@bsu.edu.ru Тел.: (4722) 30-10-21
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Покровский Михаил Владимирович – заведующий кафедрой фармакологии Медицинского института НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор E-mail: Pokrovskii@bsu.edu.ru Тел.: (4722) 30-18-59

Основные работы
(за последние 5 лет)

1. Церебропротекторные эффекты карбамиллированного дарбэлозтина на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс
Тверской А.В., Щерблыкина О.В., Колесниченко П.Д., Щельбыкин Д.В., Нестеров А.В., Нестерова Н.И., Резников К.М., Покровский М.В.
Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82. № 5. С. 10-13.
2. Исследование анальгетической и противовоспалительной активности нового неопиоидного анальгетика на основе селективного ингибитора ионных каналов TRPA1
Бесхмельницына Е.А., Покровский М.В., Должиков А.А., Автина Т.В., Жернакова Н.И., Пересыпкина А.А.
Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26. № 1. С. 77-87.
3. Исследование поведенческой активности и когнитивных нарушений у крыс при моделировании пневмококкового менингита
Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д.
Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26. № 6. С. 80-92.
4. Study of the selective phenolic inhibitors of arginase 2 acute toxicity
Korokina L. V., Pokrovskii M. V., Korokin M. V., Pokopejko O. N., Pokrovskaia T. G., Galenko-
Yaroshesky P. G., Dolzhikov A. A., Reznichenko L. V., Yakovleva E. G.
Journal of International Pharmaceutical Research. 2019. Т. 46. № 4. С. 258-261.
5. ГАМК_A-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта s-амлодипина никотината
Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И., Курза Е.В., Масленников Д.В., Покровский М.В., Мирзоян Р.С.
Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 5. С. 7-10.

Проректор по науке и инновациям НИУ «БелГУ»



Репников Н.И.