



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
ШАБАНОВА Петра Дмитриевича
на диссертацию СУЛТАНОВОЙ Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени», представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Рецензируемая работа посвящена изучению новых противомигренозных средств. Мигрень представляет собой патогенетически сложное заболевание, из-за этого, как правило, плохо поддается лечению. В настоящее время в терапии мигрени преобладают антагонисты 5-НТ₂-подтипа рецепторов серотонина (прежде всего триптаны), хотя остаются востребованными другие фармакологические средства типа β-адреноблокаторов, отдельных антидепрессантов (в основном с серотониновым механизмом действия), миотропных спазмолитиков. Возникает вопрос: почему именно антагонисты серотонина? Оказалось, что они в наибольшей степени оказывают комплексный эффект, включающий сосудорасширяющий, антиагрегантный компоненты, способны уменьшать чувствительность нейронов тройничного нерва, проницаемость сосудов твердой мозговой оболочки и, наконец, предупреждать нейрогенное воспаление, характерное для этой формы патологии. В Волгоградском государственном медицинском университете выделен отдельный класс производных бензимидазола, представители которого продемонстрировали высокую аффинность к 5-НТ_{2A}-подтипу серотониновых рецепторов, значимых для антимигренозного действия. Одно из этих соединений – дигидрохлорид 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-α]бензимидазола с лабораторным шифром РУ-31 и стало

предметом исследований диссертанта. Выбранное направление исследований следует считать актуальным и своевременным, поскольку проблема антимигренозных средств не решена, а в плане импортозамещения производные бензимидазола более привлекательны в сравнении с триптанами. По своей сути работа представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших практических медицинских задач. Она формулирует новый оригинальный подход к лечению мигрени, фактически обосновывает новую технологию лечения, разработанную и продуктивно примененную автором на практике.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, что лишним раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было изучение противомигренозных свойств, углубленное изучение фармакологических механизмов действия, а также токсичности соединения РУ-31. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 6), касающиеся главным образом исследования противомигренозных, анальгетических, противовоспалительных, психотропных, реологических и коагуляционных свойств соединения РУ-31 в экспериментальных моделях, отражающих мигренозную патологию, уточнение механизма действия изучаемого вещества в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*, а также определение цитотоксичности, нейротоксичности и острой токсичности соединения РУ-31. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, физиологических, биохимических и токсикологических методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертанта.

ции. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе продемонстрированы характерные для РУ-31 фармакологические эффекты: способность устранять опосредованные серотонином спазмы сосудов в условиях длительного нарушения мозгового кровотока; анальгетическое действие в условиях орофациальной формалиновой гипералгезии; способность подавлять индуцированный серотонином отёк; анксиолитическую активность в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» и «наказуемое взятие воды по Vogel»; антидепрессантные свойства в тесте «принудительное плавание по Porsolt»; способность снижать вязкость крови и агрегацию эритроцитов. В качестве молекулярного механизма соединения РУ-31 доказан антагонизм в отношении 5-HT_{2A}-подтипа рецепторов серотонина в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*, наличие ГАМК-миметического, М-холиноблокирующего эффектов в широком диапазоне доз, а также способность ингибировать активность ЦОГ-1. Важной особенностью действия соединения РУ-31 является умеренный цитотоксический эффект, по уровню сопоставимый с препаратом сравнения ципрогептадином. Кроме того, для соединения РУ-31 характерно отсутствие влияния на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных в средней эффективной дозе 10 мг/кг. Токсикологические исследования показали, что соединение РУ-31 по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены с использованием 696 нелинейных крыс массой 250-320 г, 204 нелинейных мышах массой 20-30 г, 9 кроликов породы Шиншилла массой 3-3,5 кг; фармакологический анализ предусматривал использование более 20 фармакологических веществ-анализаторов), 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 о противомигренозной активности дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола (соединения РУ-31) при моделировании мигренозной патологии, включая длительное нарушение мозгового кровотока. Получены данные об анальгетическом потенциале изучаемого агента в тесте орофациальной формалиновой гипералгезии и противовоспалительной активности соединения РУ-31, сопоставимой с действием препаратов сравнения ципрогептадином и диклофенаком. Интересен спектр психотропной активности соединения РУ-31. У соединения РУ-31 в диапазоне доз 2–50 мг/кг выявлены анксиолитические и антидепрессантные свойства, превосходящие действие ципрогептадина и не уступающие диазепаму и имипрамину. Получены результаты по разжижающему влиянию РУ-31 на вязкость крови и снижающему действию на агрегацию эритроцитов, а также оптимизирующие основные параметры коагуляционного звена гемостаза. Молекулярным механизмом антимигренозного действия РУ-31 автор считает антагонизм в отношении 5-HT_{2A}-подтипа рецепторов серотонина, что, по мнению автора, опосредует блокаду внутриклеточного пострецепторного β-аррестиннового каскада. Подобный механизм описан и у препарата сравнения ципрогептадина. Вторым по важности механизмом дей-

ствия соединения РУ-31 автор называет блокаду активности ЦОГ-1, что обуславливает анальгетический и противовоспалительный эффекты соединения. Наконец, оригинальность механизма действия РУ-31 придает наличие ГАМК-миметической и М-холинолитической активности. Также подчеркивается относительно невысокая токсичность соединения РУ-31 в широком диапазоне доз.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области базисной и клинической фармакологии, неврологии, психосоматической медицины и медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании использования 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола (соединения РУ-31) в качестве антимигренозного средства. Практическим аспектом работы является завершённый цикл доклинических исследований в отношении соединения РУ-31 с представлением досье на препарат в регулирующие органы Минздрава РФ. Важность проекта подчеркивается выделением государственного финансирования на его осуществление 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».

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, неврологии, психиатрии и общемедицинской практики.

Результаты исследований К.Т. СУЛТАНОВОЙ могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете, НИИ фармакологии им.

В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 150 страницах машинописи, иллюстрирована 7 рисунками и 36 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.6-13), обзор литературы (С.14-31), главу материалов и методов исследования (С.32-45), 5 глав результатов исследований (С.46-110), главу обсуждения полученных результатов (С.111-122), выводы (С.123-124), научно-практические рекомендации (С.125), список сокращений (С.126-127), список использованной литературы (С.128-150). Литературный указатель содержит 235 ссылок (51 отечественных и 184 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 опубликована 20 работ, включая 4 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 15 работ в сборниках научных публикаций и тезисов, 1 патент РФ на изобретение. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

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

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 10 выводов и 2 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации 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 некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Хотелось бы уточнить роль ГАМК-миметического компонента в развитие антимигренозного эффекта РУ-31: каков его (компонента) вклад в условных единицах (%), насколько он значим? Не препятствует ли он основному действию соединения РУ-31 или, наоборот, его усиливает? Применяются ли ГАМК-миметические средства с антимигренозной целью, какие конкретно, с какой эффективностью?

2. В работе отмечается, что средняя терапевтическая доза РУ-31 в качестве антимигренозного средства соответствует 10 мг/кг, а М-холиноблокирующий эффект – начиная с 2 мг/кг. Автор рассматривает М-холиноблокирующее действие РУ-31 как положительное в контексте вклада в антимигренозный эффект соединения РУ-31. Но, известно, что М-холинолитики вызывают массу нежелательных явлений, таких как сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания и т.д. Не будут ли данные побочные действия препятствием основному эффекту РУ-31?

3. Автор рассматривает психотропные эффекты РУ-31, специально выделяя анксиолитический и антидепрессантный. Оба они важны для антимигренозного действия РУ-31. Просьба уточнить механизм анксиолитического действия РУ-31 – это только ГАМК-миметический или бензодиазепиноподобный, как было ранее показано в вашей лаборатории для данной группы со-

единений? То же самое касается механизма антидепрессантного действия: это исключительно серотонинергический или в него включены иные нейрохимические компоненты, например, М-холинолитический?

4. Замечания касаются: 1) отсутствия данных о количестве животных в целом и в отдельных группах в разделе «методы исследования» автореферата и по главам исследования, хотя они приведены в диссертации (стр.34 и далее); 2) вывод №3 о противовоспалительном действии РУ-31 раскрывается только в выводе №9, где описан механизм противовоспалительного действия РУ-31, можно было бы их объединить без ущерба для содержания; 3) целесообразно при представлении работы заменять лабораторные шифры соединений (в данном случае РУ-31) на рабочие названия, например, «мигрорпарон» или «мигрелис» или аналогичное тому; это существенно влияет на восприятие материала; 4) встречаются отдельные опечатки. Но это мы констатируем у многих диссертантов и во все времена. 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 СУЛТАНОВОЙ Киры Тимуровны на тему: «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени», выполненная под научным руководством академика РАН А.А. Спасова и доктора медицинских наук Д.С. Яковлева и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в выявлении и изучении нового антимигренозного средства с оригинальным механизмом, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, неврологии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармаколо-

гия, клиническая фармакология (п.4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»). 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, СУЛТАНОВА Кира Тимуровна, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
Главный фармаколог Минобороны России
доктор медицинских наук профессор


Петр Дмитриевич ШАБАНОВ

тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6

«24» мая 2021 года

Подлинность подписи профессора П.Д. Шабанова удостоверяю
Начальник отдела кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
Полковник м/с



Д.Е. Гусев

Председателю диссертационного совета Д 208.008.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный университет» МЗ РФ
академику РАН, д.м.н., профессору
В.И. Петрову

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 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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"22" марта 2021 г.



подпись

Подлинность подписи профессора П.Д. Шабанова удостоверяю.

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Полковник медицинской службы

Д.Е. Гусев

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



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе 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 (медицинские науки)

Ф.И.О.	Шабанов Петр Дмитриевич
Год рождения, гражданство	1955, РФ
Место основной работы, должность	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, заведующий кафедрой фармакологии
Ученая степень	Доктор медицинских наук, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	Профессор, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
Шифр специальности и отрасль науки	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Прошин С.Н., Карпова И.В., Глушаков Р.И., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Содержание моноаминов в симметричных зонах переднего мозга при длительном изменении тиреоидного статуса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2021. Т.107, №1. С.98-118. 2. Масалова О.О., Казакова С.Б., Шабанов П.Д. Анксиогенный эффект сурфагона при однократном введении интактным и овариоктомированным самкам крыс // Эксперим. и клин. фармакол. 2020. Т.83, №12. С.13-16. 3. 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 положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2020. Т. 18, № 2. С. 123-130. 4. 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. 5. 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.

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

Б.Н. Котив

«В» марта 2021 г.

