

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Султановой Киры Тимуровны «Доклиническое исследование специфических фармакологических и токсикологических свойств нового средства для лечения мигрени», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет Д 208.008.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Мигрень является сложным и распространенным заболеванием, в патогенез которого вовлечены сосудистые, тригеминальные и нейротропные механизмы. На сегодняшний день доказано вовлечение 5-НТ_{2А}-рецепторов в патогенез приступа мигрени и подтверждена эффективность использования антисеротониновых препаратов для лечения и профилактики данной патологии. При этом существующие препараты лечения мигрени имеют множество побочных реакций, что существенно ограничивает их использование. В связи с этим одним из актуальных направлений современной фармакологии является разработка новых высокоэффективных противомигреновых лекарственных препаратов среди 5-НТ_{2А}-антагонистов, обладающих значительным терапевтическим потенциалом.

Научная новизна полученных результатов

В работе представлены новые данные о противомигреновой активности дигидрохлорида 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола – соединения РУ-31 – в условиях длительного нарушения мозгового кровотока. Выявлены следующие эффекты: анальгетический в условиях орочауальной формалиновой гипералгезии; способность подавлять серотонининдуцированный отёк; анксиолитический в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Наказуемое взятие воды по Vogel»; антидепрессивный в тесте «Принудительное плавание по Porsolt»; способность снижать вязкость крови и агрегацию эритроцитов. Для соединения РУ-31 показано наличие 5-НТ_{2А}-антагонистического действия в широком диапазоне концентраций и доз *in vitro* и *in vivo*, ГАМК-миметического, М-холиноблокирующего эффектов в широком диапазоне доз.

Соединения РУ-31 не влияет на функциональное состояние вегетативной нервной системы, нервно-мышечное возбуждение и поведение животных в средней эффективной дозе 10 мг/кг. РУ-31 по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

Практическая значимость работы

Выявленные автором данные о специфическом фармакологическом действии, механизме его возникновения, а также токсикологических характеристиках нового вещества 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола – соединения РУ-31 могут служить основой для направленного синтеза с целью поиска и разработки новых противомигренозных препаратов.

Разработанная методология поиска потенциальных противомигренозных препаратов включена 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.

Структура и оформление диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы, содержащий 235 источника, из них 51 отечественных, 184 иностранных. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 36 таблицами.

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 изложен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации, а также проанализированы данные литературы о патогенезе мигрени и вовлечении в него серотонинового компонента.

Во второй главе изложены материалы и методы детализированного изучения нового производного 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола – соединения РУ-31. Адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

В третьей главе приведены данные о способности соединения РУ-31 эффективно снижать выраженность серотонинового спазма сосудов в условиях ишемии на модели нарушений мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии. Показано

наличие у изучаемого соединения выраженного анальгетического действия и противовоспалительной активности.

В четвертой главе приведены данные о наличии анксиолитического и антидепрессивного эффектов производного 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2- α]бензимидазола.

В пятой главе представлены данные о влиянии соединения РУ-31 на реологические свойства крови – снижение её вязкости и агрегации эритроцитов.

В шестой главе описаны результаты исследования, с использованием технологии трансфецированных клеток и показано наличие для соединения РУ-31 дозозависимого 5-НТ_{2А}-антагонистического действия, опосредующего запуск внутриклеточного пострецепторного β -аррестинного каскада. Показано наличие у изучаемого соединения 5-НТ_{2А}-антагонистического, ГАМК-миметического, М-холиноблокирующего эффектов *in vivo*.

Седьмая глава представляет результаты изучения токсикологических свойств РУ-31, которое по величине LD₅₀ относится к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

В восьмой главе автором проведен анализ полученных результатов в сравнении с отечественными и зарубежными литературными данными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов

Представлен большой объем экспериментальных данных, таблицы, графики, рисунки, статистическая обработка – все это позволяет расценивать результаты исследования как достоверные. Диссертация заканчивается 10 выводами и практическими рекомендациями, которые обоснованы, логичны, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Все задачи решены диссертантом в ходе исследования. Научно-практические рекомендации сформулированы верно и отражают ценность полученных данных.

Основное содержание диссертационной работы представлено в 20 печатных работах, из них 4 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 патент на изобретение. Все опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают суть и основное содержание данного диссертационного исследования.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных возражений. Однако, у меня возникли два вопроса, на которые я хотел бы получить ответы. В результате

проведенного Вами исследования было обнаружено наличие у соединения РУ-31 и 5-НТ_{2А}-антагонистическое и ГАМК-миметическое действие.

Первый вопрос связан с серотонинергическим механизмом действия препарата. Согласно тригемино-васкулярной гипотезе приступ мигрени обусловлен расширением сосудов твердой мозговой оболочки с последующей активацией тригемино-васкулярной системы, а именно периферических и центральных образований тройничного нерва. Полагают, что мигрень вызывает асептическое нейрогенное воспаления этих сосудов в результате высвобождения из периферических окончаний тройничного нерва сосудорасширяющих веществ: оксида азота, субстанции Р и кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP). Эта реакция блокируется триптанами и антагонистами CGRP. Как Ваши данные согласуются с этой доминирующей в настоящее время гипотезой патогенеза мигрени?

Второй вопрос связан с другой нейромедиаторной системой, а именно ГАМК-ергической. В опытах с использованием судорожного теста на пикротоксин Вы выявили ГАМК-миметическое действие соединения РУ-31. Хорошо известно, что ГАМК является не только главным нейромедиатором тормозных процессов, но и играет важную роль в регуляции тонуса сосудов мозга. Полагаете ли Вы, что ГАМК-миметическое действие соединения РУ-3 может распространяться и на сосуды мозга?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общее положительное впечатление от представленного исследования.

Заключение

Диссертация 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, в которой содержится решение актуальной научной проблемы фармакологии – разработки новых лекарственных средств для терапии мигрени.

Диссертационное исследование Султановой Киры Тимуровны полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, методический комплекс, научная новизна и научно-практическая значимость работы полностью соответствуют всем требованиям п.9, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления

Правительства РФ №355 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБНУ
"НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"



Рубен Симонович Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

12.05.2021 г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. (495) 601-24-19, (499) 151-18-81

Адрес электронной почты:

zakusovpharm@mail.ru; cerebropharm@mail.ru



В.А. Крайнева

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Мирзоян Рубен Симонович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, заведующий лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, 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.

"25" марта 2021 г.



ПОДПИСЬ

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мирзояна Рубена Симоновича «удостоверяю».

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел. (495)601-21-57, (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
cerebropharm@mail.ru




В.А. Крайнева

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Султановой Клары 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

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Мирзоян Рубен Симонович	23 мая 1938, РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова"	Доктор медицинских наук, 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06- Фармакология, клиническая фармакология	<p>1. Цереброваскулярные эффекты пикамилона и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при геморагическом и ишемическом поражении мозга / Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдоница Н.И., Пятин Б.М., Масленников Д.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83. № 1. С. 3-6.</p> <p>2. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курдюмов И.Н., Масленников Д.В., Курза Е.В. / Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12. № 1. С. 31-37.</p> <p>3. Новое противомигренозное средство с антисеротониновой, цереброваскулярной и ангиолитической активностью / Мирзоян Р.С., Напёкова П.Л., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Горбунов А.А., Косточка Л.М., Турилова А.И., Курдюмов И.Н., Наркевич В.Б., Воронина Т.А. / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 4. С. 8-12.</p>

Ученый секретарь ФГБНУ

"НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", к.б.н.

В.А. Крайнева

