



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 КОВАЛЕВА Николая Сергеевича «Психотропная активность  
адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона»,  
представленную к публичной защите на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность проблемы

Рецензируемая работа посвящена изучению новых психотропных средств, обладающих главным образом антидепрессантной, анксиолитической и ноотропоподобной активностью. Посыл работы ясен – использовать известные базовые структуры ГАМК и а-пирролидона, проведя их структурную трансформацию присоединением адамантильного радикала с целью получения соединений, обладающих психотропными свойствами, похожими на прототип, но улучшенными. Адамантан сам по себе фармакологически активен, на его основе созданы психостимулирующие, противовирусные и другие препараты. Такой подход вполне обоснован с точки зрения экспериментальной и клинической фармакологии, направленной на создание новых фармакологически активных соединений, используя известные химические структуры. Выбранное направление исследований следует считать актуальным и своевременным, поскольку проблема эффективных психотропных средств из класса антидепрессантов, транквилизаторов и ноотропов не решена, а в плане импортозамещения производные ГАМК и а-пирролидона достаточно привлекательны, поскольку в СССР и РФ созданы оригинальные препараты на их основе, например, фенибут, пантогам, пикамилон, фенотропил и другие. По своей сути работа представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших практических медицинских задач. Она формули-

рует новый оригинальный подход к созданию новых высокоэффективных психотропных средств химическим комбинированием прототипов (ГАМК и а-пирролидона) с адамантаном, фактически обосновывает новую технологию дизайна лекарственных средств, 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 лишний раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

### **Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором**

Целью исследования докторанта было изучение психотропных свойств и возможного механизма действия адамантановых производных ГАМК и а-пирролидона. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5), касающиеся главным образом фармакологической оценки перспективных соединений, созданных на основе адамантильных производных ГАМК и а-пирролидона с акцентом на изучение антидепрессивных, анксиолитических, ноотропных и вазоактивных свойств соединений, а также выяснение их молекулярного механизма действия. 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 докторантуры. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты докторантурной 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 диссидентом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе среди адамантильных производных ГАМК и а-пирролидона выявлены соединения ВКМ-22 (4-(адамантан-1-ил)-4-аминобутановая кислота) и ТИМ-2 (1-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он), проявляющие выраженную сочетанную антидепрессантную, анксиолитическую и ноотропную активность у животных без патологии, а также в условиях экспериментальной депрессии и нарушения мозгового кровообращения, что указывает на несомненную перспективность поиска среди них новых эффективных психотропных средств. Так, соединение ВКМ-22 проявляет комбинированное психотропное действие, включающее выраженный антидепрессантный, анксиолитический и ноотропоподобный эффекты у экспериментальных животных в условиях депрессии и нарушения мозгового кровообращения, обладая при этом низкой токсичностью и потенциально высокой лекарственной безопасностью, что создает предпосылки для его внедрения в клиническую практику в качестве психотропного препарата. Автор доказывает, что предполагаемым молекулярным механизмом адамантильных производных ГАМК и а-пирролидона, в частности, соединения ВКМ-22 является активация сопряженных между собой дофаминергической и ГАМК-ергической систем.

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 380 крыс самцов Вистар массой 200–250 г, 330 самцах и 30 самках мышей массой 18-25 г; фармакологический анализ предусматривал использование 7 оригинальных соединений, адамантильных производных ГАМК и а-пирролидона и 8 фармакологических веществ-анализаторов в качестве препаратов сравнения), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельный 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 психотропных свойствах новых производных ГАМК и а-пирролидона с адамантильным заместителем. В экспериментальных исследованиях у 2 соединений (ВКМ-22 и ТИМ-2) выявлено наличие антидепрессантной, анксиолитической и ноотропоподобной активности у животных без патологии, а также в условиях экспериментальной депрессии и нарушения мозгового кровообращения. При этом соединение ВКМ-22 (4-(адамантан-1-ил)-4-аминобутановая кислота) демонстрировало выраженную антидепрессантную, ноотропную и умеренную анксиолитическую активность. По антидепрессантной активности соединение ВКМ-22 превосходит препарат сравнения имипрамин. Данное вещество малотоксично ( $LD_{50}$  составляет  $2860\pm128$  мг/кг), а его терапевтический индекс выше, чем у препаратов сравнения имипрамина и флуоксетина. Автор позиционирует ВКМ-22 как антидепрессант, который в отличие от референтных препаратов отличается наличием дополнительного анксиолитического и ноотропного эффекта. При изучении механизма действия ВКМ-22 методом фармакологического анализа найдено, что антидепрессантный эффект ВКМ-22 реализуется посредством его стимулирующего влияния на дофаминергическую систему (усиление эффектов апоморфина и антагонизм с галоперидолом), а анксиолитический эффект – посредством позитивного влияния на ГАМК-ergicическую систему (антагонизм с судорожными агентами коразолом и пикротоксином). Докинг-анализ показал, что соединение ВКМ-22 имеет несколько мест связывания с ГАМК-А рецепторами, что указывает на его типичный ГАМК-ergicический механизм действия.

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

## **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании присоединения адамантильного радикала к молекулам ГАМК и апирролидона для создания новых перспективных кандидатных молекул, обладающих психотропными свойствами, в частности, антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активностью. Это расширяет возможности дизайна лекарственных средств с заданной активностью (избирательностью). Практическое значение работы состоит в выявлении по крайней мере двух активных соединений (ВКМ-22 и ТИМ-2) этого ряда, которым свойственный все три вида активности – анксиолитическая, антидепрессантная и ноотропоподобная. Выявлен и описан предполагаемый механизм действия данных соединений. Все это указывает на целесообразность дальнейшего углубленного изучения терапевтического потенциала соединений с целью разработки новых лекарственных средств для лечения тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств.

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

Результаты исследований Н.С. КОВАЛЕВА 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 170 страницах машинописи, иллюстрирована 14 рисунками и 20 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение

(С.7-15), обзор литературы (С.16-41), главу материалов и методов исследования (С.42-76), 4 главы результатов исследований (С.77-130), главу обсуждения полученных результатов (С.131-140), заключение (С.141-143), выводы (С.144), научно-практические рекомендации (С.145), список сокращений (С.146-147), список использованной литературы (С.148-170). Литературный указатель содержит 216 ссылок (26 отечественных и 190 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. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК (+1 статья, принятая к печати), 2 работы в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

### **Автореферат**

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

### **Выводы и практические рекомендации**

Диссертация содержит 5 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, но не затрагивающие существа работы и сформулированные в плане дискуссии:

1. В опытах по моделированию социальной депрессии у мышей использовали 3 препарата (ВКМ-22, ТИМ-2 и имипрамин). Результатом стали убедительные данные, что ВКМ-22 и ТИМ-2, особенно первый, проявляют выраженное антидепрессивное действие. Хотелось бы уточнить, исследовались ли другие препараты сравнения (флуоксетин, фенибут, адамантан) в этой модели? Это весьма важно, насколько валидна модель для подобного рода исследований. Например, в конфликтной ситуации по Фогелю активность проявляют фенибут и диазепам, а флуоксетин, фенибут и адамантин не эффективны (см. табл. 11, стр.96), в teste Порсолта автор исследовал только 7 своих новых соединений, но не исследовал препараты сравнения (см. табл. 10, стр.89-90). В то же время известно, что далеко не все антидепрессанты «работают» в данной модели. Просьба пояснить более подробно данный аспект исследования.

2. К какой подгруппе антидепрессантов автор может отнести соединение ВКМ-22 – тимолептикам, сбалансированного типа или тимэректикам, если у данного соединения автор специально выделяет ноотропоподобную активность, выявленную в опытах по изучению мnestических компонентов поведения и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга?

3. Какие нежелательные эффекты ВКМ-22 и ТИМ-2 автор может допустить на основании проведенных экспериментальных исследований, какова вероятность их возникновения? Почему?

4. Замечания минимальные, они касаются главным образом некоторых опечаток и неудачных фраз, что мы констатируем у многих диссертантов и во все времена. В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

## Заключение

Диссертация КОВАЛЕВА Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», выполненная под научным руководством члена-корреспондента РАН профессора И.Н. Тюренкова при научном консультировании кандидата медицинских наук Д.А. Бакулина и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. 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 новых психотропных соединений из числа производных ГАМК и а-пирролидона с оригинальным механизмом действия, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, психиатрии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, 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, КОВАЛЕВ Николай Сергеевич, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

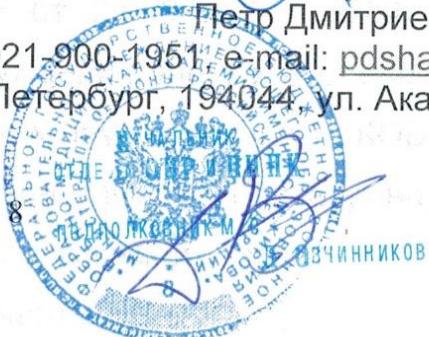
Официальный оппонент:

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](mailto:pdshabanov@mail.ru)  
Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6

«12» ноября 2021 года



**В диссертационный совет 21.2.005.02**

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 Ковалева Николая Сергеевича «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О. оппонента	Шабанов Петр Дмитриевич
Учёная степень	Доктор медицинских наук, профессор, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (14.03.06)
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
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Сташина Е.В., Полетаева А.О., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Отдаленные пренатальные эффекты центральных М- и Н- холиноблокаторов на мотивационный комплекс полового поведения у потомства крыс // Вестник новгородского государственного университета. – 2021. №. 1. С. 94–100.</li><li>2. Хныченко Л.К., Яковлева Е.Е., Гмиро В.Е., Шабанов П.Д. Синтез и анксиолитические свойства 9-окси-9-(4-этилпиперазинокарбонил)флуорена гидрохлорида, структурного аналога м-холиноблокатора амизила // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Том. 55. №. 4. С. 25–28</li><li>3. Лебедев А.А., Девяшин А.С., Блаженко А.А., Казаков С.В., Лебедев В.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Поведенческий анализ анксиолитического действия феназепама в условиях острого психогенного стресса (предъявления хищника) у Danio Rerio // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Том. 19. №. 1. С. 71–78</li><li>4. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., Khokhlov P.P., Lebedev A.A. In search of new brain biomarkers of stress // Research results in pharmacology. – 2021. – Vol. 7. N1. – P. 41–46.</li><li>5. 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</li><li>6. 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</li></ol>

- |  |   |
|--|---|
|  | <p>крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этианола // Мед. иммунология. 2020. Т. 22. №1. С. 77–86</p> <p>7. Рейхард Б.А., Шабанов П.Д. Каталитическая субъединица РКА как прототип семейства эукариотических протеинкиназ // Биохимия. 2020. Т.85. №4. С.476-493</p> <p>8. 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.</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 состоянияmonoаминергических систем головного мозга мышей под влиянием острой гипоксии с гиперкапнией // Биомед. Химия. 2019. Т.65. №6. С. 485-497</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@mail.ru
Web-сайт	<a href="https://www.vmeda.org">https://www.vmeda.org</a>

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

«21» сенябрь

2021 г.



Б.Н. Котив

**В диссертационный совет 21.2.005.02**  
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

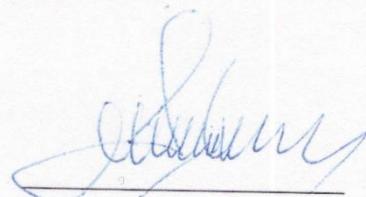
**СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА**

Я, Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (14.03.06), 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 Ковалева Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"21" сентября 2021 г.



подпись

Подпись доктора медицинских наук профессора  
Шабанова Петра Дмитриевича «удостоверяю»

Заместитель начальника отдела кадров  
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С. М. Кирова» МО РФ  
майор



П. Миличенко

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