

|   |  |
|---|--|
| <b>«УТВЕРЖДАЮ»</b>  |  |
| Временно исполняющий обязанности директора Томского НИМЦ, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор |  |
| Степанов Вадим Анатольевич<br>« * » 2019 г.   |  |

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Калитина Константина Юрьевича на тему: «Противосудорожные свойства новых парагалогенфенил производных бензимидазола», представленную к защите в Диссертационный Совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.**

#### **Актуальность**

Эпилепсия относится к тяжелым нервно-психическим заболеваниям и нередко приводит к инвалидизации больного. Полиэтиологичность и многообразие клинических форм эпилепсии диктует необходимость использования лекарственных препаратов различных фармакологических групп, среди которых противосудорожные препараты занимают важнейшее место. Применяемые в настоящее время антikonвульсанты при длительном применении вызывают ряд побочных эффектов. Зачастую к ним развивается привыкание. Важность исследования подчеркивается и медленным прогрессом в разработке противоэпилептических средств за последнее время.

Диссертационная работа Калитина Константина Юрьевича посвящена поиску соединений с высокой противосудорожной активностью среди новых конденсированных производных имидазобензимидазола. Несмотря на то, что именно скрининг доступных органических соединений позволяет выйти на новые биологические мишени, одними из более перспективных являются методы,

основанные на использовании привилегированных структур – фрагментов, имеющих молекулярный скваффолд потенциальных кандидатов на лекарственные средства и методы, связанные с фармакофорным анализом.

В связи с этим многие производные бензимидазола, как одного из представителей привилегированных структур, могут представлять интерес как важные синтетические объекты и потенциальные биологически активные вещества, для которых характерен широкий спектр различных фармакологических свойств. На сегодняшний день уже разработаны и успешно применяются соединения, содержащие указанную привилегированную подструктуру. При этом активно изучаются соединения с бензимидазольным кором, обладающие противосудорожной активностью. Так, в работе Гречко О.Ю. (2012) ранее была продемонстрирована антikonвульсивная активность соединения РУ-1203, которое относится к N9-замещенным 2-галогенофенилимидаzo[1,2- $\alpha$ ]бензимидазолам. Это послужило основанием для изучения других соединений ряда парагалогенфенил производных бензимидазола, результаты этих исследований и представлены в диссертационной работе Калитина К.Ю.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена с применением современных взаимодополняющих экспериментальных методов и инновационных технологий, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логично вытекают из материала соответствующих глав диссертационной работы. Основной материал диссертации отражен в публикациях и автореферате.

#### **Новизна исследования**

В своей работе Калитин Константин Юрьевич впервые провел оценку антиконвульсивной активности ряда N<sub>1</sub> и N<sub>9</sub> производных имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола. В ходе исследований были установлены взаимосвязи между противосудорожной активностью производных имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола и их структурой, выявлен ряд веществ с противосудорожным действием.

Доказано, что соединение лидер РУ-1205 оказывает выраженную антиконвульсивную активность на различных моделях хемо- и электроиндуцированных судорог у мышей. В ходе электрофизиологических тестов определено влияние соединения на эпилептиформную и фоновую активность соматосенсорных нейронов крыс. Показано, что соединение РУ-1205 по механизму действия является агонистом каппа-опиоидных рецепторов, оказывает влияние на кальциевые и натриевые ионные токи, модулирует ГАМК-ergicическую и глутаматергическую системы. Впервые изучен спектр нейротропной активности соединения РУ-1205 и его нейротоксикологические свойства. Установлено, что после хронического введения изучаемое соединение не вызывает признаков толерантности, феномена «крикошета» и синдрома отмены. У исследуемого вещества не выявлены аддиктивные (вторично-подкрепляющие) и аверсивные свойства.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Работа Калитина К.Ю. носит фундаментальный и прикладной характер. Результаты оценки значимых структурных признаков высокой противосудорожной активности конденсированных производных бензимидазола явились основой для разработки рекомендаций по направленному синтезу новых субстанций с заданными свойствами.

Практическая ценность работы заключается в том, что обнаружены активные соединения среди новых производных имидазобензимидазола, с учетом свойств которых, имеются предпосылки для расширенного доклинического исследования этих веществ, открывающих перспективу дальнейшей разработки и клинической реализации.

Автору удалось убедительно доказать присутствие выраженной противосудорожной активности у нового каппа-опиоидного агониста РУ-1205.

Полученные в работе данные внедрены в деятельность ряда учебных и научно-исследовательских заведений.

#### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 194 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 36 таблицами в основных главах. Работа

состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), направленного поиска (глава 3), экспериментальной части (главы 4-6), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 377 зарубежных и отечественных источников.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, методология, положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В 1 главе автором освещены современное стратегии поиска фармакологических мишеней и создания новых противоэпилептических препаратов, а также проанализированы данные литературы о причинах актуальности поиска и разработки новых молекул с высокой противосудорожной активностью среди производных бензимидазола. В заключительной части обзора высказано мнение о перспективности изучения фармакологических свойств соединений, содержащих в своей основе структуру бензимидазола. Анализ литературных данных послужил фундаментом для формирования цели и задач исследования по направленному поиску соединений с антikonвульсивной активностью.

Во 2 главе (Материалы и методы исследования)дается подробное описание использованных методик при проведении экспериментов: фармакологических, токсикологических, наркологических и иных. 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 3 главе сообщаются результаты направленного поиска соединений с антikonвульсивной активностью в ряду новых производных бензимидазола, с применением компьютерного прогноза биологической активности, экспериментального поиска соединений *in vivo*, а также оценивается зависимость противосудорожных свойств производных бензимидазола от химической структуры. По итогу проведенной работы выявлен ряд активных соединений, проявивших противосудорожное действие в тесте с коразолом.

Глава 4 посвящена изучению спектра антikonвульсивной активности соединения лидера на моделях острого и хронического эпилептогенеза, а также

приведены результаты электрофизиологических исследований биоэлектрической активности нейронных колонок соматосенсорной коры крыс под влиянием соединения РУ-1205. Изученное вещество проявило широкий спектр противосудорожного действия на различных моделях генерации и воспроизведения эпилептической активности.

В 5 главе диссертационной работы описывается механизм антиконвульсивного действия и спектр нейропсихотропной активности соединения РУ-1205 с помощью методик *in vitro* и *in vivo*, включая электрофизиологические исследования. Также изучена способность вещества РУ-1205 модулировать поведенческие эффекты некоторых фармакологических анализаторов. Исследован возможный вклад ряда неопиоидергических нейромедиаторных систем в реализацию фармакологической активности вещества РУ-1205.

В 6 главе представлены материалы исследования сопутствующих, нежелательных и общетоксикологических эффектов вещества РУ-1205, включая развитие толерантности к противосудорожному действию, синдрома отмены, аддиктивных и аверсивных свойств, а также феномена «рикошета». В заключительной части главы описаны неспецифические нейротоксикологические свойства соединения РУ-1205.

В 7 главе приводится обсуждение результатов исследования, с подробным обобщением и интерпретацией полученных результатов.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на полученных результатах и практическими рекомендациями.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. По результатам исследования опубликовано 16 статей, в том числе 8 статей, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат соответствует разделам и содержанию диссертационной работы, оформление отвечает требованиями ВАК. Материалы исследования докладывались на научных конференциях, в том числе, на конференциях с международным участием. По результатам работы получено 2 патента РФ на изобретения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Калитина Константина Юрьевича на тему: «Противосудорожные свойства новых парагалогенфенил производных бензимидазола», 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 учёной степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – поиск и разработка новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), протокол № 1 от 15.01. 2019 года.

Доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории фитофармакологии и специального питания НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ

  
Поветьева Татьяна Николаевна  
(шифр специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3  
приёмная тел./факс: (3822) 41-83-75 / факс: (3822) 41-83-79 (круглосуточно)  
e-mail: pharm@tnimc.ru

Подпись Т.Н. Поветьевой заверяю  
Ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н.



  
Хитринская Ирина Юрьевна

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

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Калитина Константина Юрьевича на тему: «Противосудорожные свойства новых парагенфенил производных бензимидазола»  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

|  |  |
|--|--|
| Полное наименование организации                      | Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»   |
| Сокращенное наименование организации                 | Томский НИМЦ   |
| Адрес организации                                    | 634009, Российская федерация, город Томск, пер. Кооперативный, 5   |
| Контактный телефон (с кодом города)                  | Тел: +7 (3822) 51-33-06  |
| Адрес электронной почты                              | center@tnimc.ru  |
| Ведомственная подчиненность                          | Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  |
| Сведения о руководителе ведущей организации          | Степанов Вадим Анатольевич – д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Временно исполняющий обязанности директора Томского НИМЦ<br>Тел: + 7 (3822) 51-22-28<br>e-mail: center@tnimc.ru  |
| Сведения о составителе отзыва из ведущей организации | Поветьева Татьяна Николаевна – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории фитофармакологии и специального питания Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ<br>Контактная информация:<br>Тел.: +7 (3822) 41-83-77<br>e-mail: ptn@bk.ru |
| Основные работы<br>(за последние 5 лет)              | 1) Зюзьков Г.Н. Псилофармакологические эффекты алкалоида z77 в условиях посттипоксической энцефалопатии и механизмы их развития. Зюзьков Г.Н., Лосев Е.А.,   |

- Чайковский А.В., Суслов Н.И., Жданов В.В., Удуг Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Полякова Т.Ю., Поветьева Г.Н., Нестерова Ю.В., Ставрова Л.А., Удуг Б.В., Минакова М.Ю., Дыгай А.М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 1. С.55-59.
- 2) Варламова Н.В. Исследование общей токсичности и кумулятивных свойств радиофармпрепарата "наноколлоид, 99МТС-AL2O3". Варламова Н.В., Чурин А.А., Фомина Т.И., Ермолова Л.А., Ветопкина Т.В., Дубская Т.Ю., Ламзина Т.Ю., Федорова Е.П., Неупокоева О.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Ларionova Л.А., Чернов В.И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 3. С. 348-351.
- 3) Нестерова Ю.В. Коррекция холинергических нарушений миастических процессов липертеновым алкалоидом зонгорином. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 165. № 3. С. 15-19.
- 4) Демкин В.П. Электрофизиологические свойства вестибулярного лабиринта крысы и их влияние на изменение характеристик стимулирующих импульсов тока. Демкин В.П., Удуг В.В., Щетинин П.Л., Светлик М.В., Мельничук С.В., Щетинина А.П., Плещиков М.О., Старков Д.Н., Демкин О.В., Кингма Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 12. С. 671-676.
- 5) Зозьков Г.Н. Психофармакологические эффекты ингибитора JNK в условиях посттиоксической энцефалопатии и механизмы их развития. Зозьков Г.Н., Суслов Н.И., Поветьева Г.Н., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Удуг Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Полякова Т.Ю., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Кульпин П.В., Удуг В.В., Дыгай А.М., Жданов В.В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163. № 1. С. 23-27.
- 6) Зозьков Г.Н. Функциональное состояние различных типов регенераторно-компетентных клеток нервной ткани при этаполидуцированной нейролегенерации. Зозьков Г.Н., Мирошниченко Л.А., Удуг Е.В., Чайковский А.В., Полякова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Агафонов В.И., Жданов В.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 9. С. 286-289.

Ученый секретарь Томского ГНИИ  
к.б.н.

Хитринская И.О.

