

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по науке и инновациям

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Репников Николай Иванович

2021 г.

«Н.И.Репников»  
наслрд

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ о научно-практической значимости диссертационной работы Ковалева Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», представленной к защите в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост психических заболеваний, среди которых лидирующие позиции занимают депрессивные и тревожные расстройства. Психические заболевания наносят значимый социально-экономический урон государству, приводя население к социальной дезадаптации и ранней инвалидизации. Принимая во внимание, что особенностью современных психических расстройств является их полиморфизм и коморбидность, развитие толерантности к психоформакотерапии, требуется разработка новых психотропных средств с (желательно) мультитаргетным действием и низкой токсичностью.

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

Диссертационная работа Ковалева Николая Сергеевича выполнена с применением широкого спектра современных методик, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Целью данной работы являлась изучить психотропные свойства и возможный механизм действия адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона.

Для достижения данной цели автором были поставлены 5 задач, характеризующих направление исследования от скрининга ряда соединений по их антидепрессантному действию, углубленного спектра психотропного действия

наиболее активных соединений, роли основных нейромедиаторных систем в механизме формирования антидепрессантного, анксиолитического и ноотропного действия исследования веществ и их токсичности.

В своей работе Ковалев Николай Сергеевич впервые провел скрининг психотропных свойств у 3 адамантановых производных ГАМК и 4 адамантановых производных альфа-пирролидона, синтезированных на кафедре органической химии Самарского государственного технического университета под руководством профессора Ю.Н. Климочкина. В экспериментальных исследованиях выявлено соединение ВКМ-22, обладающее высокой антидепрессантной и умеренной анксиолитической и ноотропной активностью и соединение ТИМ-2 обладающее выраженной анксиолитической и умеренной антидепрессантной и ноотропной активностью, превосходящей препараты сравнения имипрамин и флуоксетин. Получены данные о более низкой токсичности исследуемых соединений в сравнении с препаратами сравнения. Изучаемое соединение ВКМ-22 представляется важным для клинического применения, как вещество с антидепрессантным, анксиолитическим и ноотропным действием.

### **Новизна исследования, достоверность полученных результатов**

Впервые изучены психотропные свойства 7 новых оригинальных производных ГАМК и альфа-пирролидона с адамантановыми заместителями. В результате впервые выделено вещество ВКМ-22, обладающее преимущественно антидепрессивным действием, а также анксиолитической и ноотропной активностью. Установлено, что изучаемое вещество ВКМ-22 обладает полимодальным механизмом действия, реализуя собственные эффекты посредством стимулирующего влияния на дофамин- и ГАМК-ergicическую систему. Соединение ВКМ-22 является малотоксичным и по широте терапевтического действия превосходит препараты сравнения имипрамин и флуоксетин.

Изучены зависимости между структурой ряда адамантановых производных ГАМК и альфа-пирроилдона и их антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активностью. Фактические данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и

рекомендации обоснованы, вытекают из существа полученных результатов на достаточном количестве экспериментальных животных.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 170 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 20 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, и 4 глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающих 26 отечественных и 190 зарубежных источников.

В первой главе автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Рассмотрены преимущества и недостатки основных групп препаратов для лечения тревожно-депрессивных расстройств, одобренные для клинического применения. Представлен современный взгляд на проблему депрессивных расстройств. Рассмотрены основные механизмы и системы, лежащие в основе развития данных расстройств.

Во второй главе изложены материалы и методы поиска среди адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона.

Используемые автором методы исследования адекватны поставленным задачам, выполнены на современном оборудовании. Полученные результаты обработаны с использованием адекватных методов статистической обработки и поэтому их достоверность не вызывает сомнений. Приятное впечатление производит наглядность дизайна исследования.

Материалы собственных наблюдений изложены в 4 главах (3-6).

В третьей главе приведены данные по скринингу соединений с психотропной активностью в ряду 7 адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона. У животных, которым вводили соединения ВКМ-22 и ТИМ-2 была показана выраженная антидепрессантная и умеренная анксиолитическая активность, превосходящая эффекты флуоксетина и они были выбраны для дальнейшего углубленного изучения их антидепрессантных свойств.

В четвертой главе описаны результаты расширенного изучения антидепрессантной активности соединений ВКМ-22 и ТИМ-2. Учитывая то, что среди множества факторов приводящих к развитию депрессии и тревожных состояний, большую роль играет социальная напряженность и социальные конфликты, автор оправдано использовал модель социальной депрессии. На основании полученных результатов, было доказано, что вещество ВКМ-22 имеет выраженную антидепрессантную активность, по ряду показателей не только сопоставимую, но и превосходящую препараты сравнения имипрамин и флуоксетин.

В пятой главе представлены данные по изучению влияния адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона на психоневрологический дефицит, развивающийся на фоне острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. Курсовое введение адамантанового производного ГАМК (ВКМ-22) снижает выраженность сенсорно-моторных и психоневрологических нарушений на фоне острого нарушения мозгового кровотока, улучшает координацию движений в тесте удержания на вращающемся стержне (Rotarod) и выраженность когнитивных нарушений в тесте распознавание нового объекта.

На фоне хронического нарушения мозгового кровообращения ВКМ-22 устраняет депрессивные и тревожные настроения, оцениваемые в тестах принудительное плаванье по Porsolt, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, а также снижает социальную дезориентацию в трехкамерном социальном тесте.

В шестой главе представлены данные по изучению взаимодействия адамантанового производного ГАМК и альфа-пирролидона с основными агонистами/антагонистами различных нейромедиаторных систем. Описан предположительный механизм реализации фармакологической активности соединения-лидера ВКМ-22 посредством стимулирующего влияния на дофамин- и ГАМК-ергическую систему.

Седьмая глава посвящена обсуждению результатов, полученных в проведенном исследовании, позволяющее сделать вывод, что в ряду адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона целесообразно продолжить поиск малотоксичных

веществ с выраженной психотропной активностью. В качестве наиболее перспективной группы соединений были представлены адамантановые производные ГАМК с преимущественно антидепрессантной и в меньшей мере анксиолитической и ноотропной активностью превосходящие такие препараты сравнения как имипрамин и флуоксетин.

Диссертация завершается 5 выводами, соответствующих полученным результатам. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных данных.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 5 публикациях, в том числе 3 в статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

В целом рецензируемая диссертация Н.С. Ковалева производит самое благоприятное впечатление, с одной стороны, большим объемом полученных экспериментальных данных и их высоким качеством, полученным с использованием широкого спектра экспериментальных методик и логичным их подбором. Вместе с тем, считаем необходимым высказать пожелание, что для повышения доказательности антидепрессантного действия наиболее активного вещества ВКМ-22 следовало бы ввести тест с регистрацией уровня ангедонии у животных.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

- 1) Чем обусловлен выбор спектра доз исследуемых соединений на этапе скрининга?
- 2) Почему для моделирования хронического нарушения мозгового кровообращения вы используете перевязку общих сонных артерий?
- 3) При исследовании на интактных животных, препаратов сравнения было 5, почему Вы далее не использовали их на фоне смоделированных патологических процессов?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не умоляют достоинств большой, интересной, выполненной на большом количестве животных и практически важной работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ковалева Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи фармакологии – по поиску и разработке новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ БелГУ), протокол № 17 от 08.11.2021 года.

Директор НИИ фармакологии живых систем  
НИУ «БелГУ», заведующий кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии Федерального государственного  
учреждения высшего образования «Белгородский  
государственный национальный исследовательский университет»  
Минобрнауки России  
доктор медицинских наук,  
профессор

Покровский Михаил Владимирович

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
Тел: +7-(4722)-30-12-11, e-mail: [Info@bsu.edu.ru](mailto:Info@bsu.edu.ru)  
<https://www.bsu.edu.ru>

Личную подпись  
удостоверяю  
Документовед  
управления  
по развитию  
персонала и  
кадровой работе

Покровский М.В.  
08.11.2021



диссертационный совет 21.02.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Ковалева Николая Сергеевича «Психотропные свойства адамантановых производных ГАМК и альфа-пииролидона» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология,

клиническая фармакология

Полное название организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИИ «БелГУ»
Адрес организации	308015, Российская Федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85
Контактный телефон (с кодом города)	8-(4722)-30-12-11
Ведомственная подчиненность	Info@bsu.edu.ru
Сведения о руководителе ведущей организации	Министерство образования и науки Российской Федерации

<p><b>Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе</b></p>	<p>Полухин Олег Николаевич – ректор, доктор политических наук, профессор Контактная информация: Тел: 8-(4722)-30-12-11 Факс: 8-(4722)-30-12-13 e-mail: rector@bsu.edu.ru</p>
<p><b>Сведения о составителе отзыва ведущей организации</b></p>	<p>Репников Николай Иванович – проректор по науке НИУ «БелГУ» Контактная информация: Тел: 8-(4722)-30-18-59 e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru</p>
<p><b>Основные работы (за последние 5 лет)</b></p>	<p>1. Ясненцов В.В., Каурова Д.Е., Скачилова С.Я., Берсенев Е.Ю. Действие нового производного никотиновой кислоты при ишемии головного мозга у животных // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28. – №.2. С. 75–78.</p> <p>2. Покровский М.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Корокин М.В., Кубекина М.В., Пученкова О.А., Поветка Е.Е., Миллер Э.С., Жученко М.А., Бушуева О.Ю. Связь EROR/CD131-опосредованной нейропротекции при хронической экспозиции этанола у крыс с модуляцией экспрессии генов втуофагии, апоптоза,нейровоспаления инейрональной регенерации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Том. 84. №.2. – С. 91–98</p> <p>3. Колесниченко П.Д., Солдатов В.О., Пученкова О.А., Резников К.М., Покровский М.В., Костина Д.А., Жученко М.А. Синергизм карбамилированного дарбэпётина и Л-этоксидола в модели экспериментальной ишемии почки // Урология. -2021. - №.6. С. 28-32</p> <p>4. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д. Сравнение фармакологической активности препаратов Венарус плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг // Вестник смоленской государственной медицинской академии. -2020.- Том. 19. - №.3.- С. 48-54.</p> <p>5. Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д. Исследование поведенческой активности и когнитивных нарушений у крыс при</p>

моделировании пневмококкового менингита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Том. 26. – №. 6. – С. 80-92.

6. Пересыпкина А.А., Покровский М.В., Должников А.А. Проективное действие карбамилированного дарбэпостина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2018. – Том.81. - №.7. – С.8-13.

Проректор по науке ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

«20 — 09 2021 г.



Ремиников Николай Иванович

308015, г. Белгород, ул. Победы 85

Тел: 8-(4722)-30-13-73

e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» (НИУ «БелГУ»)



**БелГУ**  
BELGOROD STATE  
UNIVERSITY (BSU)

Победы ул., д. 85, г. Белгород, 308015; e-mail: info@bsu.edu.ru,  
тел.: (4722) 30-12-11, факс 30-10-12, Web: http://www.bsuedu.ru  
ОКПО 02079230, ОГРН 1023101664519, ИНН/КПП 3123035312/312301001

20.09.2021

№ B-DS1049-95

№

от

Председателю  
Диссертационного Совета

21.2.005.02 при  
ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
академику РАН В.И. Петрову

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ не возражает выступить в качестве ведущей организации по докторской диссертации Ковалева Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

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 докторскую диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленные сроки.

Проректор по науке НИУ «БелГУ»



Н.И.Репников