

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией психофармакологии Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Ворониной Татьяны Александровны на диссертацию Ковалева Николая Сергеевича на тему: «Психотропная активность адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования. Депрессивные и тревожные расстройства, а также развивающиеся на их фоне когнитивные нарушения, приводят к снижению качества жизни и являются распространенной причиной инвалидизации населения. Для лечения депрессивных и тревожных расстройств в настоящее время применяется достаточно много препаратов с антидепрессантным и анксиолитическим действием. С 1990-х годов наиболее назначаемой группой антидепрессантных препаратов, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые при сравнительно одинаковом уровне эффективности безопаснее трициклических антидепрессантов. Однако СИОЗ также не лишены побочных эффектов (склонность к суициду в начале терапии, репродуктивная токсичность, медленное развитие терапевтического эффекта и др.). которые могут оказывать негативное влияние на ход лечения, а также становиться основной причиной прекращения терапии

В связи с этим возникает необходимость разработки новых препаратов с высокой антидепрессантной активностью и минимумом побочных эффектов. Перспективным направлением при создании новых лекарственных средств является комбинирование привилегированных структур, обладающих несколькими фармакологическими активностями. Именно этот подход для поиска новых соединений, обладающих антидепрессивными и анксиолитическими свойствами был использован в диссертации Н.С. Ковалева.

На основании вышеизложенного, диссертация Николая Сергеевича Ковалева, посвященная поиску и детальному изучению антидепрессантных препаратов в новых рядах химических соединений – адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона, представляется одним из наиболее перспективных направлений в современной медицине и является актуальной, современной работой, имеющей высокую значимость для фармакологии, клинической фармакологии.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны, поскольку все результаты в ней получены впервые. Автором проведен скрининг 3 адамантановых производных ГАМК и 4 адамантановых производных альфа-пирролидона, направленный на выявление

антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активности и степени их выраженности и на основании этих данных определено соединение – лидер (ВКМ-22), являющееся адамантановым производным ГАМК.

Убедительно доказано, что соединение ВКМ-22 обладает широким спектром нейропсихотропных эффектов и проявляет высокую антидепрессантную активность, превосходящую активность флуоксетина и имипрамина. Получены данные об отсутствии у соединения ВКМ-22 негативного влияния на когнитивные функции. Важно, что в отличии от флуоксетина и имипрамина ВКМ-22 дополнительно обладает умеренным анксиолитическим эффектом. Установлено, что острая токсичность соединения ВКМ-22 ниже, чем токсичность имипрамина и флуоксетина, а терапевтический индекс соединения превосходит таковой флуоксетина и имипрамина в 22 и 20 раз соответственно. Вышеизложенное свидетельствует о том, что соединение ВКМ-22 имеет существенное преимущество перед имипрамином и флуоксетином.

Практическая значимость

Диссертационное исследование Ковалева Н.С. имеет несомненную значимость для медицинской науки. Полученные данные расширяют представления о фармакологической активности исследуемого химического класса соединений. Результаты, свидетельствующие о наличии у соединения ВКМ-22 высокой антидепрессантной, умеренной анксиолитической и ноотропной активности и низкой токсичности, определяют его преимущество перед имипрамином и флуоксетином и делают перспективным дальнейшее преклиническое изучение ВКМ-22, а также дальнейший целенаправленный поиск в ряду адамантановых производных ГАМК препаратов с психотропной активностью.

Структура и оформление диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов работы, 4 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы, содержащий 216 источников, из них 26 отечественных и 190 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 20 таблицами.

В 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 иностранных литературных источников по теме диссертации, что позволило считать перспективным поиск новых лекарственных средств с высокой психотропной активностью среди адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона для терапии и профилактики тревожно-депрессивных расстройств.

Во второй главе изложены материалы и методы изучения психотропных свойств адамантановых производных ГАМК и альфа-пирролидона. Адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

В третьей главе представлены результаты изучения новых соединений из рядов 3 адамантановых производных ГАМК и 4 адамантановых производных альфа-пирролидона с использованием базовых, стандартных методик, применяемых для изучения веществ, обладающих антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активностью : «Принудительное плаванье по Porsolt», «Подвешивание мышей за хвост», «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «тесте конфликтной ситуации Vogel», «Условной реакции пассивного избегания» и «Тесте экстраполяционного избавления» позволяющих оценить спектр психотропного действия исследуемых соединений. В результате было выделено адамантановое производное ГАМК под лабораторным шифром ВКМ-22 и адамантановое производное альфа-пирролидона ТИМ-2, обладающие выраженной антидепрессантной и умеренной анксиолитической и ноотропной активностью превосходящей препараты сравнения флуоксетин, фенибут и фонтурацетам (фенотропил).

В четвертой главе автором представлены данные расширенного изучения антидепрессантной активности на модели «социального стресса» адамантанового производного ГАМК соединения ВКМ-22 и адамантанового производного альфа-пирролидона ТИМ-2. По результатам полученных данных, было доказано, что вещество ВКМ-22 имеет выраженную антидепрессантную активность, превосходящую препарат сравнения имипрамин.

В пятой главе описано изучение влияния адамантового производного ГАМК соединения ВКМ-22 и адамантанового производного альфа-пирролидона соединения ТИМ-2 в условиях экспериментальной ишемии головного мозга и на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения. Было продемонстрировано, что на фоне патологии соединение ТИМ-2 способствует выраженному снижению психоневрологических нарушений, однако исследуемое соединение ВКМ-22 более эффективно устраняет депрессивно-подобные настроения, развивающиеся на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения.

В шестой главе диссертационного исследования изучены некоторые аспекты нейрохимического взаимодействия адамантанового производного ГАМК и альфа-пирролидона с некоторыми нейромедиаторными системами головного мозга, а также результаты взаимодействия ВКМ-22 с ГАМК-А рецепторами на основании проведенного докинга и выявлен предположительный механизм реализации психотропного действия. Полученные результаты позволяют предположить, что исследуемое соединение ВКМ-22 реализует эффекты посредством

стимулирующего влияния на дофамин- и ГАМК-ергическую систему, а исследуемое соединение ТМ-2 реализует психотропные эффекты посредством стимуляции ГАМК-ергической системы.

В седьмой главе автором представлено обсуждение полученных результатов, из которого следует, что адамантановые производные ГАМК и альфа-пирролидона обладают выраженным психотропным действием, преимущественно антидепрессантным, но с наличием анксиолитических и ноотропных свойств. Такое сочетание психотропной активности на фоне их низкой токсичности, свидетельствует о целесообразности и перспективности их дальнейшего углубленного изучения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Представленный большой объем экспериментальных данных, 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.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание данного диссертационного исследования.

Основные результаты исследования опубликованы в 5 печатных работах, из них 3 – в изданиях Перечня ВАК Минобрнауки РФ. При ознакомлении с диссертационным исследованием мною было обнаружено, что 4 публикация, указанная в автореферате как «работа принятая в печать», была опубликована в 6 номере журнала «Биоорганическая химия» и доступна к публичному просмотру.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Обоснуйте выбор и использование в работе модели хронического нарушения мозгового кровообращения. Ведь нарушение психического состояния наблюдается и при других заболеваниях и патологиях.
- 2) Спектр фармакологического действия соединений лидеров включает 3 основных эффекта: антидепрессантный, анксиолитический и ноотропный. Возможно ли выделить первичный эффект или каждое действие рассматривается как самостоятельное?
- 3) Каковы перспективы дальнейшего углубленного изучения соединения лидера ВКМ-22, а именно спектра специфических и побочных эффектов в более широком диапазоне доз, механизма действия, фармакокинетики? Имеются ли патенты на новые соединения?

Заданные вопросы носят дискуссионный или уточняющий характер и не снижают ценности диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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, в которой содержится решение актуальной задачи в области нейрофармакологии, а именно поиска новых отечественных препаратов с антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активностью, имеющими преимущество перед известными препаратами.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, методический комплекс, научная новизна и научно-практическая значимость работы полностью соответствуют всем требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор Ковалев Н.С достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук
(шифр специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая
фармакология), профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая лабораторией психофармакологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»

Татьяна Александровна Воронина

«_11_» __ ноября__ 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук,
Профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»
ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
к.б.н



В.А. Крайнева

«_11_» __ ноября__ 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: zakusovpharm@mail.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Ковалева Николая Сергеевича «Психотропная активность адамантановых производных ГАКМ и алфа-пирролидона» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – 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 отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Воронина Татьяна Александровна	9 марта 1938, Москва, 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. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Особенности поведенческого фенотипа мышей линии BALB/c // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2020. – Т.106. – №3. – С. 373-383.</p> <p>2. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Калинина А.П., Середенин С. Б. Коррекция афобазолом тревоги при моделировании аутизма // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – №10. – С. 3-7.</p> <p>3. Кудряшов Н.В., Калинина Т.С., Шимширг А.А., Волкова А.В., Жмуренко Л.А., Воронина Т.А. Экспериментальная оценка анксиолитической активности производного пиразоло [c] пиридина ГИЖ-72 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – №1. – С. 3-8.</p>

Ученый секретарь Федеральное научное учреждение «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.



Валентина Александровна. Крайнева

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, заслуженный деятель науки. РФ, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации 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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

" 17 " сентября 2021 г.



подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Татьяны Александровны Ворониной «удостоверяю».

Ученый секретарь, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Кандидат биологических наук



Валентина Александровна Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел.: (495) 601-21-84, (495) 601-24-23
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru