

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шангина Станислава Владимировича
«Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона
Sigma 1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМК_A
рецепторного комплекса», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

ГАМК_A-рецептор имеет важное значение для достижения быстрой медиатор-опосредованной деполяризации нейрональной мембраны и контроля её возбудимости. Рецептор имеет сложную структуру и кроме ортостерических мишеней содержит несколько аллостерических сайтов связывания различных лигандов, которые опосредуют различные несинхронизированные эффекты и могут взаимодействовать при влиянии на рецептор.

Sigma1R – лиганд-активируемый шаперон, регулирующий функциональную активность многих мембранных и внутриклеточных белков, процессы Ca²⁺-сигнализации, фолдинга белков, ответ на стресс эндоплазматического ретикулума. Эти процессы, сопряженные, прежде всего, с ионными каналами (потенциал-зависимыми Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺-каналами) и рецепторами (NMDA, nACh, mACh, ASIC1, TrkB, CB1R, D1R, D2R) определяют интерес к их изучению для оценки патогенеза интоксикаций различными нейротропными ядами, в частности ГАМК-негативными соединениями, что определяет значимость проведенного диссертационного исследования, в том числе для нейротоксикологии и медицинской защиты. С учетом того, что лиганд Sigma1R фабомотизол, не взаимодействующий с ГАМК_A-рецептором, предотвращал падение связывания бензодиазепинов в мозге инбредных и беспородных животных можно предполагать возможность реализации этого механизма в терапии резистентной эпилепсии у детей. Эти аспекты определяют **актуальность** проведенной работы.

Исследование выполнено на **высоком методическом уровне** и основано на результатах проведенного фармакологического анализа с применением специфичных лигандов, относительно эталонной активности которых сделаны выводы о роли изученных биологических мишеней в реализации физиологических эффектов. Для анализа результатов применены адекватные

методы статистического анализа, наряду с которыми репрезентативность выборок и валидность примененных методов не оставляет сомнения в справедливости полученных выводов и их объективности.

Структура диссертационного исследования определяет роль модифицированного фабомотизолом Sigma1R в реализации функций различных сайтов ГАМК_A-рецептора: ортостерического — по эффекту бикуккулина, центров связывания ГАМК-негативных агентов — пикротоксина и коразола, причем и в виде киндлинга, барбитуратного и нейростероидного сайтов рецептора — по эффектам соответствующих лигандов.

Научная новизна работы сопряжена с данными о зависимости фармакологических эффектов аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов от активности шаперона Sigma1R, модулированного специфическими лигандами. Прослежено ингибирующее действие антагониста Sigma1R BD-1047 на противосудорожную, снотворную, анксиолитическую и антидепрессивную активность положительных аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов. Напротив, агонисты Sigma1R PRE-084 и фабомотизол обладают способностью усиливать фармакологические эффекты диазепама и пентобарбитала. Агонист Sigma1R PRE-084 усиливает также эффекты стероидов аллопрегнанолона и изоаллопрегнанолона. В моделях судорог, вызванных влиянием антагонистов аллостерического (пентилентетразол) и ортостерического (бикуккуллин) сайтов связывания ГАМК, а также блокатором хлорных каналов ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин) установлено противосудорожное действие агониста Sigma1R фабомотизола. Показана способность фабомотизола снижать выраженность коразолового индуцированного киндлинга. Таким образом, настоящее исследование представляет экспериментальное подтверждение участия шаперона Sigma1R в регуляции фармакологических эффектов, опосредованных бензодиазепиновым, барбитуровым и нейростероидным сайтами связывания ГАМК_A рецепторов: агонисты Sigma1R потенцируют, а антагонисты ослабляют действие положительных аллостерических модуляторов, реализуемое через указанные сайты.

Теоретическая и практическая значимость работы сопряжена с тем, что эффекты агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты лигандов сайтов ГАМК_A-рецепторного комплекса позволили расширить показания к применению фабомотизола для терапии отдельных форм эпилепсии, купирования передозировок барбитуратами, усиления антидепрессивной и анксиолитической активности нейростероидов.

Прямого белок-белкового взаимодействия между Sigma1R и субъединицами ГАМК_A-рецептора на данный момент не установлено, вследствие чего можно предположить, что регуляция опосредована через механизмы взаимодействия с шаперонами ЭПР. Активация Sigma1R приводит к его диссоциации от комплекса с шапероном ЭПР BiP (GRP78), что усиливает шаперонную активность обоих белков. Это может способствовать фолдингу (оптимальной функциональной пространственной конформации белков), сборке и транспорту субъединиц ГАМК_A-рецептора к клеточной мембране, повышая тем самым представленность рецептора на мембране и его доступность для лигандов. Этот тезис не соответствует выявленной ранее и доказанной в исследовании скорости формирования эффектов фармакологических препаратов.

Кроме того, Sigma1R модулирует внутриклеточные кальциевые сигналы. Агонисты Sigma1R повышают уровень внутриклеточного Ca²⁺, что может активировать Ca²⁺-зависимые протеинкиназы (например, PKC), которые, в свою очередь, фосфорилируют субъединицы ГАМК_A-рецептора, регулируя их чувствительность к аллостерическим модуляторам. Также Sigma1R играет ключевую роль в обмене холестерина и организации липидных рафтов – микродоменов мембраны, в которых расположены многие рецепторы, включая ГАМК_A. Изменение липидного окружения может напрямую влиять на конформацию и функциональные свойства рецептора, его «погруженность» в мембрану и доступные объёмы конформаций молекулы.

Диссертация написана понятным русским языком. Выводы сформулированы корректно. Результаты исследований апробированы на достаточном количестве научных конференций и опубликованы в

необходимом количестве публикаций, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК России.

Из замечаний, не снижающих общего положительного впечатления о работе, можно отметить, что положения, выносимые на защиту, сформулированы в стиле констатации фактов, а не в виде выявленных причинно-следственных связей, что частично принижает значение результатов проведенного анализа.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы, обсуждение которых возможно в ходе дискуссии при защите диссертации:

- Известно, что для испытаний противосудорожной активности специальных противосудорожных препаратов пентилентетразол вводят в кратно больших дозах (от 140 мг/кг), определяющих, в частности, возможность получения киндинга у выживших животных звуковым раздражителем в течение нескольких дней после отравления. Будут ли заметны выявленные эффекты фабомотизола на действие бензодиазепинов и барбитуратов при введении конвульсанта в большей дозе?

- Можно ли предположить по результатам активности препаратов на модели отравления крыс пикротоксином активность предложенных вариантов терапии при аппликации ГАМК-негативных соединений каркасно структуры (нор- и гетероборнатов, бициклофосфатов)?

Заключение

Ознакомление с авторефератом диссертации позволяет заключить, что работа, выполненная Шангиным Станиславом Владимировичем «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma 1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМКА рецепторного комплекса» под руководством доктора биологических наук члена-корреспондента РАН Ю.В. Вахитовой, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, соответствует требованиям ВАК России и представляет собой законченное, самостоятельное научное исследование, решившее задачу оценки механизма регуляции функций ГАМК_A-рецептора

посредством Sigma1R шаперона, что имеет важное значение для создания комплексных противосудорожных рецептур, а автор диссертации, проявивший себя как сформировавшийся, методически вооруженный исследователь безусловно достоин присуждения искомой ученой степени.

Начальник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, проф., чл.-корр. РАН

С.В. Чепур

e-mail: gniiivm_2@mil.ru, тел./факс +7-812-775-02-41
195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

«23» марта 2026 г.

ПОДПИСЬ

профессора Чепура Сергея Викторовича заверяю

Ученый секретарь ГНИИИ военной медицины МО РФ
доктор медицинских наук, доцент



А.В. Степанов

«23» марта 2026 г.

Отп. в 3 экз.
Экз. № 1, 2 – в диссовет
Экз. № 3 – в дело
Исп. и отп. Чепур
23.03.2026