

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шангина Станислава Владимировича «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования Шангина С.В. продиктована необходимостью преодоления фармакорезистентности и повышения эффективности терапии заболеваний ЦНС, связанных с дисфункцией ГАМК-ергической системы. Стратегия модуляции рецепторных комплексов через вспомогательные белки, такие как шаперон Sigma1R, представляет собой инновационный подход в нейрофармакологии. Работа, направленная на изучение влияния лигандов Sigma1R на эффекты препаратов, взаимодействующих с различными аллостерическими сайтами ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, является своевременной и перспективной.

Наиболее значимые научные результаты, полученные автором, заключаются в дифференцированном анализе вклада Sigma1R в функционирование каждого из основных сайтов ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Установлено, что агонисты Sigma1R избирательно потенцируют эффекты: бензодиазепинов (диазепам) на моделях судорог; барбитуратов (пентобарбитал) в тесте снотворного действия; нейростероидов (аллопрегнанолаон, изоаллопрегнанолаон) в поведенческих тестах.

Принципиально важным результатом является доказательство того, что антагонист Sigma1R BD-1047 нивелирует указанные эффекты. Высокой оценки заслуживает раздел, посвященный изучению фабомотизола: впервые показано его прямое противосудорожное действие на трех различных хемоконвульсантах и продемонстрирована его способность ингибировать развитие киндлинга, что позволяет рассматривать препарат как потенциальное средство болезнь-модифицирующей терапии.

Теоретическая значимость исследования не ограничивается констатацией факта взаимодействия. Автор предлагает обоснованную

гипотезу о механизмах этого взаимодействия, связывая активацию Sigma1R с изменением внутриклеточного кальциевого гомеостаза, стабилизацией рецепторного белка в мембране или его влиянием на липидное микроокружение (липидные рафты). С практической точки зрения, работа открывает новые горизонты для клинической медицины: обосновывается целесообразность изучения фабомотизола как адьюванта при эпилепсии; демонстрируется принципиальная возможность использования антагонистов Sigma1R для коррекции передозировок барбитуратами; создаются предпосылки для комбинированной терапии аффективных расстройств нейростероидами и агонистами Sigma1R.

Достоверность работы базируется на тщательном методическом дизайне, включающем использование селективных лигандов, широкого набора экспериментальных моделей (ПТЗ, бикуккуллин, пикротоксин, киндлинг, тесты "открытое поле", "приподнятый крестообразный лабиринт") и современных методов статистики. Автореферат изложен логично, четко и позволяет составить полное впечатление о проделанной работе. Опубликованные статьи в журналах из перечня ВАК и доклады на конференциях, включая ECNP, подтверждают высокую апробацию результатов.

Замечания и вопросы:

В тексте автореферата при описании результатов по модуляции эффектов нейростероидов хотелось бы видеть более детализированные данные о том, на какие именно компоненты поведения в тестах ПХЛ и ПКЛ влияла комбинация с агонистами Sigma1R.

На рисунках, демонстрирующих антагонизм VD-1047 по отношению к эффектам фабомотизола, обращает на себя внимание, что на разных стадиях судорожного приступа степень блокады различается. Чем автор объясняет данную гетерогенность? Может ли это быть связано с вовлечением различных субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецептора?

Какие дальнейшие шаги планирует предпринять автор для трансляции

полученных фундаментальных данных в клиническую практику?

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и носят уточняющий характер.

Общее заключение. Диссертационная работа Шангина С.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по установлению модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМКА рецепторного комплекса, что обосновывает возможность их применения в комбинированной терапии эпилепсии, аффективных расстройств, передозировки барбитуратами и имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. По актуальности, научной новизне, значимости для науки и практики диссертационная работа Шангина С.В. соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры фармакологии  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,  
клиническая фармакология)

 Никитина Ирина Леонидовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Башкирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3  
Тел.: +7 (347) 272-11-40, e-mail [bashsmu@yandex.ru](mailto:bashsmu@yandex.ru)

Подпись Ирины Леонидовны Никитиной заверяю  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук, профессор

*25.03.20262*

Подпись: \_\_\_\_\_

Заверяю: \_\_\_\_\_  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ  
Минздрава России

