

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шангина Станислава Владимировича «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона SignalR 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

Поиск эндогенных и экзогенных модуляторов ГАМК-ергической синаптической передачи является критически важным для понимания механизмов резистентности к психоактивным препаратам и разработки новых подходов к терапии эпилепсии, тревожных, а также аффективных расстройств. Таким образом, диссертационная работа Шангина С.В. посвящена решению актуальной фундаментально-прикладной задачи - оценке значения шаперона SignalR в регуляции активности ГАМК_A-рецепторного комплекса. А её результаты, несомненно, вносят существенный вклад в решение этой проблемы.

Автором впервые на системном уровне продемонстрировано, что фармакологическая модуляция активности SignalR способна изменять выраженность клинически значимых эффектов, опосредованных разными сайтами связывания ГАМК_A рецептора. Особого внимания заслуживает детальный анализ взаимодействия лигандов SignalR с бензодиазепиновым (диазепам), барбитуровым (пентобарбитал) и нейростероидным (аллопрегнанолон) аллостерическими сайтами связывания на ГАМК_A-рецепторе. Наиболее важным представляется установленный в ходе исследования факт потенцирования противосудорожных, снотворных и анксиолитических эффектов классических ГАМК-ергических средств веществами - агонистами SignalR (PRE-084, фабомотизол) и их ослабление антагонистом BD-1047. Также автором впервые показано собственное противосудорожное действие клинически используемого препарата фабомотизола на моделях судорог, индуцированных пентилентетразолом,

бикукуллином и пикротоксином, а также его способность замедлять развитие киндлинга, что открывает новые перспективы для клинического применения препарата. Таким образом, научная новизна работы не вызывает сомнений.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о молекулярных механизмах работы ГАМК_A рецептора. Автором предложена гипотеза о физиологическом значении SignalR как аллостерического модулятора ГАМК_A рецептора, влияющего на конформационную стабильность белка, его кластеризацию в мембране или взаимодействие с внутриклеточными белками (например, ViP). Таким образом, полученные результаты значительно расширяют современные концепции фармакологии ГАМК-ергической передачи.

Практическая ценность исследования очевидна и не вызывает сомнения: полученные данные обосновывают возможность применения фабомотизола в качестве адьювантной терапии при фармакорезистентных формах эпилепсии, а также служат основой для разработки комбинированных лекарственных средств с нейростероидами для снижения терапевтических доз и минимизации побочных эффектов.

Достоверность результатов обеспечена использованием широкого спектра взаимодополняющих экспериментальных моделей (острые судороги, киндлинг, тесты на тревожность и депрессивность), адекватных фармакологических методов (изучение зависимостей доза-эффект, сравнение эффектов веществ агонистов и антагонистов), репрезентативными выборками животных и корректной статистической обработкой данных. Автореферат написан грамотным научным языком, хорошо структурирован и полностью отражает содержание диссертации. Выводы логично вытекают из поставленных задач.

Замечания и вопросы:

В работе показана зависимость эффектов фабомотизола от SignalR с помощью антагониста BD-1047. Тем не менее, учитывая возможную мультитаргетность фабомотизола, планирует ли автор в дальнейшем проверить его активность на культурах нейронов с нокаутом гена SignalR для

окончательного подтверждения селективности механизма?

При изучении влияния VD-1047 на эффекты диазепама в ряде случаев наблюдалась тенденция к ослаблению, не достигающая уровня статистической значимости. Связано ли это, по мнению диссертанта, с дозозависимыми эффектами самого антагониста или с гетерогенностью популяции ГАМК_A-рецепторов, вовлеченных в реализацию конкретного феномена?

Высказанные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют высокой оценки работы.

Заключение. Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Шангина Станислава Владимировича является завершенным научно-квалификационным исследованием. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шангин Станислав Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией фармакологии поведения
Института фармакологии им. А.В. Вальдмана
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
доцент, доктор медицинских наук
(3.3.6 фармакология, клиническая фармакология)

Суханов И.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;
Тел.: 8 (812) 338-78-95.



Подпись руки заверяю: Суханов И.М.
Ведущий документовед
Т.В. Пшеничникова
"07" 04 2026г.