

В диссертационный совет 24.1.183.02,
созданный на базе ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий»

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Покровского Михаила Владимировича на диссертационную работу
Шангина Станислава Владимировича «Исследование модулирующего
влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на
фармакологические эффекты, зависимые от ГАМК_A рецепторного
комплекса», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Шангина С.В. посвящена актуальной проблеме современной фармакологии - поиску новых механизмов регуляции активности ключевых рецепторов центральной нервной системы. ГАМК_A рецепторы являются основной мишенью для широкого спектра нейротропных лекарственных средств, включая анксиолитики, снотворные и противосудорожные препараты. Однако эффективность терапии, опосредованной этими рецепторами, часто снижается при стрессовых воздействиях и патологических состояниях, что связано с изменением конформации рецепторных белков и падением аффинности их сайтов связывания. В этой связи особый интерес представляет изучение роли шаперонных систем, способных влиять на фолдинг, сборку и мембранную локализацию рецепторов. Шаперон Sigma1R является многофункциональным регулятором, модулирующим активность множества ионных каналов и рецепторов. Однако его роль в регуляции ГАМК_A

рецепторного комплекса и фармакологических эффектов его лигандов оставалась малоизученной. Работа Шангина С.В., направленная на выявление зависимости эффектов, опосредуемых ГАМК_A рецептором, от активности Sigma1R, является своевременной и значимой как для фундаментальной нейрофармакологии, так и для практической медицины.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационной работе впервые проведено систематическое исследование влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредованные различными сайтами связывания ГАМК_A рецептора. Автором впервые экспериментально доказано, что агонисты Sigma1R (PRE-084 и фабомотизол) потенцируют, а антагонист (BD-1047) ослабляет противосудорожное действие бензодиазепинов (диазепама), снотворное действие барбитуратов (пентобарбитала), а также анксиолитические и антидепрессивные эффекты нейростероидов (аллопрегнанолона и изоаллопрегнанолона). Особого внимания заслуживает впервые обнаруженное собственное противосудорожное действие отечественного анксиолитика фабомотизола, которое было продемонстрировано на трех различных моделях судорог (вызванных пентилентетразолом, бикикуллином и пикротоксином) и доказана его зависимость от активации Sigma1R с помощью селективного антагониста. Новизна работы также заключается в установлении способности фабомотизола замедлять развитие фармакологически индуцированного киндлинга, что указывает на его потенциальную эффективность в отношении процессов эпилептогенеза. Полученные данные расширяют существующие представления о роли Sigma1R как важного модулятора ГАМК-ергической нейротрансмиссии.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания молекулярных механизмов регуляции ГАМК_A рецепторов. Автором обоснована концепция, согласно которой внутриклеточный

шаперон Sigma1R, не являясь прямой мишенью для классических ГАМК-ергических препаратов, способен модулировать их эффекты, предположительно через влияние на фолдинг, трафик рецепторов, внутриклеточный кальциевый гомеостаз или липидное микроокружение. Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Выявленная способность фабомотизола проявлять противосудорожную активность дает основание для расширения показаний к применению этого препарата и его изучения в качестве адьювантной терапии при фармакорезистентных формах эпилепсии. Продемонстрированное ослабление эффектов пентобарбитала антагонистом Sigma1R может быть использовано для разработки новых подходов к купированию барбитуратовых передозировок. Кроме того, способность агонистов Sigma1R усиливать действие нейростероидов открывает перспективы для создания комбинированных лекарственных форм с целью снижения эффективных доз и улучшения профиля безопасности терапии тревожных и депрессивных расстройств.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов
и заключения**

Диссертационная работа Шангина С.В. выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных фармакологических подходов. Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом экспериментальных выборок, корректным использованием адекватных моделей *in vivo*, а также тщательной статистической обработкой данных с применением параметрических и непараметрических критериев. Выводы диссертации логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, являются обоснованными и достоверными. Основные положения работы были представлены и обсуждены на представительных российских и международных конференциях, включая конгрессы Европейского колледжа нейропсихофармакологии (ECNP). По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых

журналах, рекомендованных ВАК, что подтверждает высокий уровень апробации результатов.

Содержание диссертационной работы и ее завершенность

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 196 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, главы собственных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 382 источника. Работа хорошо иллюстрирована 33 рисунками и 15 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой глубокий и всесторонний анализ современных данных о структуре и функции ГАМК_A рецепторов, их аллостерических сайтах, а также о молекулярной организации и физиологической роли шаперона Sigma1R. Автор демонстрирует эрудицию и способность к критическому анализу литературы, логически подводя к обоснованию необходимости проведения собственного исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, включая характеристики использованных реактивов, экспериментальных животных, дизайны всех использованных моделей (острые судороги, киндлинг, барбитуровый сон, тесты ПХ и ПКЛ), а также методы статистической обработки.

В третьей главе является центральной и содержит подробное изложение собственных результатов. Работа характеризуется четким дизайном, разделенным на блоки, соответствующие изучению влияния лигандов Sigma1R на эффекты, зависящие от разных сайтов ГАМК_A рецептора (бензодиазепинового, барбитурового, нейростероидного, ортостерического и ионного канала). Полученные данные подробно описаны и наглядно представлены на рисунках.

В заключении автор обобщает полученные результаты и предлагает возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе выявленных эффектов, связывая их с шаперонной функцией Sigma1R.

Выводы диссертации сформулированы четко, полностью отражают содержание работы и соответствуют поставленным задачам. Диссертация является завершенной научно-квалификационной работой.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные положения и выводы, оформлен в соответствии с требованиями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно пунктам: 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Вопросы и замечания. При общей высокой оценке работы в ходе ознакомления возникли следующие вопросы и замечания дискуссионного характера:

1. В работе для модуляции эффектов диазепам и пентобарбитала использовались как селективные лиганды Sigma1R (PRE-084, BD-1047), так и фабомотизол. Однако, фабомотизол, помимо аффинности к Sigma1R, может иметь и другие мишени. Насколько, по мнению автора, его эффекты, особенно собственное противосудорожное действие, могут быть связаны с мультитаргетностью, и были ли проведены эксперименты, позволяющие

полностью исключить вклад других механизмов, помимо блокады антагонистом BD-1047?

2. В разделе 3.2 при описании влияния BD-1047 на противосудорожную активность диазепама (Рисунок 14) указано, что эффект носил дозозависимый характер. Однако для дозы 10 мг/кг не всегда наблюдалось статистически значимое снижение эффекта. С чем это может быть связано?

3. В модели пикротоксиновых судорог антагонист Sigma1R BD-1047 статистически значимо устранял противосудорожный эффект фабомотизола только на стадии клонических подергиваний и генерализованных клонических судорог, но не тонических. Чем можно объяснить такую гетерогенность ответа?

4. Автор выдвигает несколько гипотетических механизмов участия Sigma1R в регуляции ГАМК_A рецепторов (взаимодействие с ViP, регуляция Ca²⁺, влияние на липидные рафты). Планируются ли дальнейшие исследования для экспериментальной проверки этих гипотез, например, с использованием методов молекулярной биологии или электрофизиологии?

Высказанные замечания не являются принципиальными и не снижают высокой научной ценности диссертационной работы.

Заключение. Диссертация Шангина Станислава Владимировича на тему «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависящие от ГАМК_A рецепторного комплекса» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – установление роли шаперона Sigma1R в регуляции фармакологических эффектов, опосредованных ГАМК_A рецепторами.


По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, 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.

Доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, и.о. заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»

Покровский Михаил Владимирович

«20» марта 2026 г.



Личную подпись
удостоверяю
Специалист отдела
кадрового обеспечения
Управления
организационного и
и кадрового обеспечения « 20 » 03 2026 г.

Покровского М.В.
И.И. Чернова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: +7-4722-30-13-73; e-mail: mpokrovsky@yandex.ru