

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, профессора РАН, академика РАН, заслуженного деятеля науки Сычева Дмитрия Алексеевича на диссертационную работу Шангина Станислава Владимировича на тему: «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМК_A рецепторного комплекса», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации.

Работа Шангина С.В. обращена к одной из приоритетных задач современной нейрофармакологии - исследованию ранее неизвестных механизмов активности ключевых рецепторов ЦНС. ГАМК_A-рецепторы служат главной мишенью для множества нейротропных лекарств, таких как анксиолитики, снотворные средства, противоэпилептические препараты. Вместе с тем клиническая эффективность таких препаратов нередко падает на фоне стресса или патологии из-за конформационных перестроек рецепторных белков и снижения сродства их сайтов связывания. В этой связи всё более значимым становится изучение шаперонных систем, регулирующих фолдинг, сборку и встраивание рецепторов в мембрану. Шаперон Sigma1R выступает многофункциональным регулятором, влияющим на работу различных ионных каналов и рецепторов. Однако его участие в контроле ГАМК_A-комплекса и фармакологических эффектов его лигандов оставалось недостаточно выясненным. Исследование Шангина С.В., посвящённое установлению связи между активностью Sigma1R и эффектами, реализуемыми через ГАМК_A-рецептор, выглядит своевременным и ценным как для фундаментальной науки, так и для клинической практики.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

В диссертации впервые выполнено комплексное исследование того, как лиганды Sigma1R модифицируют фармакологические ответы, зависящие от разных участков связывания ГАМК_A-рецептора. Автором впервые экспериментально показано, что агонисты Sigma1R PRE-084 и фабомотизол усиливают, а антагонист BD-1047 ослабляет противосудорожное действие бензодиазепина диазепам, снотворный эффект барбитурата пентобарбитала, а также анксиолитические и антидепрессивные свойства нейростероидов аллопрегнанолона и изоаллопрегнанолона. Отдельно стоит выделить впервые обнаруженное собственное противосудорожное действие отечественного анксиолитика фабомотизола, подтверждённое на моделях судорог, вызванных внутривенным введением пентилентетразола, бикукуллина и пикротоксина, также с помощью селективного антагониста доказана его зависимость от активации Sigma1R. Новизной отличается и вывод о способности фабомотизола тормозить развитие фармакологически индуцированного kindlinga, что говорит о возможной эффективности при эпилептогенезе. В целом полученные данные существенно расширяют представления о роли Sigma1R в модуляции ГАМК-ергической передачи.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.

Теоретическая ценность работы определяется углублением знаний о молекулярных основах регуляции ГАМК_A-рецепторов. Автором обосновано положение, согласно которому внутриклеточный шаперон Sigma1R, сам не являясь прямой точкой приложения классических ГАМК-ергических агентов, способен влиять на их эффекты - предположительно за счёт изменений фолдинга, рецепторного трафика, кальциевого гомеостаза или липидного микроокружения. Практическая значимость не вызывает сомнений: обнаруженная противоэпилептическая активность фабомотизола даёт основания расширить показания к его применению и рассматривать его как адьювант при резистентных формах эпилепсии. Продемонстрированное антагонистом Sigma1R ослабление эффектов пентобарбитала может лечь в основу новых способов коррекции передозировок барбитуратами. Кроме того, способность агонистов Sigma1R потенцировать действие нейростероидов открывает путь к созданию комбинаций с пониженными дозами и улучшенным профилем безопасности при лечении тревожных и депрессивных расстройств.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с опорой на современные фармакологические подходы. Достоверность результатов обеспечивается репрезентативным объёмом выборок, корректным выбором адекватных моделей *in vivo* и тщательной статистической обработкой (параметрические и непараметрические критерии). Выводы логически следуют из полученных данных, полностью соответствуют цели и задачам, являются доказательными и надёжными. Основные результаты докладывались на авторитетных российских и международных форумах, в том числе на конгрессах Европейского колледжа нейропсихофармакологии (ECNP). По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК, что подтверждает высокий уровень апробации.

Содержание диссертационной работы и ее завершенность.

Диссертация выстроена по традиционной схеме, изложена на 196 страницах и включает введение, обзор литературы, главу о материалах и методах, главу собственных результатов, заключение, выводы, список сокращений и библиографию (382 источника). Работа хорошо иллюстрирована (33 рисунка, 15 таблиц). Во введении убедительно показаны актуальность, степень разработанности темы, цель, задачи, новизна и практическая значимость. Первая глава (обзор литературы) содержит глубокий и всесторонний анализ современных данных о структуре и функции ГАМКА-рецепторов, их аллостерических сайтах, а также о молекулярной организации и физиологической роли Sigma1R . Автор демонстрирует эрудицию и умение критически осмысливать литературу, логически подводя к необходимости собственного исследования. Во второй главе детально охарактеризованы материалы, реактивы, животные, дизайны всех использованных моделей: острые судороги, киндлинг, барбитуровый сон, тесты приподнятый крестообразный лабиринт и подвешивания за хвост, а также методы статистики. Третья глава, центральная, содержит развёрнутое изложение собственных результатов. Работа отличается чётким дизайном, разбитым на блоки по изучению влияния лигандов Sigma1R на эффекты, связанные с разными сайтами ГАМКА-рецептора: бензодиазепиновый, барбитуровый, нейростероидный, ортостерический и каналом иона. Данные подробно описаны и наглядно представлены на рисунках. В заключении автор обобщает результаты и предлагает возможные молекулярные механизмы, связывая их с шаперонной функцией Sigma1R . Выводы

сформулированы чётко, полностью отражают содержание работы и соответствуют задачам. Диссертация представляет собой законченное научно-квалификационное исследование.

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.

Рассмотренные в диссертации Шангина Станислава Владимировича вопросы полностью соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, в частности, п.п. №№ 1, 2, 6: 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 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 (как пример приводятся в отзыве). При общей высокой оценке работы, в ходе ознакомления возникли следующие вопросы и замечания дискуссионного характера:

1. В опытах со сном, вызванным пентобарбиталом, измеряли два показателя: «время засыпания» и «продолжительность сна». Зачем нужно измерять оба? Какой из этих показателей важнее для оценки снотворного действия?

2. Почему для экспериментов на моделях судорог выбрали внутривенное введение веществ, а не внутрибрюшинное? Какое в этом преимущество?

3. При изучении влияния лигандов Sigma1R на снотворный эффект пентобарбитала (рисунки 8–10) обнаружено, что PRE-084 в дозе 1 мг/кг увеличивает продолжительность сна, но не влияет на время засыпания, тогда как фабомотизол в той же дозе влияет на оба параметра. Чем можно объяснить такое различие между двумя агонистами Sigma1R?

В тексте диссертации имеются некоторые стилистические погрешности и орфографические ошибки.

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

Заключение. Диссертационное исследование Шангина Станислава Владимировича «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависимые от ГАМК_A рецепторного комплекса» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в рамках которой решена актуальная научная задача по установлению роли шаперона Sigma1R в регуляции фармакологических эффектов, опосредованных ГАМК_A рецепторами, что имеет важное значение для развития нейрофармакологии.

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 порядке присуждения 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 РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки, руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

 Сычев Дмитрий Алексеевич

«26» марта 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, академика РАН Сычева Д.А. ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент, доктор медицинских наук


 Михайлова Анна Андреевна

«27» марта 2026 г.