

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ФГБОУ ВО Казанский  
ГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук,

профессор

Д.А. Абдулганиева



*марта* 2026 г.

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) на диссертационную работу Шангина Станислава Владимировича на тему: «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависмые от ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### **Актуальность темы диссертации.**

Диссертационное исследование Шангина С.В. обращено к одной из наиболее актуальных и перспективных проблем современной нейрофармакологии - выявлению новых молекулярных механизмов, определяющих функциональную активность ключевых рецепторных систем центральной нервной системы. ГАМК<sub>A</sub> рецепторы занимают центральное место среди фармакологических мишеней обширного класса нейротропных лекарственных средств, в том числе анксиолитиков, снотворных, миорелаксантов и противоэпилептических препаратов. Вместе с тем клиническая практика свидетельствует о том, что терапевтическая эффективность препаратов, действующих через данный рецепторный комплекс, нередко существенно снижается в условиях хронического стресса и при различных патологических состояниях, что может быть обусловлено конформационными изменениями рецепторных белков и снижением аффинности их сайтов связывания.

В этом контексте несомненный научный интерес приобретает исследование участия шаперонных систем, потенциально способных воздействовать на процессы фолдинга, олигомеризации и мембранной экспрессии рецепторов. Шаперон Sigma1R представляет собой уникальный многофункциональный регуляторный белок, участвующий в модуляции работы множества ионотропных каналов и мембранных рецепторов. Тем не

менее его вовлечённость в процессы регуляции ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса и фармакологических ответов, связанных с активацией его лигандов, к моменту начала данного исследования оставалась в значительной мере неизученной.

Исходя из вышесказанного, работа Шангина С.В., ориентированная на установление взаимосвязи между активностью шаперона Sigma1R и фармакологическими эффектами, реализуемыми через ГАМК<sub>A</sub> рецептор, является в высшей степени своевременной и научно значимой как с позиций фундаментальной нейронауки, так и в прикладном аспекте клинической фармакологии.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.**

В рамках диссертационной работы впервые осуществлено комплексное и систематическое исследование роли лигандов Sigma1R в модуляции фармакологических эффектов, реализуемых через различные аллостерические и ортостерические сайты связывания ГАМК<sub>A</sub> рецептора. Автору удалось впервые получить экспериментальные доказательства того, что агонисты Sigma1R PRE-084 и фабомотизол усиливают, тогда как антагонист данного рецептора BD-1047 ослабляет противосудорожные свойства диазепама, гипнотическое действие пентобарбитала, а также анксиолитическое и антидепрессантоподобное действие стероидов аллопрегнанолона и изоаллопрегнанолона. Особого внимания и научного интереса заслуживает оригинальный результат, касающийся впервые обнаруженной собственной противосудорожной активности отечественного анксиолитического препарата фабомотизола. Данный эффект был убедительно воспроизведён на трёх независимых экспериментальных моделях химически индуцированных судорог, а его зависимость от активации Sigma1R была подтверждена путём применения селективного антагониста.

Дополнительным элементом научной новизны является установление способности фабомотизола замедлять формирование фармакологически индуцированного киндлинга, что позволяет рассматривать данное соединение как потенциально перспективное средство, воздействующее на фундаментальные процессы эпилептогенеза. В совокупности полученные результаты вносят существенный вклад в расширение и углубление современных представлений о функциональной роли шаперона Sigma1R в качестве значимого модулятора ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.**

С теоретической точки зрения значимость выполненной работы определяется тем, что она вносит существенный вклад в понимание молекулярных основ регуляции функциональной активности ГАМК<sub>A</sub>

рецепторов. Автором сформулирована и экспериментально обоснована научная концепция, в соответствии с которой внутриклеточный шаперон Sigma1R, не выступая непосредственной мишенью для классических ГАМК-ергических лекарственных средств, тем не менее оказывает существенное модулирующее воздействие на их фармакологические эффекты. Предполагается, что данная модуляция может реализовываться через несколько взаимосвязанных механизмов, включающих влияние на процессы белкового фолдинга, внутриклеточный транспорт и мембранную экспрессию субъединиц рецептора, регуляцию внутриклеточного кальциевого гомеостаза, а также изменения в липидном микроокружении рецепторных комплексов.

Практическая ценность проведённого исследования представляется весьма значительной и многоаспектной. Обнаруженная собственная противосудорожная активность фабомотизола создаёт научную основу для рассмотрения вопроса о расширении спектра терапевтических показаний данного лекарственного препарата и его целенаправленного изучения в качестве средства адъювантной терапии, в том числе при фармакорезистентных вариантах эпилепсии. Установленный факт ослабления гипнотических эффектов пентобарбитала под действием антагониста Sigma1R представляет потенциальный интерес для разработки инновационных подходов к терапии острых барбитуратовых интоксикаций. Помимо этого, продемонстрированная способность агонистов Sigma1R потенцировать фармакологическое действие нейроактивных стероидов открывает новые перспективы для конструирования комбинированных лекарственных форм, позволяющих снизить терапевтически эффективные дозы отдельных компонентов и тем самым оптимизировать профиль безопасности при лечении тревожных и депрессивных расстройств.

Результаты представленной работы могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ в научных и образовательных организациях.

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

Диссертационная работа Шангина С.В. выполнена на высоком экспериментально-методическом уровне с привлечением широкого арсенала современных фармакологических подходов и валидированных поведенческих тестов. Достоверность и надёжность полученных результатов обеспечиваются достаточным и репрезентативным объёмом экспериментальных групп, грамотным подбором и корректным применением адекватных моделей *in vivo*, а также тщательной и методически обоснованной статистической обработкой экспериментальных данных с использованием как параметрических, так и непараметрических статистических критериев.

Выводы диссертационного исследования логически обоснованы, закономерно вытекают из совокупности полученных экспериментальных

данных и полностью согласуются с поставленными целью и задачами. Ключевые положения и результаты работы прошли широкую апробацию и были доложены на авторитетных российских и международных научных форумах, включая конгрессы Европейского колледжа нейропсихофармакологии (ECNP), что свидетельствует о признании значимости проведённого исследования научным сообществом. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из которых 5 представляют собой оригинальные статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, что является достаточным и убедительным показателем полноценной апробации полученных результатов.

### **Содержание диссертационной работы и ее завершенность.**

Диссертация структурирована в соответствии с общепринятыми академическими стандартами, изложена на 196 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с изложением результатов собственных исследований, заключение, выводы, список используемых сокращений и список цитируемой литературы, насчитывающий 382 библиографических источника. Работа наглядно иллюстрирована 33 рисунками и содержит 15 таблиц, обеспечивающих наглядное и удобное восприятие представленного материала.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы, охарактеризована степень разработанности исследуемой проблемы, чётко сформулированы цель и задачи, раскрыты научная новизна и практическая значимость планируемого исследования.

Первая глава, представляющая собой обзор литературы, содержит обстоятельный и глубокий аналитический обзор современного состояния знаний о молекулярной архитектуре и функциональных свойствах ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, характеристиках их аллостерических сайтов связывания, а также о структурной организации, клеточной локализации и многообразной физиологической роли шаперона Sigma1R. Автор обнаруживает глубокую научную эрудицию и развитые навыки критического анализа литературных данных, последовательно подводя читателя к обоснованию необходимости и целесообразности проведения собственного экспериментального исследования.

Во второй главе детально и исчерпывающе изложены материалы и методы исследования, включая характеристики использованных фармакологических субстанций и реактивов, описание экспериментальных животных и условий их содержания, подробные протоколы всех применённых экспериментальных моделей: модели острых судорог, фармакологический киндлинг, барбитуровый сон, тест «приподнятый крестообразный лабиринт» и «подвешивание за хвост», а также обоснование выбранных методов статистического анализа.

Третья глава является центральной и наиболее содержательной частью работы, в которой подробно и последовательно представлены результаты

собственных экспериментальных исследований. Работа отличается продуманным экспериментальным дизайном, логически разделённым на тематические блоки, каждый из которых соответствует изучению влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредованные определёнными сайтами ГАМК<sub>A</sub> рецептора - бензодиазепиновым, барбитуровым, нейростероидным, ортостерическим, а также сайтом ионного канала. Полученные данные о противосудорожных свойствах фабомотизола и механизмах его противосудорожного действия дают основание для расширения показаний к применению препарата для фармакотерапии отдельных форм эпилепсии. Продемонстрирована возможность фармакологической коррекции седативно-снотворных эффектов пентобарбитала при действии антагониста Sigma1R, что может найти применение в клинической практике при купировании передозировок барбитуратами. Способность агонистов Sigma1R усиливать антидепрессивную и анксиолитическую активность нейростероидов указывает на целесообразность разработки комбинированных препаратов на их основе. На основании диссертационной работы установлено модулирующее влияние агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависящие от ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса. Экспериментальные данные изложены с необходимой полнотой и детализацией, наглядно проиллюстрированы графическим материалом.

В заключении автор проводит содержательный синтез и обобщение полученных результатов, предлагает и обосновывает предполагаемые молекулярные механизмы, лежащие в основе обнаруженных эффектов, убедительно связывая их с шаперонной функцией Sigma1R и его ролью в поддержании протеостаза.

Выводы диссертации сформулированы лаконично и чётко, в полной мере отражают содержание проведённого исследования и соответствуют каждой из поставленных задач. В целом диссертация представляет собой завершённую, целостную научно-квалификационную работу.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат диссертации в полном объёме отражает содержание и основные выводы диссертационной работы. Оформление автореферата соответствует установленным требованиям.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** По своему содержанию, тематической направленности и полученным результатам диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: в частности, п.п. №1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; №2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; №6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств.

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

1. Как можно объяснить, что PRE-084 в дозе 5 мг/кг усиливал противосудорожный эффект диазепама по всем трём типам судорог, тогда как в дозе 20 мг/кг - преимущественно только в отношении генерализованных тонических судорог? Может ли это указывать на колоколообразную дозозависимость?

2. Учитывая, что PRE-084 и BD-1047 не обладали собственной про- или противосудорожной активностью на моделях PIC- и VIC-индуцированных судорог, тогда как фабомотизол проявлял выраженный противосудорожный эффект, можно ли предположить, что механизм действия фабомотизола не ограничивается только Sigma1R-опосредованными путями?

3. Почему предварительное введение BD-1047 лишь частично снижало противосудорожное действие фабомотизола, а не полностью его устраняло? Какие дополнительные мишени фабомотизола могут быть вовлечены?

Следует также отметить, что в тексте диссертации встречаются отдельные стилистические неточности и незначительные орфографические погрешности, не влияющие, однако, на восприятие содержания работы.

Все высказанные замечания носят частный и дискуссионный характер, не затрагивают основных положений и выводов диссертации и не умаляют высокой научной ценности выполненного исследования.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Шангина Станислава Владимировича на тему «Исследование модулирующего влияния агонистов и антагонистов шаперона Sigma1R на фармакологические эффекты, зависящие от ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса» представляет собой завершённое, научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение важной научной задачи - экспериментальное установление роли внутриклеточного шаперона Sigma1R в модуляции фармакологических эффектов, опосредованных ГАМК<sub>A</sub> рецепторным комплексом и имеет важное значение для развития фундаментальной и прикладной нейрофармакологии. Полученные в рамках диссертационной работы результаты расширяют показания к применению фабомотизола, открывая новые перспективы для фармакологической коррекции патологических состояний, в патогенезе которых ключевую роль играют нарушения шаперонных функций, таких как эпилепсия, тревожно-депрессивные расстройства и нейродегенеративные заболевания. Патогенетически обоснованная комбинация агонистов Sigma1R с существующими положительными аллостерическими модуляторами ГАМК<sub>A</sub> способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

По степени актуальности поставленной проблемы, научной новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости,

масштабу и объёму выполненных экспериментальных исследований, а также по степени обоснованности и достоверности сделанных выводов диссертационная работа в полной мере удовлетворяет требованиям п. 9-14 о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Шангин Станислав Владимирович заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

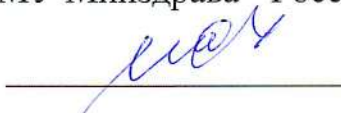
Диссертационная работа и отзыв обсуждены на совместном заседании сотрудников кафедры фармакологии и ЦНИЛ (протокол № 7 от «13» марта 2026 года).

**Отзыв подготовил:**

Заведующий ЦНИЛ

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор



Семина И.И.

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова, 49

Телефон: 8(843) 236 06 52 kazangmu.ru

e-mail: rector@kazanngmu.ru

Подпись Семиной Ирины Ивановны заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Д.м.н., профессор



И.Г. Мустафин

30.03.2026

