

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки  
Вороной Татьяны Александровны на диссертационную работу Никитиной  
Анастасии Вадимовны на тему: «Соединения на основе фосфорильного  
фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора – оптимальная  
платформа для создания лекарственных препаратов с различным спектром  
психотропной активности», представленную к защите на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Психоэмоциональные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальные фобии, тревожно-депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство и другие) являются одними из наиболее распространенных нарушений здоровья населения в мире и часто являются причиной инвалидности, особенно в последнее время, в связи ростом стрессогенных факторов, увеличением угрожающих жизни травм и заболеваний, появлением эпидемий (COVID-19), изменением внешней среды и питания.

Для лечения психоэмоциональных расстройств применяются, прежде всего, анксиолитические и антидепрессивные средства. Однако, классические бензодиазепиновые анксиолитики (феназепам, диазепам, алпразолам и др.), хотя и являются высокоэффективными и быстродействующими препаратами, имеют существенные побочные эффекты, такие как психическая и физическая зависимость, миорелаксация, седация, нарушение памяти. Анксиолитики следующего поколения не всегда эффективны и также обладают побочными эффектами.

В связи с вышеизложенным, актуальным и целесообразным представляется поиск новых комплексных подходов к созданию препаратов нового поколения для лечения психоэмоциональных и когнитивных нарушений, в том числе расстройств аутистического спектра. Ранее было показано, что подобный подход способен обеспечить производные фосфорилированных карбоновых кислот (ФКК) с четырехкоординированным атомом фосфора.

Таким образом, диссертационная работа А.В. Никитиной, посвященная поиску новых отечественных, нейрпсихотропных средств среди соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора, а именно соединений, которые содержат фармакологически активные фармакофоры, является актуальным исследованием, имеющим высокую степень научной новизны и практической значимости.

### **Степень достоверности, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация Никитиной А.В. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными

требованиями.

Обоснованность научных положений и выводов обусловлена логичным дизайном исследования, использованием современных валидированных поведенческих методов и корректных подходов к статистической обработке. Позитивным представляется то, что для регистрации изменений в поведении животных была применена современная цифровая видеосистема с автоматическим анализом треков «EthoVision<sup>XT</sup>» (Noldus, Нидерланды), позволяющая объективно оценивать изменение поведения животных.

В соответствии с поставленными целью и задачами выполнен большой объём исследований, включающий: компьютерный прогноз возможных фармакологических эффектов с использованием программы Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), изучение психотропной активности новых соединений с применением 9-ти поведенческих методик, оценка противовоспалительной активности с использованием плетизмометра (ИТС Life Science, США), изучение расстройств аутистического спектра с использованием вальпроатной модели аутизма на крысах.

Все вышеизложенное позволило автору получить достоверные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации.

### **Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые исследованы нейропсихотропные эффекты новых осфорсодержащих соединений из трех рядов: N-замещенных аммонийных солей (2-этокси-2-оксоэтил) арилфосфиновых кислот, фосфорилированных производных уксусной и муравьиной кислот, а также фосфорилированных производных тиосемикарбазидов и их циклических аналогов и установлено, что соединения из этих рядов способны оказывать анксиолитическое и антидепрессивное действие, положительно влиять на обучение и память, а также проявлять противовоспалительную активность.

Диссертантом впервые выявлена способность соединений из изученных рядов N-замещенных аммонийных солей (2-этокси-2-оксоэтил) арилфосфиновых кислот (B2), фосфорилированных производных уксусной и муравьиной кислот (C5), производных тиосемикарбазидов и их циклических аналогов 1,2,4-триазол-3-тионов (T8) положительно влиять на нарушенное поведение крыс в вальпроатной модели аутизма (BMA).

Научная и практическая значимость диссертационного исследования Никитиной А.В. заключается в том, что полученные данные о психотропной и противовоспалительной активности новых соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора существенно дополняют характеристику этого перспективного для фармакологии химического класса веществ.

На основании полученных результатов были выделены наиболее активные соединения из каждого ряда: 2-этокси-2-оксоэтанаммониевая соль (2-этокси-2-оксоэтил)(4-хлорфенил) фосфиновой кислоты (B3), дифенилфосфинилметангидразид (C5) и 2-[(дифенилфосфорил)ацетил]-N-

фенилгидразин-1-карботиоамид (Т8), которые перспективны для дальнейших исследований и разработки в качестве средств с ноотропной, анксиолитической и антидепрессивной активностью. Соединения 2-[(дифенилфосфорил) ацетил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (Т8), 2-этокси-2-оксоэтанаммониевая соль (2-этокси-2-оксотил) фенилфосфиновой кислоты (В2) и дифенилфосфинилметангидразид (С5) положительно влияют на нарушенное поведение крыс в ВМА и перспективны для дальнейшего изучения в качестве средств для коррекции нарушений при РАС.

Научную новизну подтверждает патент на изобретение, касающееся соединения дифенил-фосфинилметан-гидразида (С5), обладающего анксиолитической и противовоспалительной активностью, низкой токсичностью, а также способностью корригировать расстройства аутистического спектра на модели ВМА.

Полученные Никитиной А.В. данные о психотропных свойствах новых соединений трех исследованных рядов внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликованы 24 печатные работы, включая 4 статьи в журналах, входящих в международные базы данных Scopus и/или WoS, 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 1 патент на изобретение.

Результаты диссертационного исследования и основные положения представлены на международных и всероссийских конференциях, форумах и съездах.

#### **Общая характеристика, структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах, включает 24 рисунка, 7 таблиц и имеет следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, выводы, список литературы (79 отечественных и 56 зарубежных источников), списки сокращений и иллюстративного материала, а также 18 приложений.

В разделе «Введение» рассмотрена актуальность темы исследования, отражена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту. Кроме того, представлена информация о степени достоверности и апробации результатов исследования, личном вкладе автора, публикациях в рецензируемых научных изданиях и внедрении результатов научно-исследовательской работы в практику.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает виды и распространенность основных расстройств ЦНС, существующих в настоящее время и способы их коррекции, данные о противовоспалительной активности некоторых известных психотропных средств. Приводится отдельное обоснование необходимости разработки комплексного подхода для лечения

данных заболеваний, а также описание свойств и эффектов ранее изученных производных ФКК. Кроме того, в обзоре Никитиной А.В. отражена информация о современных методах компьютерного дизайна. Обзор написан грамотным научным языком, автором подобрана современная и актуальная литература по направлению диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены объекты исследования - три ряда соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора и препараты сравнения, подробно описан общий план-дизайн исследования, методы поведенческого тестирования, модель оценки противовоспалительной активности, методика исследования острой токсичности. Также в главе изложен способ моделирования ВМА у крыс и дизайн дальнейших исследований, проведенных на этих животных.

Глава «Результаты» посвящена изложению результатов собственных исследований по прогнозу фармакологической активности программой PASS, выявлению и оценке психотропной и противовоспалительной активности трех рядов соединений, а также их способности влиять на нарушенное поведение крыс в ВМА.

Глава «Обсуждение полученных результатов» систематизирует результаты и дает возможное объяснение полученных экспериментальных данных.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели, поставленным задачам и основным положениям, выносимым на защиту.

Список литературы составлен согласно современным требованиям, содержит достаточное количество источников.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования.

В целом, диссертационная работа Никитиной А.В. производит положительное впечатление, имеет научное и практическое значение.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет. Однако, возникли некоторые вопросы, которые носят дискуссионный характер:

1. Почему критерием отбора при анализе в программе PASS явились показатели вероятной психотропной и противовоспалительной активности соединений ( $P_a$ ) не менее 0,3?
2. Помимо экспериментов по исследованию психотропной активности, Вами было изучено возможное противовоспалительное действие и влияние соединений на расстройства аутистического спектра в ВМА. Чем был обусловлен выбор именно этих направлений?

### **Заключение**

Диссертация Анастасии Вадимовны Никитиной «Соединения на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора – оптимальная платформа для создания лекарственных препаратов с различным спектром психотропной активности», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Семиной Ирины

Ивановны, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, имеющей значение для фармакологии и медицины, связанной с выявлением психотропных эффектов новых соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора, имеющих перспективу их разработки в качестве отечественных, потенциальных лекарственных средств с различным спектром психотропной активности.

По актуальности, новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической медицины, представленная диссертация полностью соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г.(в действующей редакции Постановления Правительства №62 от 25.01.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Никитина А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

#### **Официальный оппонент**

Руководитель отдела нейрпсихофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заслуженный деятель науки, профессор, доктор медицинских наук

Воронина Татьяна Александровна

Подпись профессора Ворониной Т.А. заверяю:  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», кандидат биологических наук



Васильева Екатерина Валерьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
Адрес: Россия, 125315, Москва, ул.Балтийская, д.8  
Телефон: +7(499)151-18-81  
Электронная почта: [info@academpharm.ru](mailto:info@academpharm.ru)  
Официальный сайт организации: <https://www.academpharm.ru/>