

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Никитиной Ирины Леонидовны 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 активности» представленную к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Никитиной А.В. посвящена одному из актуальных направлений фармакологии – изысканию и изучению новых потенциальных лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Учитывая значительный рост неблагоприятных факторов в современном обществе, в глобальном масштабе сохраняется четкая тенденция роста числа заболеваний ЦНС, в том числе психоэмоциональных расстройств, сопровождающихся тревогой, депрессией и нарушением когнитивных функций. Кроме того, в последние десятилетия существенно выросла распространенность расстройств аутистического спектра (РАС).

Поскольку патологии ЦНС характеризуются сложными гетерогенными процессами, терапия данных расстройств требуют соответствующего комплексного подхода и использования препаратов с мультитаргетным действием. Подобный механизм присущ фосфорилированным ацетогидразидам (ФАГ), что было доказано многолетними исследованиями, проводимыми на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Было показано, что характер биологической активности ФАГ напрямую зависит от структурных особенностей групп, входящих в состав молекул, а трансформация химической структуры приводит к изменению их биологической активности.

В связи с вышеизложенным актуальность темы диссертационного исследования Никитиной А.В., направленного на изучение психотропной активности трех рядов новых соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора не вызывает сомнений.

Создание новых оригинальных препаратов для лечения психоэмоциональных и когнитивных расстройств, включая расстройства аутистического спектра, является принципиально важным для медицины и здравоохранения.

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

Никитиной А.В. впервые в условиях эксперимента установлено, что новые представители трех рядов фосфорсодержащих соединений – N-замещенных аммонийных солей (2-этокси-2-оксоэтил)арилфосфиновых кислот, фосфорилированных производных уксусной и муравьиной кислот, производных тиосемикарбазидов и их циклических аналогов 1,2,4-триазол-3-тионов способны оказывать значимое анксиолитическое, антидепрессивное, противовоспалительное действие, положительно влиять на обучение и память, а также на нарушенное поведение крыс в вальпроатной модели аутизма (ВМА).

В каждом ряду на основании полученных результатов автором выделены наиболее активные соединения: 2-этокси-2-оксоэтанаммониевая соль (2-этокси-2-оксоэтил)(4-хлорфенил)фосфиновой кислоты (В3), дифенилфосфинилметангидразид (С5) и 2-[(дифенилфосфорил)ацетил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (Т8), которые перспективны для дальнейших исследований и разработки на их основе средств с мультимодальным действием (мнемотропным, анксиолитическим и антидепрессивным); а соединения Т8 (2-[(дифенилфосфорил)ацетил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид), В2 (2-этокси-2-оксоэтанаммониевая соль (2-этокси-2-оксоэтил)фенилфосфиновой кислоты) и С5 (дифенилфосфинилметангидразид) – для коррекции поведенческих расстройств аутистического спектра.

Также автором получен патент на изобретение – соединение дифенилфосфинилметангидразид (С5) с анксиолитическим и противовоспалительным действием, проявляющее активность на модели вальпроевого аутизма. Данные о психотропной и противовоспалительной активности новых соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора позволят дополнить характеристику этого перспективного для фармакологии и клиники химического класса веществ.

Все вышеперечисленное определяет научную новизну, высокую теоретическую и практическую значимость проведенного Никитиной А.В.

диссертационного исследования.

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

Диссертационная работа Никитиной А.В. выполнена на высоком методологическом уровне и представляет собой самостоятельное завершенное научное исследование.

Достоверность полученных автором результатов подтверждается достаточным количеством животных (использовано в общей сложности 2836 белых нелинейных мышей-самцов и 378 крыс линии Wistar), выбором адекватных поставленным задачам информативных методов исследования (прогностические (PASS); метод оценки острой токсичности; батарея поведенческих тестов, модель ВМА), грамотно выстроенным дизайном (последовательное использование расчетных *in silico* и *in vivo* методов исследований). Анализ данных проведен с применением современного программного обеспечения, в том числе методов автоматической регистрации поведенческих тестов, статистического анализа. Полученные выводы, положения, выносимые на защиту обоснованы полученными результатами, логично вытекают из существа работы и не вызывают возражений.

### **Полнота освещения основных результатов в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 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. Получен 1 патент на изобретение. Результаты диссертационного исследования и основные положения представлены в виде научных докладов на международных и всероссийских конференциях, форумах и съездах.

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

Диссертационная работа Никитиной А.В., изложенная на 116 печатных листах, построена классически, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, сокращений и иллюстративного материала. Диссертация включает 24 рисунка, 7 таблиц, а также 18

приложений.

Глава **«Обзор литературы»** включает анализ 135 источников (79 отечественных и 56 зарубежных). Автор описывает распространенность, существующие в настоящее время способы коррекции расстройств центральной нервной системы, характеризует ранее изученные производные фосфорилированных карбоновых кислот.

**В «Материалах и методах исследования»** подробно описан дизайн исследования, протоколы проведенных поведенческих тестов, методика оценки острой токсичности и противовоспалительной активности, способ моделирования ВМА у крыс. В начале главы приведены таблицы со структурами новых исследуемых в рамках диссертационной работы фосфорсодержащих соединений.

**В главе «Результаты»** приводятся данные собственных исследований по выявлению и оценке психотропной (мнотропной, антидепрессивной, анксиолитической) и противовоспалительной активности трех рядов соединений, а также их способности влиять на нарушенное поведение крыс в ВМА, отмечаются основные закономерности и выявленные взаимосвязи фармакологической активности соединений от химической структуры. Объектами исследования явились 3 ряда фосфорсодержащих соединений (всего 48 соединений), из них 29 было исследовано в поведенческих тестах и изучена их острая токсичность.

**В главе «Обсуждение полученных результатов»** соискатель последовательно и логично обобщил полученные данные и обосновал перспективность разработки веществ с плейотропным действием на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора в качестве средств фармакологической коррекции нарушений аутистического спектра.

**Выводы и научно-практические рекомендации** соответствуют цели и задачам исследования, логически вытекают из содержания работы. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как объемом выполненных исследований, так и качеством обработки экспериментальных данных.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

### **Вопросы и замечания**

В целом, диссертационная работа Никитиной А.В. производит хорошее впечатление, она хорошо выверена, написана логично, правильным литературным языком, имеет высокое научное и практическое значение.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет. В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы, возникшие в результате анализа работы:

1. С чем связан выбор модели ВМА для подтверждения перспективности изученных соединений, как можно охарактеризовать валидность этой модели (прогностическая, наглядная, конструктивная)? Почему в качестве препаратов сравнения на этой модели были использованы два препарата амитриптилин и рисперидон?
2. Почему при оценке соединений на грызунах использовался внутрибрюшинный путь введения, проводилась ли прогностическая оценка токсикологических / фармацевтических / фармакокинетических характеристик изученных молекул?
3. В качестве теста для исследования противовоспалительной активности использован тест каррагенинового отека, с чем связан выбор этого метода; можно ли на основании полученных результатов предположить способность молекул влиять на выраженность нейровоспаления?
4. Можно ли эффект В14, Т8 и Т13 в тесте «принудительного плавания» интерпретировать как только антидепрессивный, если в этих же дозах они значительно повышали горизонтальную двигательную активность в тесте «открытое поле», каков потенциальный механизм антидепрессивного действия?

### **Заключение**

Диссертационная работа Никитиной Анастасии Вадимовны «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 законченным научно-квалификационным исследованием, которое содержит решение важной научной задачи – оценены нейрпсихотропные эффекты в новых рядах соединений на основе фосфорильного фрагмента с четырехкоординированным атомом фосфора как потенциальных лекарственных средств с различным спектром психотропной активности, имеющей значение для фармакологии и медицины.

Актуальность проблемы, методический подход, научная новизна, практическая и теоретическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации пункту 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 Анастасия Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры фармакологии  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России  
«30» мая 2024 года

И.Л. Никитина

Подпись доктора медицинских наук Никитиной И.Л. удостоверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доктор  
фармацевтических наук, профессор  
Мещерякова Светлана Алексеевна

С.А. Мещерякова

«30» мая 2024 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации:

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

E-mail: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru)

Официальный сайт: <https://bashgmu.ru/>