

Мифтахова Альбина Флюровна

**СКРИНИНГ В РЯДУ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И
ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ
5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-2-(ТИЕТАНИЛ-3)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Вахитова Юлия Венеровна – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, главный научный сотрудник НИЛ химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 года в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации: <https://kazangmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Депрессивные расстройства являются одной из ведущих причин нетрудоспособности (13-е место среди глобальных причин бремени болезней и травм), которые к 2030 году займут место в тройке основных причин бремени болезней в странах с высоким уровнем доходов (WHO 2025).

Несмотря на ежегодный рост назначений антидепрессантов, распространенность депрессии не снижается, а доля резистентных форм остается стабильно высокой: у 60% пациентов первая линия терапии неэффективна (Heerlein K. et al., 2021), а 30% больных не достигают ремиссии после последовательного применения нескольких антидепрессантов (McIntyre E. et al., 2023). Поэтому поиск индивидуализированных стратегий лечения и новых классов антидепрессантов является актуальным. Перспективным для поиска является класс тиетансодержащих гетероциклических соединений. Гетероциклы лидируют среди структурных платформ для разработки лекарственных средств, а введение в молекулу 4-членного тиетанового цикла позволяет модулировать их фармакокинетические свойства (Carroccia L. et al., 2014), поэтому поиск новых антидепрессантов в рядах тиетансодержащих гетероциклов является перспективным.

Степень разработанности проблемы

В ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России проводятся систематические исследования по синтезу и изучению биологической активности новых тиетансодержащих гетероциклических соединений, найдены вещества, проявляющие антидепрессивную и другие виды психотропной активности (Никитина И.Л. и др., 2023). Особое внимание отводится 1,2,4-триазолу, который послужил основой для разработки многих лекарственных средств, в том числе, антидепрессантов тразодона, нефазодона и этоперидона. Ежегодно в мире публикуется более 100 новых работ по синтезу и биологической активности тиетанов (Reaxys, 2025).

Цель исследования

Поиск антидепрессантов в рядах 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, 1-(тиетанил-3)имидазолов и тиетансодержащих 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных

кислот, 1,2,4-триазол-3-онов; фармакологическая оценка антидепрессивной активности и механизма действия соединения-лидера.

Задачи исследования

1. Скрининг на антидепрессивную активность в ряду новых титансодержащих гетероциклических соединений (21 вещество) в тестах подвешивания за хвост и принудительного плавания и характеристика активных соединений с помощью тестов ротарод, горячая пластина, приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле и тестов нейрофармакологического взаимодействия.

2. Изучение параметров острой токсичности отобранных в скрининге соединений *in vivo* на мышах.

3. Прогноз *in silico* токсических рисков, физико-химических, фармакокинетических параметров и фармацевтического потенциала отобранных в скрининге соединений.

4. Экспериментальная оценка терапевтического диапазона и характеристик антидепрессивной активности соединения-лидера – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она.

5. Изучение механизма антидепрессивного действия соединения-лидера с помощью батареи тестов нейрофармакологического взаимодействия (апоморфиновая гипотермия, влияние на эффекты L-ДОФА, галоперидоловая каталепсия, ареколиновый тремор, пикротоксиновые судороги, резерпиновый тест, тесты с антагонистами серотониновых (WAY100635, кетансерин, ондансетрон) и адренергических (йохимбин) рецепторов).

6. Углубленное изучение антидепрессивной активности соединения-лидера (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она) на модели зоосоциального взаимодействия крыс.

7. Оценка способности соединения-лидера (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она) корректировать проявления депрессивно-подобного состояния на модели резерпиновой депрессии крыс.

Научная новизна

Проведен скрининг в ряду новых гетероциклических соединений (n=21) при однократном внутрибрюшинном (в/б) введении мышам-самцам, относящихся к классам 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, титансодержащих 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, титансодержащих 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот, 1-(тиетанил-

3)имидазолов, тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-онов, в результате которого найдены соединения, проявляющие антидепрессивную активность, сравнимую или превосходящую активность амитриптилина. Анализ зависимости «структура-активность» в ряду изученных тиетансодержащих гетероциклов позволил заключить, что тиетановый цикл является необходимым скаффолдом для реализации антидепрессивного эффекта, а его окисление приводит к снижению или полной утрате антидепрессивной активности.

Дана первичная токсикологическая характеристика (проведен прогноз токсических рисков и величины LD₅₀ (при 2 способах введения) *in silico*, оценены параметры острой токсичности при в/б введении) и изучен спектр фармакодинамических эффектов (седативный, анксиолитический, анальгетический) шести найденных активных соединений из классов тиетансодержащих производных 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантина, 1-(тиетанил-3)имидазолов и тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-она.

В тестах нейрофармакологического взаимодействия установлен возможный механизм антидепрессивного действия 6 соединений (морфолиновой соли 2-[3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (лабораторный шифр P19), 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (лабораторный шифр M2), 3-метил-8-морфолино-1-пропил-7-(1,1-диоксетиетанил-3)ксантина (лабораторный шифр Ф78), ди[(4-диметиламинофенил)метиленгидразид] 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (лабораторный шифр В74), дикалиевой соли 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (лабораторный шифр В92) и 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (лабораторный шифр G78)).

Впервые эффект соединения-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78) изучен на двух моделях депрессии у крыс с использованием факторного анализа, позволяющего оценить влияние как отдельных факторов (Терапия, Время), так и их совокупности на проявление антидепрессивного эффекта соединения.

На модели зоосоциального взаимодействия (ЗСВ, парадигма резидент-интродер) продемонстрирован антидепрессивный эффект соединения-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78), охарактеризовано его влияние на индивидуальное поведение крыс-интродеров в условиях непродолжительного зоосоциального стресса. Предложен метод унификации оценки влияния соединений на индивидуальное поведение крыс с учетом

временной динамики паттернов и типов поведения. Показано, что эффект соединения-лидера (G78) реализуется до момента формирования поведения отчаяния и связан с изменением индивидуального поведения животных в условиях социального стресса.

Установлено, что соединение-лидер 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он на модели резерпиновой депрессии крыс эффективно (сравнимо с амитриптилином) корригировало депрессивно-подобное поведение крыс (снижало дефицит самоухода, поведение отчаяния и повышал предпочтение 1% раствора сахарозы), что сопровождалось улучшением патогистоморфологических изменений в гиппокампе крыс (увеличивалась экспрессия ключевого антиапоптотического белка семейства BCL-2 и уровня BDNF, снижалась экспрессия глиального фибриллярного кислого белка GFAP).

Научная новизна исследования подтверждена Патентами РФ на изобретение №2459818 и №2537948.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного скрининга создана база данных производных тиетансодержащих гетероциклов, проявляющих антидепрессивную активность, определены перспективные базовые структуры для поиска и дальнейшего изучения потенциальных драг-кандидатов. Найдено новое производное тиетансодержащего 1,2,4-триазол-3-она – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он, обладающее антидепрессивной активностью, сравнимой с амитриптилином, отличающееся меньшей токсичностью (относится к классу малотоксичных веществ при в/б введении по классификации Сидорова К. К.), отсутствием седативного действия и превосходящее его по терапевтическому индексу в 3,4 раза.

В тестах нейрофармакологического взаимодействия установлено, что механизм антидепрессивного эффекта 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она связан с влиянием на серотонинергическую (блокада серотониновых 5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-рецепторов, стимуляция 5HT₁-рецепторов), норадренергическую (блокада α₂-адренорецепторов и транспортера норадреналина) и, опосредованно, дофаминергическую нейротрансмиссии.

Показано, что антидепрессивный эффект молекулы-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она на модели ЗСВ характеризуется снижением агрессивности крыс, повышением защитного поведения, как за счет активных, так и пассивных форм защиты, а также повышением социальной адаптивности, что отличает его от препарата сравнения амитриптилина, который

характеризуется повышением агрессивного защитного поведения. Выявленные позитивные изменения в поведении стрессированных крыс-интродеров, получавших 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он, являются отражением антидепрессивного эффекта соединения и сопровождаются снижением выраженности поведения отчаяния в тесте принудительного плавания, а также дефицита самоухода. Продемонстрирована целесообразность использования модели острого социального стресса (длительность наблюдения 7 дней) для характеристики соединений с антидепрессивным эффектом.

На модели резерпиновой депрессии крыс установлено, что антидепрессивный эффект соединения-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78) сравним с эффектом amitriptilina (по ключевым клиническим и поведенческим показателям) и сопровождается улучшением патогистоморфологических изменений в гиппокампе крыс (увеличением BCL-2+ клеток и уровня BDNF, снижением GFAP+ клеток и увеличением площади ядер нейронов). Способность G78 улучшать патогистоморфологическую картину отличается от эффекта amitriptilina влиянием на компактность размещения нейронов и снижением выраженности астроглиоза.

С помощью комплекса выполненных *in vivo* и *in silico* исследований обоснована целесообразность дальнейшего изучения 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она с целью создания на его основе нового лекарственного средства для лечения депрессий.

Методология и методы исследования

В работе использованы современные фармакологические, токсикологические, прогностические (*in silico*), иммунологические, гистоморфологические и статистические методы.

Исследования на животных проведены в соответствии с Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986), правилами лабораторной практики, регламентирующими проведение доклинических исследований в РФ. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №9–2025).

Положения, выносимые на защиту

1. Соединения 3-метил-8-морфолино-1-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин, морфолиновая соль 2-[3-метил-1-пропил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-

тио]уксусная кислота, ди[(4-диметиламинофенил)метиленгидразид] 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, дикалиевая соль 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он относятся к классу малотоксичных веществ и оказывают антидепрессивный эффект, механизм которого обусловлен мультимодальным рецепторным действием, ведущим к изменению норадренергической, серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

2. Соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78) – в широком диапазоне доз вызывает антидепрессивный эффект, который связан со стимуляцией 5HT_{1A}-рецепторов, блокадой серотониновых 5HT_{2A/2C}-рецепторов, 5HT₃-рецепторов, α 2-адренорецепторов и транспортера норадреналина, имеет благоприятные прогностические токсикологические, фармакокинетические и фармацевтические характеристики.

3. На моделях депрессии у крыс G78 эффективно корректирует депрессивно-подобные симптомы (повышает предпочтение сахарозы, снижает дефицит самоухода, поведение отчаяния) и модулирует социальное поведение (сдвигает этограмму поведения интродеров от коммуникаций с агрессором (резидентом) в пользу активной обороны), а также улучшает морфометрические и иммуногистохимические параметры гиппокампа крыс.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом исследований, применением современных методов и подходов к оценке нейропсихотропной активности, а также величиной, однородностью выборок субъектов исследования и применением адекватных методов статистической обработки данных.

Апробация диссертации проведена на заседании научной проблемной комиссии «Фармакология, клиническая фармакология» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол №24 от 27.03.2026 г.).

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Киев, 2011), на III Всероссийском научно-практическом семинаре «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» (Волгоград, 2011), на Ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011), на Всероссийской Байкальской научно-практической конференции

(Иркутск, 2012), на 77-й, 79-й, 80-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых (Уфа, 2012, 2014, 2015), на VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Молодая фармация-потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2017), на XXVI и XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019, 2021), на II Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань, 2020).

Основные результаты диссертации опубликованы в 25 научных публикациях, из них 6 работ – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований (из них 5 статей в журналах, индексируемых базой данных Scopus). Получено 2 патента на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Данные о взаимосвязи структуры и фармакологической активности изученных соединений станут основой для оптимизации методов синтеза новых тиетансодержащих гетероциклических соединений и внедрены в преподавание на кафедрах фармакологии и фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор является основным исполнителем, принимал активное участие в планировании и выполнении всех этапов исследования, проводил статистическую обработку данных, описывал и анализировал полученные результаты, а также участвовал в подготовке статей для публикации в научных рецензируемых журналах и написал текст и автореферат диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и список используемой литературы (включает 292 источников, из них 57 отечественных и 235 зарубежных). Диссертация содержит 24 таблицы, 80 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 1760 мышах (18–25 г) и 80 крысах (200–250 г) самцах, содержащихся в условиях 12-часового светового режима при свободном доступе к воде и пище.

В работе изучена активность 21 нового производного тиетансодержащих гетероциклов¹ (таблица 1) при в/б введении.

Таблица 1 – Структурные формулы тиетансодержащих гетероциклов

Класс	Структурная формула
1-Алкил-8-аминоалкил-3-метилксантины	
Тиетансодержащие 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантины	
Тиетансодержащие 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусные кислоты	
1-(Тиетанил-3)имидазолы	
Тиетансодержащие 1,2,4-триазол-3-оны	

В работы применены поведенческие тесты подвешивание за хвост (TST), принудительное плавание (FST), открытое поле (ОП), приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), горячая пластина (ТПП), ротарод; тесты нейрофармакологического взаимодействия: апоморфиновая и L-ДОФА гипотермия, галоперидоловая каталепсия, 5-окситриптофановый (5-ОТФ) гиперкинез, ареколиновый тремор, пикротоксиновые судороги, резерпиновый тест (акинезия, птоз, гипотермия), тесты с антагонистами рецепторов

¹ Выражаем благодарность за синтез соединений сотрудникам кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии БГМУ профессору, д. фарм. н. Халиуллину Ф.А. и д. фарм. н. Клен Е.Э.

(WAY100635, кетансерин, ондансетрон, йохимбин). Соединение-лидер оценивали на моделях резерпиновой депрессии и 3CB, уровень BDNF определяли иммуноферментным анализом, GFAP и BCL-2 – иммуногистохимически. Дизайн моделей приведен на рисунке 1. Острая токсичность изучена *in vivo* на мышах и оценена *in silico* (GUSAR online); прогноз токсических рисков, ADME-характеристик проведен на платформах Osiris DataWarrior, Osiris property explorer, SwissADME, vEGG.

А



Б



Рисунок 1 – Дизайн моделей зоосоциального взаимодействия (А) и резерпиновой депрессии (Б)

Примечание – FST – тест принудительное плавание, ОП – тест открытое поле, ПКЛ – тест приподнятый крестообразный лабиринт, ИГХ – иммуногистохимия.

Статистический анализ выполнен в среде R (3.6.2). Основой анализа являлись непараметрические методы. Для лонгитюдных экспериментов применена непараметрическая факторная модель с расчетом показателя относительного эффекта терапии (RTE) (Bruner A.G. и др., 2001). Для попарного сравнения применены критерии Манна-Уитни, Уилкоксона и Уэлча. Результаты представлены с помощью описательных статистик (среднее, медиана (Me),

квартили, межквартильный интервал (IQR), 95% доверительные интервалы). Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Скрининг антидепрессивной активности проведён в FST и TST при однократном в/б введении в дозах, эквимоларных 10 мг/кг амитриптилина. Среди производных 1-(тиетанил-3)имидазолов снижение длительности иммобилизации (ДИМ) в TST выявлено у В74 (на 63%), в FST – при введении В74 (на 32%), В92 (66%) и В100/1 (на 34%) ($p < 0,05$). Среди производных тиетансодержащих 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот наибольшую активность проявляли Р19 (снижал ДИМ TST на 33%, ДИМ FST на 32%, ИД на 20%, $p < 0,05$) и М2 (снижал ДИМ TST на 17%, ИД на 11%, $p < 0,05$). Среди производных тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-она антидепрессивный эффект вызывали G78 (снижал ДИМ в TST на 30%, в FST на 22%, ИД на 28%, $p < 0,05$).

В ОП соединения G78, В74, В92, Р19, М2, Ф78 не влияли на локомоторную активность (за исключением Ф78, повышавшего перемещение и ориентировочно-исследовательскую активность), и не проявляли активности в ПКЛ, ротарод и ТГП. При однократном в/б введении неинбредным мышам-самцам все 6 соединений отнесены к 4 классу малотоксичных веществ по классификации Сидорова К. К. (1973). Прогностическая оценка *in silico* 6 соединений (G78, В74, В92, Ф78, М2, Р19) позволила отобрать для дальнейшего изучения G78.

В тестах нейрофармакологического взаимодействия G78 снижал галоперидоловую каталепсию (2 мг/кг), усугублял апоморфиновую гипотермию, снижал количество кивков в тесте с 5-ОТФ, не препятствовал L-ДОФА-гипотермии, не влиял на ареколиновый тремор и пикротоксиновые судороги (2 и 8,5 мг/кг). В тесте с резерпином G78 усугублял гипотермию, не влиял на акинезию, снижал птоз в дозе 2 мг/кг и усугублял в дозе 8,5 мг/кг. WAY100635 противодействовал антидепрессивному эффекту G78, ондансетрон усиливал, а йохимбин и кетансерин вызывали четкую тенденцию к его усилению.

При 14-кратном в/б введении антидепрессивный эффект G78 (2 и 8,5 мг/кг) сохранялся: ДИМ FST снижалась на 52% и 55%, ИД на 46% и 35% соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 2). При оценке диапазона действующих доз G78 (0,2-140 мг/кг, в/б) установлено значимое снижение ДИМ FST (2-70 мг/кг) и ИД (0,2-8 мг/кг), рассчитаны ED_{50} и терапевтический индекс (ТИ), которые составили $19,74 \pm 6,27$ и 42,58 (ДИМ).

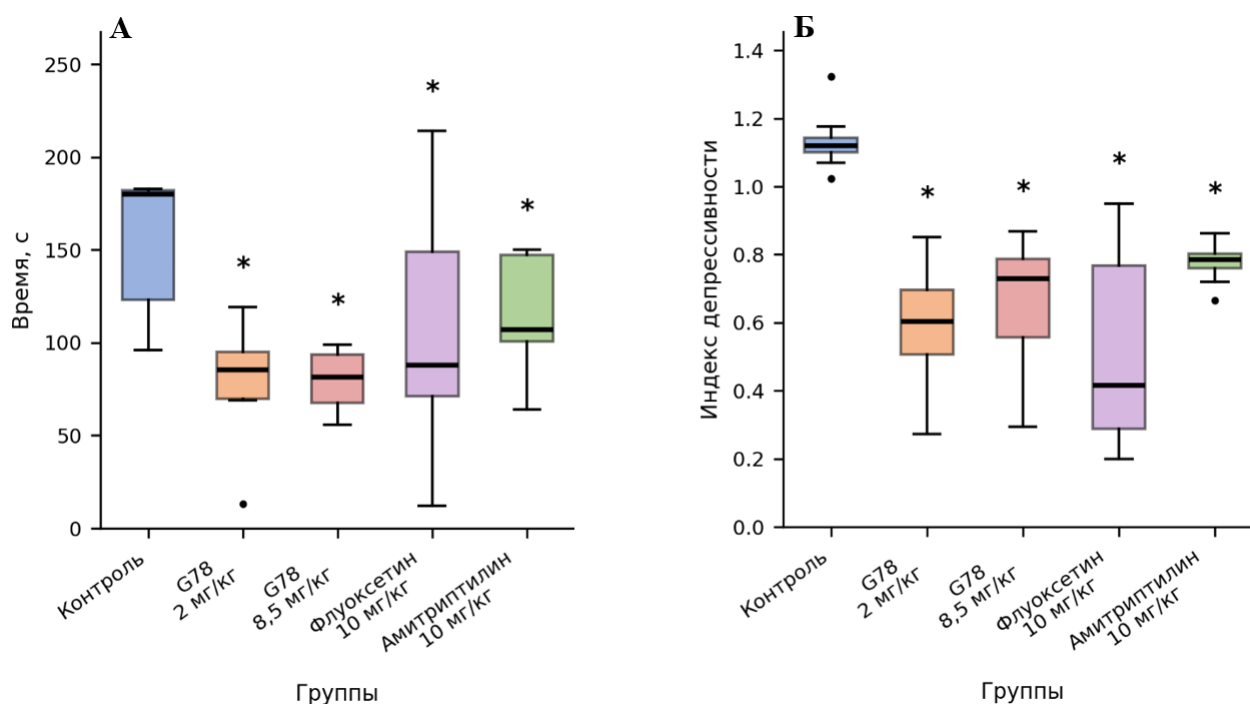


Рисунок 2 – Влияние G78 в тесте принудительного плавания при 14-кратном внутрибрюшинном введении мышам-самцам на: А - длительность иммобилизации, Б - индекс депрессивности

Примечание – на рисунке приведены Me, квантили, $Me \pm 1,5 * IQR$. Точки – наблюдения за границами диапазона. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем для критерия Манна-Уитни.

На модели ЗСВ проведено 2 лонгитюдных эксперимента, в каждом из которых крыс рандомизировали на 4 группы ($n=6$ в группе): контроль (получали растворитель), G78 / амитриптилин (получали препарат), Стресс (подвергались ЗСВ и получали растворитель), Стресс + G78 / амитриптилин (подвергались ЗСВ и получали препарат). Анализировали длительность типов поведения, отдельных поведенческих паттернов и рассчитывали их средний удельный вес (СУВ):

$$СУВ = \frac{\sum_{i=0}^{+5} ДП_{i-+5 \text{ дни}}}{6} * 100; \quad (1)$$

$$ДП = \frac{\text{длительность (с)}}{600 \text{ с}}; \quad (2)$$

где ДП – доля паттерна / типа поведения; 600 с – общее время регистрации; 6 – количество дней наблюдения.

Дизайн эксперимента приведен на рисунке 1.

G78 снижал «нападение» (на +5 день на 100%, $p=0,017$, $p_{fa}=0,006$), «социальное исследование» (СУВ на 6,1%, $p=0,066$, $p_{fa}=0,022$), «перемещение» (факторный анализ $p<0,0001$) и «стойку с упором» ($p_{fa}=0,046$), повышал «борьбу» (на +5 день в 46 раз, $p=0,019$, $p_{fa}=0,020$), «защиту» (СУВ на 7,3%,

$p=0,045$, $p_{fa}=0,030$) (в том числе, «замирание» [$p_{fa}=0,003$] и «бегство» [СУВ на 0,3%, $p=0,010$, $p_{fa}=0,015$]) (рисунок 3).

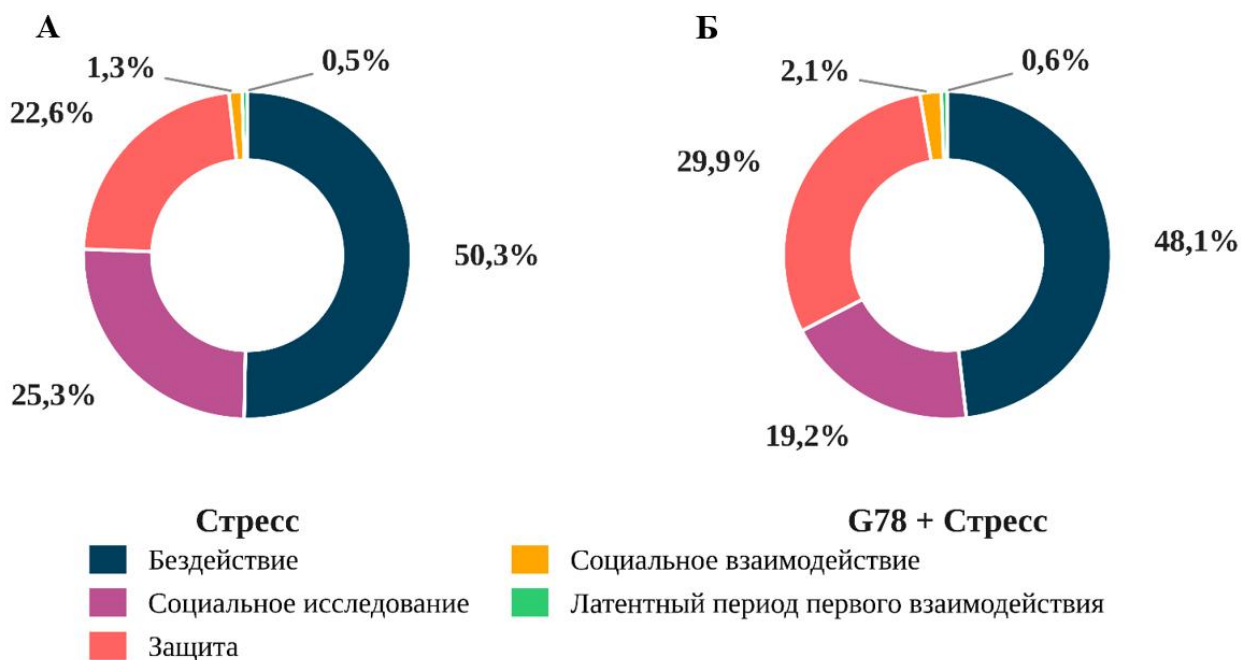


Рисунок 3 – Структура поведения крыс при введении G78 на модели ЗСВ, в группах: А – Стресс, Б – Стресс + G78

Амитриптилин повышал «социальное взаимодействие» интродуторов по сравнению с группой Стресс (преимущественно за счёт «нападения»), повышал «защиту» за счёт активных («защитная вертикальная стойка» и «движение прочь») и пассивных форм («замирание»), не влиял на «социальное исследование» и вызывал чёткую тенденцию к повышению «латентного периода подчинения».

G78 оказывал антидепрессивный эффект, снижая ДИМ стрессированных интродуторов в FST (на 46,4% по сравнению с группой Стресс) и дефицит самоухода ($p=0,021$; на 20% по сравнению с группой Стресс, рисунок 4), предотвращал ЗСВ-индуцированную атрофию тимуса и не влиял на прирост массы тела и потребление пищи как у интактных, так и у животных, подвергнутых стрессу. Амитриптилин, в отличие от G78, значимо снижал потребление пищи крысами и не влиял на массу внутренних органов.

Таким образом, G78, вызывая антидепрессивный эффект, способствует адаптации интродуторов к острому стрессу, повышая активный контроль над социальной средой, при этом наблюдалось снижение «социального исследования» и не изменялось «социальное взаимодействие», что отличает его от амитриптилина, который повышал «социальное взаимодействие» (за счёт

роста агрессии – «нападения» интродуров при отсутствии влияния на «борьбу») и не влиял на «социальное исследование». Стратегия адаптации интродуров к острому стрессу под влиянием G78 была связана со сдвигом этограммы поведения интродуров от коммуникаций с агрессором (резидентом) в пользу активной обороны, что не характерно для amitriptiline, сдвигающего этограммы поведения в сторону коммуникаций с агрессором (нападения на резидентов), а не защитного поведения.

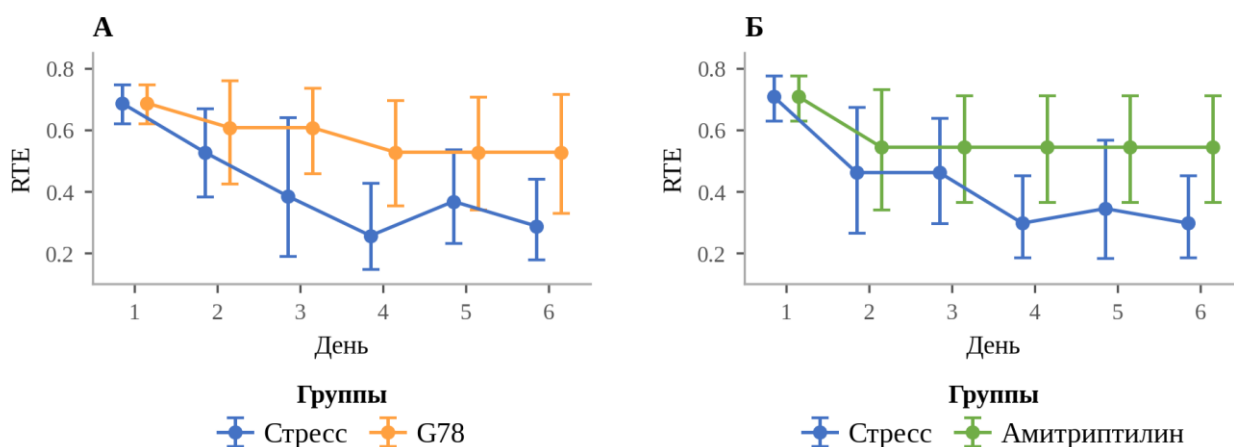


Рисунок 4 – Непараметрические оценки состояния шерсти крыс, подвергшихся ЗСВ, при введении: А – G78 (8,5 мг/кг), Б – amitriptiline (10 мг/кг)

Примечание – по оси X приведены временные точки, по оси Y – относительный эффект терапии (RTE), 95% доверительный интервал.

На модели резерпиновой депрессии крыс случайным образом разделили на 4 группы (n=10 в каждой): контроль (растворитель); резерпин (резерпин, 0,5 мг/кг); amitriptiline (резерпин + amitriptiline 10 мг/кг); G78 (резерпин + G78 8,5 мг/кг). Дизайн эксперимента приведен на рисунке 1.

G78 купировал симптомы резерпин-индуцированной депрессии: снижал ДИМ и ИД в FST (на 87% и 53% по сравнению с резерпином, $p<0,001$), по выраженности эффект превосходил эффект amitriptiline (на 80% по ДИМ и на 29% по ИД, $p=0,035$) (рисунок 5). Также G78 на +6 день снижал предпочтение сахарозы (на 11,5% по сравнению с резерпином) и устранял ее сравнимо с amitriptiline в конечной точке ($p<0,001$) (рисунок 6). Выраженность дефицита самоухода у крыс, получавших G78, снижалась на +6 день (на 25%, $p=0,150$) и +12 день (на 25%, $p=0,002$) по сравнению с резерпином.

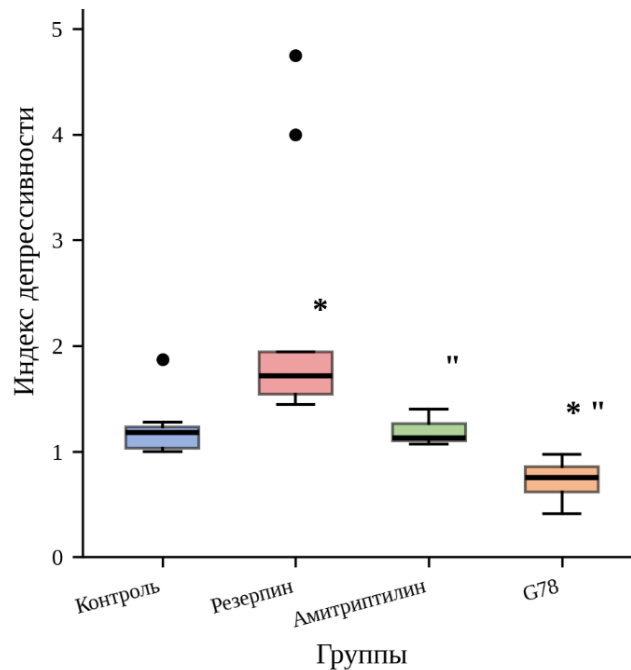


Рисунок 5 – Влияние G78 (8,5 мг/кг) на индекс депрессивности крыс с резерпин-индуцированной депрессией в тесте принудительного плавания

Примечание – на рисунке приведены Ме, квартили, $Me \pm 1,5 * IQR$. Точки – наблюдения за границами диапазона. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем, " – $p < 0,05$ по сравнению с резерпином для критерия Манна-Уитни.

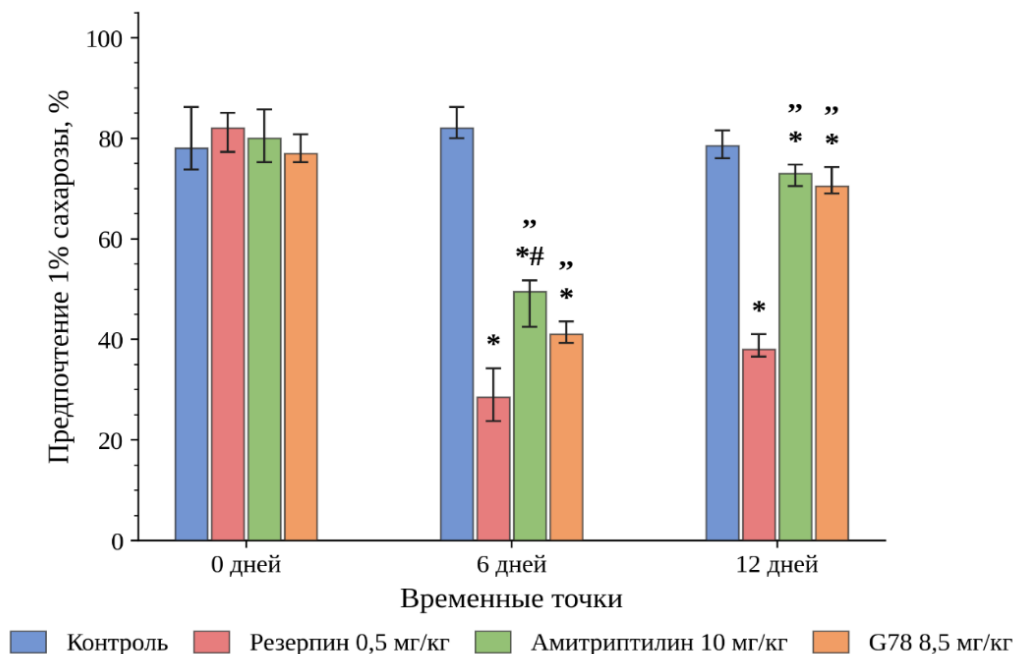


Рисунок 6 – Влияние G78 (8,5 мг/кг) на индекс депрессивности крыс с резерпин-индуцированной депрессией в тесте принудительного плавания

Примечание – на рисунке приведены Ме, квартили, $Me \pm 1,5 * IQR$. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем, " – $p < 0,05$ по сравнению с резерпином для критерия Манна-Уитни.

G78 улучшал гистоморфологическую картину гиппокампа по сравнению с резерпином: увеличивал площадь ядра нейронов (в CA3, DG), снижал астроглиоз (плотность GFAP+ клеток в CA1, CA3, DG) и увеличивал экспрессию BCL-2 (в CA1, CA3 и DG) ($p < 0,05$). Эффект G78 превосходил эффект amitriptилина по влиянию на площадь ядра в DG (выше на 30,8%, $p < 0,05$).

G78 вызывал четкую тенденцию к повышению BDNF в гиппокампе в 2,4 раза по сравнению с резерпином, эффект был сопоставим с эффектом amitriptилина (повышение в 2 раза). G78 и amitriptилин не корректировали резерпин-индуцированную гиподинамию и изменение массы внутренних органов.

Таким образом, продемонстрирована перспективность классов тиетансодержащих 1,2,4-триазолов, имидазолов и ксантинов для поиска новых антидепрессантов и целесообразность дальнейшей разработки 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78).

ВЫВОДЫ

1. Новые тиетансодержащие производные гетероциклов с лабораторными шифрами G78 (8,5 мг/кг), B74 (21,5 мг/кг), P19 (16,5 мг/кг), Ф78 (14,3 мг/кг), B92 (13,8 мг/кг) и M2 (12,9 мг/кг) при однократном внутрибрюшинном введении мышам-самцам проявляли антидепрессивную активность, значимо снижая длительность иммобилизации (на 22-66%) и индекс депрессивности (на 11-28%) в тесте принудительного плавания, длительность иммобилизации в тесте подвешивания за хвост (на 17-63%), что связано с мультимодальным рецепторным механизмом действия (по данным тестов нейрофармакологического взаимодействия). Соединения не проявляли психоактивирующего (за исключением Ф78), анксиолитического, моторно-депрессивного и анальгетического действия.

2. Соединения G78, B74, P19, Ф78, B92 и M2 при однократном внутрибрюшинном введении мышам-самцам относятся к классу малотоксичных соединений (IV класс по классификации Сидорова К.К., 1973).

3. Прогноз токсических рисков, физико-химических и фармакокинетических свойств *in silico* позволил заключить, что из отобранных в скрининге веществ соединения с лабораторным шифром G78 (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он), B92 (дикалиевая соль 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты) и Ф78 (3-метил-8-морфолино-1-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин) не должны влиять на репродуктивную функцию, вызывать раздражающее, мутагенное и онкогенное

действие, отвечают «правилу пяти» Липинского и правилу Вебера, обладают хорошей растворимостью в жидкостях, приемлемой липофильностью и перспективны для дальнейшего исследования.

4. Соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78) – оказывает антидепрессивное действие как при однократном, так и при курсовом (14-кратном) введении (снижает ДИМ FST на 52-55%, ИД на 35-46%), является малотоксичным веществом (4 класс токсичности при в/б введении мышам), превосходит препараты сравнения амитриптилин и флуоксетин по терапевтическому индексу ($T=42,6$ против $T=12,5$ и $T=9$ соответственно).

5. В тестах нейрофармакологического взаимодействия показано, что 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78) значительно усиливал апоморфиновую и резерпиновую гипотермию, снижал галоперидоловую каталепсию, 5-ОТФ-гиперкинез, усугублял (8,5 мг/кг) или снижал (2 мг/кг) резерпиновый птоз, не влиял на резерпиновую акинезию, L-ДОФА гипотермию, ареколиновый тремор и пикротоксиновые судороги. Антидепрессивный эффект G78 ослабевал под влиянием WAY100635, усиливался под влиянием ондансетрона, йохимбина и кетансерина, что свидетельствует о влиянии на серотонинергическую (стимуляция 5HT1-рецепторов, блокада серотониновых 5HT2A/2C-, 5HT3-рецепторов), норадренергическую (блокада $\alpha 2$ -адренорецепторов, транспортера норадреналина) и, опосредованно, дофаминергическую нейротрансмиссию.

6. На модели зоосоциального взаимодействия 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78) (8,5 мг/кг в/б, с 0 по +6 день), вызывая антидепрессивный эффект (снижал ДИМ в FST на 55%, $p=0,045$; снижал дефицит самоухода, $p_{\text{терапия}}=0,0205$), способствовал адаптации интродеров к острому социальному стрессу: значительно снижал агрессивность («нападение» [$p_{\text{терапия}}=0,006$]), повышал социальную адаптивность («социальное исследование» [$p_{\text{терапия}}=0,022$], «борьба» [$p_{\text{терапия}}=0,020$]) и защитное поведение [$p_{\text{терапия}}=0,030$] («замирание» [$p_{\text{терапия}}=0,003$] и «бегство» [$p_{\text{терапия}}=0,015$]) стрессированных крыс-интродеров. Изменения этограммы поведения выявлены как при анализе структуры поведения (удельного веса типов поведения и паттернов) интродеров, так и при попарном сравнении с группой Стресс. G78 не оказывал значимого влияния на прирост массы тела, потребление пищи, поведение крыс-интродеров в ОП, ПКЛ и корректировал снижение массы тимуса.

7. Результаты модели резерпиновой депрессии свидетельствуют, что 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78) (8,5 мг/кг в/б, с 0 по

+12 день) устранял депрессивное поведение крыс в FST (снижал ДИМ и ИД FST на 87% и 53%, $p < 0,001$), увеличивал предпочтение 1% раствора сахарозы, снижал дефицит самоухода и выраженность патогистоморфологических изменений в гиппокампе крыс (увеличивал площадь ядер нейронов в зонах СА3 и DG, снижал относительную плотность GFAP+ и повышал относительную плотность BCL-2+ материала) по сравнению с группой резерпина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Продолжить доклинические исследования с целью создания на основе 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он препарата с нейрорепрессивной активностью для лечения и профилактики депрессивных расстройств.

2. Продолжить синтез новых тиетансодержащих производных 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантина, 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, 1-(тиетанил-3)имидазолов и тиетансодержащих 1,2,4-триазол-3-онов с различными заместителями и изучение их нейрорепрессивных и нейропротективных свойств.

3. Запланировать исследование по углубленной оценке нейрорепрессивной активности 3-метил-8-морфолино-1-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантина (лабораторный шифр Ф78) и дикалиевой соли 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (лабораторный шифр В92) с целью создания драг-кандидатов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейший поиск соединений с антидепрессивной активностью в рядах тиетансодержащих гетероциклических соединений (производных 1,2,4-триазола, ксантина и имидазола).

Планируется исследование молекулярно-биологических механизмов действия соединения-лидера (G78) и проведение комплекса доклинических токсикологических исследований с целью разработки кандидата в лекарства для лечения депрессивных расстройств.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-Н-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина [и др.] // Биологически активные вещества:

фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: материалы конференции. – Киев: Mavis, 2011. – С. 205-206.

2. Поиск соединений с антидепрессивной активностью среди новых производных 2-тиетанил-1,2,4-триазол-3-она и 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов / И.Л. Никитина, **А.Ф. Мифтахова**, О.А. Иванова [и др.] // Фармация и общественное здоровье: материалы конференции. – Екатеринбург, 2011. – С. 370-372.

3. **Мифтахова, А.Ф.** Изучение антидепрессивной активности новых производных 3-метил-1-пропилксантина / **А.Ф. Мифтахова**, О.А. Иванова, И.Л. Никитина // Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: материалы III Всероссийского научно-практического семинара. – Волгоград: изд-во ВолГМУ, 2011. – С. 56-57.

4. **Мифтахова, А.Ф.** Поиск новых производных тиетансодержащих ксантинов с антидепрессивной активностью / **А.Ф. Мифтахова** // Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция: материалы конференции молодых ученых. – Иркутск: изд-во ИГМУ, 2012. – С. 12-13.

5. **Мифтахова, А.Ф.** Антидепрессивная активность новых производных тиетансодержащих ксантинов / **А.Ф. Мифтахова** // 77 Республиканская конференция студентов и молодых ученых: материалы конференции. – Уфа: БГМУ, 2012. – С. 42-44.

6. **Мифтахова, А.Ф.** Характеристика антидепрессивной активности нового 3-ариллокситиетандиоксида / **А.Ф. Мифтахова**, Н.Р. Мухамадеева // Вестник БГМУ. – 2014. – №3 (приложение). – С. 144-148.

7. Изучение механизма действия 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78) в тестах нейрофармакологического взаимодействия / А.З. Фагамова, А.В. Буланкина, М.О. Коган [и др.] // Вестник БГМУ. – 2014. – №3 (приложение). – С. 203-207.

8. **Мифтахова, А.Ф.** Антидепрессивные свойства новых производных тиетанилимидазолилдикарбоновых кислот / **А.Ф. Мифтахова**, Л.З. Янбарисова // Вестник БГМУ. – 2014. – №3 (приложение). – С. 137-143.

9. Антидепрессивная активность новых производных тиетанилазолов / А.З. Фагамова, А.В. Буланкина, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Вестник БГМУ. – 2015. – №2 (приложение). – С. 664-670.

10. Влияние гидразидов ксантинилтиоуксусных кислот на индивидуальное поведение мышей / Г.Г. Давлятова, Э.А. Кадырова, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Вестник БГМУ. – 2015. – №2 (приложение). – С. 624-628.

11. Хасанов, А.М. Изучение влияния производных тиетанилтриазолона

на эффекты Леводопы / А.М. Хасанов, Г.И. Ишмухаметов, **А.Ф. Мифтахова** // Вестник БГМУ. – 2015. – №2 (приложение). – С. 638-643.

12. Поиск антидепрессантов среди гидразидов ксантилиоуксусных кислот / Г.Г. Давлятова, Э.А. Кадырова, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Вестник БГМУ. – 2015. – №2 (приложение). – С. 619-623.

13. **Мифтахова, А.Ф.** Изучение антидепрессивной активности литиевых солей тиетанилазолов / **А.Ф. Мифтахова** // Вестник РГМУ. – 2015. – №2. – С. 347.

14. Поиск новых антидепрессантов среди производных тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазоли-4-ил]уксусных кислот / Г.А. Розит, Е.Э. Клен, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов VII Всероссийской научной конференции. - СПб.: СПХФА, 2017. – С.560.

15. **Synthesis and antidepressant activity of 2-bromo-1-(thietan-3-yl) imidazole-4,5-dicarboxylic acid derivatives / F. Khaliullin, I. Nikitina, A. Miftakhova, [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2017. – Vol. 9, №8. – P. 154-160.**

16. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №11. – С. 21-24.

17. Сравнительный фармакологический анализ антидепрессивной активности структурного изомера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она / И.Л. Никитина, **А.Ф. Мифтахова**, Е.Э. Клен [и др.] // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М.: Видокс, 2019. – С. 81-82.

18. Влияние G78 на поведение крыс в тесте зоосоциального взаимодействия / Ф.Р. Лукманова, Д.Ф. Умуткузина, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Вестник БГМУ. – 2019. - №2 (приложение). – С. 730-736

19. Синтез тиетансодержащих производных 2-(1-алкил-3-метилксантил-8-тио)уксусных кислот с антидепрессивной активностью / Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, **А.Ф. Мифтахова** [и др.] // Динамические процессы в химии элементоорганических соединений: материалы конференции. – Казань, 2020. – С. 139

20. **Мифтахова, А.Ф.** Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов в тестах нейрофармакологического взаимодействия / **А.Ф. Мифтахова, И.Л.**

Никитина, Р.А. Габидуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №1(91). – С. 52-56.

21. Синтез и антидепрессивная активность 4-алкил-5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-онов / Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина, А.Ф. Мифтахова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55, №2. – С. 35-41

22. Мифтахова, А.Ф. Оценка возможности коррекции депрессивноподобного состояния животных на модели «резерпиновой депрессии» новым производным 1,2,4-триазол-3-она / А.Ф. Мифтахова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых. – Волгоград: ВолГМУ, 2021. – С. 67-68.

23. Мифтахова, А.Ф. Влияние антагонистов 5HT_{1a}, 5HT_{2a/2c} и 5HT₃ рецепторов на антидепрессивную активность нового производного 1,2,4-триазол-3-она / А.Ф. Мифтахова // Человек и лекарство: сборник материалов XXVIII Российского национального конгресса. – М.: Видокс, 2021. – С. 59.

24. Синтез и антидепрессивная активность производных [(1-Алкил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)-сульфанил]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина, А.Ф. Мифтахова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59, №3. – С. 15-21.

25. Коррекция поведения крыс в условиях зоосоциального стресса с помощью нового тиетансодержащего гетероциклического соединения: поисковое экспериментальное исследование / А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, Г.Г. Гайсина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2026. – Т. 107, № 3. – С. 343-351.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ОТФ – 5-окситриптофан

ADME – абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция

BCL-2 – антиапоптотический белок семейства В-клеточной лимфомы 2

BDNF – мозговой нейротрофический фактор

DG – зубчатая извилина гиппокампа

ED₅₀ – средняя эффективная доза

fa – факторный анализ

FST – принудительное плавание

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок

IQR – межквартильный диапазон
LD50 – среднелетальная доза
RTE – относительный эффект терапии
TST – подвешивание за хвост
в/б – внутрибрюшинно
ДИМ – длительность иммобилизации
ДОФА – дигидроксифенилаланин
ЗСВ – зоосоциальное взаимодействие
ИД – индекс депрессивности
ОП – открытое поле
ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт
СУВ – средний удельный вес
ТГП – горячая пластина
ТИ – терапевтический индекс