

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мифтаховой Альбины Флюоровны на тему: «Скрининг в ряду тиетансодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертационное исследование Мифтаховой А.Ф. посвящено поиску и разработке новых антидепрессивных средств с поливалентным действием на основе тиетансодержащих производных гетероциклов.

Созданию лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний, к которым относятся психические расстройства и расстройства поведения, уделяется огромное внимание. В России разработка новых кандидатов в лекарства имеет особую важность, что связано с отсутствием оригинальных отечественных препаратов и доминирующими позициями дженериков. Поэтому 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, является актуальной и имеет большое значение для медицины и фармакологии.

Научная новизна исследования определяется комплексом полученных результатов. Выполнена первичная фармако-токсикологическая характеристика 21 нового тиетансодержащего гетероциклического соединения, из которых у 6 соединений в скрининге обнаружена антидепрессивная активность, сопоставимая с амитриптилином, что позволило установить значимость тиетанового цикла в структуре изученных гетероциклических производных для реализации антидепрессивного эффекта. Механизм антидепрессивного действия активных соединений был оценен автором в тестах нейрофармакологического взаимодействия, а на животных моделях (зоосоциального стресса и резерпиновой депрессии) продемонстрировано, что антидепрессивный эффект соединения-лидера – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78) реализуется до

формирования поведения отчаяния и сопровождается нейропротекторной активностью и изменениями социального поведения. Научная новизна подтверждена патентами РФ № 2459818 и № 2537948.

Диссертационное исследование вносит существенный вклад в систематизацию знаний об антидепрессивной активности титансодержащих гетероциклических соединений и расширяет представления о зависимости «структура–активность» в данном ряду. Принципиальное значение имеют результаты, касающиеся полимодального механизма действия соединения-лидера G78, который реализуется через модуляцию серотонинергической (5-HT₁, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃), норадренергической (α_2 -адренорецепторы, транспортер норадреналина) и дофаминергической нейротрансмиссии. Особого внимания заслуживает установленный автором нейропротекторный потенциал G78: на модели резерпиновой депрессии впервые продемонстрировано, что соединение повышает уровень BDNF, увеличивает число BCL-2⁺ клеток, снижает экспрессию GFAP⁺ и уменьшает выраженность астроглиоза в гиппокампе крыс, что свидетельствует о его способности влиять на нейропластические процессы и противостоять апоптотическим изменениям.

Кроме того, в работе обоснован качественно иной поведенческий профиль G78 по сравнению с амитриптилином: соединение снижает агрессивность, активирует адаптивные формы защитного поведения и повышает социальную адаптивность стрессированных животных, тогда как амитриптилин, напротив, усиливает агрессивное защитное поведение. Это расширяет теоретические представления о дифференцированных эффектах антидепрессантов на поведенческий фенотип в условиях социального стресса.

Практическая ценность работы определяется тем, что выявлено соединение-лидер G78, обладающее рядом преимуществ перед референтным препаратом амитриптилином, и обоснована перспективность дальнейшего доклинического изучения G78 в качестве кандидата для создания оригинального антидепрессивного лекарственного средства с улучшенным профилем безопасности и нейропротекторной активностью.

Практически значимым является также обоснование использования модели острого социального стресса в качестве адекватного инструмента для углублённой поведенческой характеристики антидепрессивных свойств новых соединений. Предложенные критерии оценки (социальная

адаптивность, агрессивность, формы защитного поведения, самоуход) могут быть рекомендованы для включения в протоколы доклинического скрининга психотропных средств.

Результаты работы, включая данные о взаимосвязи структуры и фармакологической активности, могут быть использованы в научно-исследовательской деятельности при разработке новых тиетансодержащих гетероциклов с нейротропным действием, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии и фармацевтической химии медицинских вузов.

Методология и методы исследования, использованные автором, отвечают поставленным задачам и включают современные фармакологические, токсикологические, прогностические (*in silico*), иммунологические, гистоморфологические и статистические методы. Цель, задачи, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации подкреплены фактическим материалом, сформулированы корректно, сомнений не вызывают. Степень достоверности определяется достаточным объемом экспериментального материала (1760 мышей и 80 крыс), рандомизацией животных, наличием групп контроля и препаратов сравнения, корректными методами статистической обработки.

По теме диссертации опубликовано 25 научных статей, из них 6 – в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

В целом, судя по автореферату, диссертационное исследование Мифтаховой Альбины Флюоровны «Скрининг в ряду тиетансодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – изыскание новых антидепрессантов в ряду тиетансодержащих гетероциклических соединений и обоснование перспективности дальнейшей разработки 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она. По актуальности, объему, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013 г. №842 (актуальная редакция), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Мифтахова Альбина Флюоровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакогнозии,
фармацевтической технологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология), доцент



А.Л. Ясенявская

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

Адрес:

414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Тел.: +7 (8512) 66-94-80, e-mail: post@astgmu.ru

