

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)

Депрессивные расстройства занимают одно из лидирующих мест в структуре глобальной нетрудоспособности, а к 2030 году, по прогнозам, войдут в тройку ведущих причин бремени болезней в странах с высоким уровнем дохода. Несмотря на рост числа назначаемых антидепрессантов, их эффективность остаётся ограниченной: до 60% пациентов не отвечают на терапию первой линии, а 30% больных резистентны к последовательной терапии. Это определяет актуальность поиска новых антидепрессантов, в том числе, среди тиетансодержащих гетероциклов. Тиетановый цикл придаёт молекулам повышенную метаболическую стабильность, оптимальную липофильность и регулируемую полярность (за счёт окисления атома серы), что критически важно для преодоления гематоэнцефалического барьера нейротропными соединениями и обосновывает актуальность изучения психотропной активности в рядах соединений, структурным фармакофором которых является тиетан. Таким образом, диссертационное исследование Мифтаховой А.Ф., целью которого является поиск антидепрессантов в рядах тиетан-замещенных метилксантинов, имидазолов и 1,2,4-триазол-3-онов, является актуальным и своевременным. Работа является логическим продолжением систематических исследований, проводимых в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по синтезу и изучению психотропных свойств новых тиетансодержащих гетероциклических соединений.

Диссертационное исследование Мифтаховой А.Ф. характеризуется научной новизной и практической значимостью. Впервые изучены антидепрессивные свойства 21 нового тиетансодержащего гетероциклического производного, установлена роль тиетанового цикла в реализации антидепрессивного эффекта внутри изученного ряда (окисление приводит к снижению или утрате антидепрессивной активности), проведена комплексная фармако-токсикологическая характеристика 6 найденных молекул (прогностическая *in silico* и экспериментальная) и установлен их механизм действия (с помощью батареи 11 нейрофармакологических тестов); предложены оригинальные методические подходы к оценке активности

(сочетание модели острого зоосоциального стресса и резерпиновой депрессии) и получены иммунологические (BDND), фармакологические (результаты поведенческих тестов), гистоморфологические (иммуногистохимические маркеры) доказательства антидепрессивного и нейропротективного действия соединения-лидера – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78). Научная новизна подтверждена 2 патентами РФ.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в доказательстве перспективности разработки психотропных средств на основе тиетансодержащих гетероциклов (1,2,4-триазол, имидазол, метилксантин), а также в экспериментальном обосновании соединения-лидера для создания на его базе кандидата в лекарства для лечения депрессивных расстройств.

Методические подходы, использованные для решения поставленных задач, являются обоснованными. Автор применил комплекс информативных прогностических, фармакологических, токсикологических, иммунологических и гистоморфологических методов исследования, позволивших убедительно доказать положения, выносимые на защиту. Дизайн работы предполагал оценку соединения-лидера на двух валидных животных моделях (зоосоциальное взаимодействие, резерпиновая депрессия). Исследование выполнено на достаточном количестве экспериментальных животных (1760 мышей и 80 крыс). Статистический анализ выполнен в среде R с применением отвечающих поставленным задачам методов, включая факторный анализ.

Автором четко сформулированы цели и задачи работы, положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации корректны, логичны и базируются на достаточном объеме исследований, использовании комплекса стандартных фармакологических, токсикологических и статистических методов.

Результаты диссертационного исследования отражены в 25 научных работах, из которых 6 опубликованы в журналах перечня ВАК.

Таким образом, диссертация Мифтаховой А.Ф. «Скрининг в ряду тиетансодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи фармакологии – доказательство антидепрессивных свойств тиетансодержащих гетероциклических производных и идентификация соединения-лидера. По актуальности темы, объему и

