

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)

Актуальность диссертационного исследования Альбины Флюоровны Мифтаховой обусловлена высокой распространенностью депрессивных расстройств и недостаточной эффективностью проводимой лекарственной терапии. Так, по данным анализа глобального бремени болезней (2026 г.), психические расстройства вышли на первое место в мире, впервые обогнав сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Существующие антидепрессанты характеризуются отсроченным клиническим эффектом, значительной межиндивидуальной вариабельностью ответа и недостаточно благоприятным профилем безопасности. Применение антидепрессантов в режиме моно- или комбинированной терапии не позволяет достичь положительного эффекта, в среднем, у трети пациентов, что диктует необходимость поиска новых оригинальных лекарственных средств с антидепрессивной активностью. Поэтому актуальность работы Мифтаховой А.Ф., посвященной поиску новых антидепрессивных средств среди тиетансодержащих гетероциклических производных, не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационного исследования Мифтаховой А.Ф. заключается в комплексном фармако-токсикологическом исследовании новых тиетансодержащих гетероциклических соединений и установлении их антидепрессивной активности, сравнимой или превосходящей активность амитриптилина. Впервые проведён скрининг 21 нового гетероциклического соединения различных классов. Показано, что тиетановый цикл является обязательным скаффолдом для антидепрессивного эффекта, а его окисление

приводит к снижению или утрате активности. Впервые дана комплексная токсикологическая оценка шести активных соединений (прогноз LD₅₀ *in silico*, острая токсичность при в/б введении) и изучен спектр сопутствующих эффектов (седативный, анксиолитический, анальгетический). В тестах нейрофармакологического взаимодействия установлен возможный механизм антидепрессивного действия 6 соединений, включая соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78). Его эффект изучен на двух экспериментальных моделях с применением факторного анализа (оценка факторов Терапия, Время и их взаимодействия). В нескольких сериях экспериментальных исследований с использованием модели зоосоциального стресса показано, что эффект G78 реализуется до формирования поведения отчаяния; предложен метод унификации оценки влияния антидепрессантов на индивидуальное поведение с учётом временной динамики. В экспериментальной модели резерпиновой депрессии получены гистоморфологические доказательства нейропротективного действия G78. Научная новизна полученных результатов подтверждена патентами РФ на изобретения № 2459818 и № 2537948.

Практическая значимость работы заключается в создании базы данных тиетансодержащих гетероциклов с антидепрессивной активностью и выявлении нового перспективного соединения-лидера G78 (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он), которое по совокупности характеристик превосходит амитриптилин. Продемонстрировано, что механизм его действия связан с модуляцией серотонинергической, норадренергической и опосредованно дофаминергической нейротрансмиссии, что объясняет его эффективность на поведенческих моделях. С помощью комплекса *in vivo* и *in silico* исследований обоснована целесообразность дальнейшей разработки G78 в качестве нового лекарственного средства для лечения депрессивных расстройств.

В работе Мифтаховой А.Ф. реализован комплексный подход к поиску и оценке антидепрессивной активности новых тиетансодержащих гетероциклов

с использованием разнообразного арсенала современных методов, отвечающих поставленным в диссертации целям и задачам: фармакологических, прогностических, иммунологических, гистоморфологических и токсикологических; для обработки полученных результатов применены адекватные поставленным задачам методы статистического анализа. Цель, задачи, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации подкреплены фактическим материалом, сформулированы корректно, сомнений не вызывают.

По материалам диссертации автором опубликовано 25 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

В целом, судя по автореферату, работа представляет собой оригинальный труд, характеризующийся логической стройностью и завершенностью, который открывает новые перспективы для оптимизации поиска и разработки лекарственных средства, предназначенных для лечения депрессивных расстройств.

Диссертация Мифтаховой Альбины Флюоровны «Скрининг в ряду тиагансодержащих 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 фармакологической задачи – изучение антидепрессивных свойств новых тиагансодержащих гетероциклов и обоснование перспективности разработки драг-кандидата на основе 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она. По актуальности темы, объему и методическому уровню проведенных исследований, 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 А.Ф. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии

ФГБОУ ВО Ижевский ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология), профессор

А.Л. Ураков

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

Адрес:

426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Тел.: +7 (3412) 52-62-01, +7 (3412) 65-82-68, e-mail: rector@igma.udm.ru,
ur@igma.udm.ru

Подпись А.Л. Уракова заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО Ижевский ГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

С.А. Лукина



10.09.2026