

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Вахитовой Юлии Венеровны на диссертационную работу Мифтаховой Альбины Флюоровны на тему: «Скрининг в ряду тиянсодеждающих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тияннил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Мифтаховой А.Ф. посвящена актуальной проблеме современной фармакологии – изысканию и разработке новых эффективных и безопасных средств терапии депрессивных расстройств. Несмотря на появление эффективных антидепрессантов, внедрение различных схем терапии, распространенность тревожно-депрессивных расстройств не снижается. Сложность ситуации усугубляется тем, что у 60% пациентов первая линия терапии оказывается неэффективной, а 30% больных не достигают ремиссии даже после последовательного применения нескольких курсов фармакотерапии. Существующие антидепрессанты характеризуются отсроченным клиническим эффектом, значительной межиндивидуальной вариабельностью ответа и недостаточно благоприятным профилем безопасности. В этом контексте направленный дизайн и фармакологические изучение новых соединений, способных воздействовать на несколько мишеней (мультимодальный механизм действия), вовлеченных в патогенез депрессии, в сочетании с благоприятным профилем безопасности и оптимизированными фармакокинетическими свойствами, представляется перспективным.

Рациональный дизайн новых антидепрессантов базируется на двух стратегических подходах: использовании привилегированных гетероциклических структур и введении фрагментов, модулирующих фармакокинетические свойства. Известно, что тиянновый цикл придаёт молекулам уникальные физико-химические характеристики: повышенную метаболическую стабильность, оптимальную липофильность и способность регулировать полярность за счёт последовательного окисления атома серы, но при этом сохраняет необходимые взаимодействия с биологическими мишенями. Эти свойства критически важны для разработки нейротропных молекул, поскольку улучшают проникновение через гематоэнцефалический

барьер. В качестве носителей фармакофорной активности выбраны метилксантины и имидазолы – привилегированные скаффолды медицинской химии, на основе которых создан ряд антагонистов аденозиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстераз, проявляющих нейрорепрессивные эффекты. Введение аминоалкильных заместителей в положение 8 ксантинового ядра и тиюксусных фрагментов позволяет направленно варьировать основность, водорастворимость и аффинность к рецепторам, а гибридизация с тиетановым циклом открывает перспективы создания молекул с комбинированным механизмом действия. Отдельный интерес представляют 1,2,4-триазол-3-оны, являющиеся структурными биоизостерами мочевины и амидной группы, что роднит их с фармакофором серотонинергических (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}) и адренергических (α_2) лигандов, ранее описанных в литературе.

Данная работа является продолжением исследований нейрорепрессивных свойств тиетаносодержащих производных, проводимых в рамках научного направления кафедр фармакологии и фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России по изучению тиетаносодержащих гетероциклов – класса соединений, который, несмотря на высокий потенциал, остаётся практически не изученным. В рамках этого направления ранее был исследован широкий спектр биологической активности новых тиетаносодержащих производных: антиагрегантная, антикоагулянтная, антиоксидантная, противовоспалительная, противомикробная, иммуномодулирующая и гепатопротекторная. В ряду тиетан-1,1-диоксидов впервые были систематически охарактеризованы антидепрессивные свойства, показана их способность модулировать серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию.

Таким образом, работа Мифтаховой А.Ф., направленная на изыскание соединений с антидепрессивными свойствами в ряду тиетаносодержащих гетероциклов (1-(тиетанил-3)имидазолов, 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных и 1,2,4-триазол-3-онов, является своевременной, обладает научной значимостью и перспективами практического внедрения.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационном исследовании впервые проведена оценка антидепрессивных свойств новых тиетаносодержащих гетероциклических соединений (21 соединение), относящихся к пяти группам, и выявлены шесть молекул-лидеров с антидепрессивной активностью, сравнимой или

превосходящей препарат сравнения амитриптилин в данных экспериментальных условиях. Принципиально важным является проведенный автором анализ зависимости «структура-активность», который впервые убедительно показал, что тиетановый цикл является критическим структурным элементом для проявления антидепрессивного эффекта, а его окисление закономерно приводит к снижению или полной утрате активности.

Автором впервые выполнена комплексная токсикологическая оценка отобранных соединений, включающая как прогноз рисков и фармакокинетических параметров *in silico*, так и оценку острой токсичности *in vivo*, что позволило определить класс опасности соединений (малотоксичные вещества).

Научную ценность представляет впервые проведенное углубленное изучение механизма действия шести активных соединений с использованием широкой батареи тестов нейрофармакологического взаимодействия, что позволило предположить мультимодальный рецепторный профиль.

Впервые изучен эффект соединения-лидера (G78) на моделях зоосоциального взаимодействия и резерпин-индуцированной депрессии. Принципиальным является использование непараметрического факторного анализа для оценки влияния факторов («терапия», «время») и их взаимодействия в лонгитюдных экспериментах, что повышает достоверность выводов. На модели зоосоциального стресса автором не только подтвержден антидепрессивный эффект, но и впервые детально охарактеризовано влияние G78 на этограмму поведения интродуров, предложен метод унификации оценки поведенческих паттернов. На модели резерпиновой депрессии впервые показано, что антидепрессивное действие G78 сопровождается увеличением уровня биомаркеров – белков BCL-2 и BDNF, и снижением уровня белка GFAP, что позволяет предположить влияние соединения на ключевые белки, вовлеченные в механизмы действия известных антидепрессантов, что требует дополнительного исследования. Научная новизна подтверждена двумя патентами РФ на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных о взаимосвязи «структура-активность» в ряду тиетансодержащих гетероциклов, характеристике спектров фармакологической активности и выявлении механизмов действия отдельных производных.

Практическая значимость работы связана с идентификацией соединения-лидера в ряду тиадансодержащих гетероциклов. Соединение-лидер G78 по результатам исследования имеет благоприятный профиль безопасности (IV класс токсичности), широкий терапевтический индекс ($T=42,6$), значительно превосходящий амитриптилин ($T=12,5$) и флуоксетин ($T=9$), и не вызывает седативного действия. Это делает его перспективным кандидатом для дальнейших доклинических исследований. Предложенный автором подход к оценке поведения животных в модели зоосоциального взаимодействия может быть рекомендован для использования в фармакологических исследованиях психотропных средств. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедрах фармакологии и фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения

Достоверность результатов диссертационной работы Мифтаховой А.Ф. не вызывает сомнений и обеспечивается:

1. Достаточным объемом экспериментального материала: работа выполнена на 1760 мышах и 80 крысах, что соответствует современным требованиям к доклиническим исследованиям.

2. Корректностью и разнообразием используемых моделей и методов: применен широкий спектр высокоинформативных скрининговых тестов, тестов нейрофармакологического взаимодействия, двух валидных моделей депрессии, а также иммуногистохимические, иммуноферментные и морфометрические методы.

3. Использованием актуальных инструментов прогнозирования *in silico* (PASS Online, GUSAR, SwissADME), результаты которого согласуются с данными *in vivo*.

4. Соответствующей задачам и дизайну исследований статистической обработкой данных с применением непараметрических методов и сложной факторной модели для лонгитюдных экспериментов.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам, цели и задачам, являются обоснованными и достоверными. Основные положения работы доложены на конференциях различного уровня и опубликованы в 25 научных работах, включая 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (из них 5 в изданиях, индексируемых Scopus), что подтверждает их апробацию в научном сообществе.

Содержание диссертационной работы и её завершённость

Диссертация построена по классическому плану, изложена на 226 страницах, хорошо иллюстрирована (24 таблицы, 76 рисунков) и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (292 источника).

Во введении четко обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость.

В первой главе (обзор литературы) представлен анализ современных концепций патогенеза депрессии, обобщены сведения о *in vivo* моделях заболевания, охарактеризованы основные фармакотерапевтические средства с анализом механизмов их действия. Заслуживает внимания описание терапевтического потенциала титансодержащих соединений, а также существующий научный задел по данному направлению. Необходимость проведения исследования логично обоснована.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна всех этапов исследования, включая характеристику 21-го синтезированного вещества, условия проведения экспериментов, методы статистической обработки и перечень используемых реактивов.

Третья глава (результаты) является центральной и представлена комплексом логически выстроенных экспериментов: от первичного скрининга и прогноза безопасности до углубленного изучения механизма и подтверждения эффективности на двух животных моделях. Результаты подробно описаны, наглядно представлены и статистически обработаны.

Обсуждение представляет собой анализ полученных результатов в сопоставлении с представленными в литературе, что позволило автору аргументированно обосновать механизм действия G78, его нейропротективные свойства при сравнении с известными антидепрессантами.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, вытекают из результатов исследования.

Вопросы и замечания:

При общей высокой оценке работы хотелось бы уточнить несколько дискуссионных моментов:

1. В работе показано, что G78 в тестах с антагонистами рецепторов (WAY100635 и др.) демонстрирует профиль, схожий с тразодоном (агонист 5-HT_{1A}, антагонист 5-HT_{2A/2C}). Однако в отличие от тразодона, G78 не проявляет анальгетического эффекта в тесте «горячая пластина». С чем, по

Вашему мнению, может быть связано это различие? Может ли оно объясняться иным соотношением аффинности к подтипам рецепторов или отсутствием влияния на другие мишени (например, альфа-адренорецепторы)?

2. Вы убедительно показали, что G78 повышает защитное поведение («замирание», «бегство») и снижает «социальное исследование» у интродуцированных в модели зоосоциального взаимодействия. Не противоречит ли такая стратегия поведения (пассивное избегание) классическому антидепрессивному эффекту, который часто связывают с повышением активности и инициативности? Как Вы интерпретируете этот феномен с точки зрения адаптации к хроническому стрессу?

3. В модели резерпиновой депрессии G78 существенно превосходил амитриптилин по коррекции длительности иммобилизации и индекса депрессивности в тесте принудительного плавания, но не влиял на гиполокомоцию в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Как Вы можете объяснить это расхождение? Связано ли это с тем, что локомоторная активность больше зависит от дофаминергической системы, а G78, по Вашим данным, лишь опосредованно влияет на дофаминергическую передачу?

Высказанные замечания носят дискуссионный характер, не являются принципиальными и не снижают научную ценность диссертационной работы.

Заключение. Диссертация Мифтаховой Альбины Флюоровны на тему: «Скрининг в ряду тиянсодадержажущих гетероциклоа и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – поиска новых антидепрессантов и обоснования молекулы-лидера с мультимодальным механизмом действия и нейропротективными свойствами, имеющей значение для фармакологии, клинической фармакологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму и высокому методическому уровню выполненных исследований, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Мифтахова Альбина

Флюоровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор биологических наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник НИЛ химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Ю. Вахитова

Вахитова Юлия Венеровна

«03» 09 2026 г.

Подпись доктора биологических наук Вахитовой Юлии Венеровны заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
доктор медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

«3» сентября 2026 г.

Сведения об организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-03-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru
Web-сайт: www.rsmu.ru