

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертационную работу Мифтаховой Альбины Флюоровны «Скрининг в ряду титансодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(титанил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Мифтаховой А.Ф. посвящена актуальной проблеме – поиску новых антидепрессантов и изучению их механизма действия в рядах титансодержащих гетероциклов. Важность ее решения продиктована как конъюнктурой развития фармацевтического рынка России, так и, безусловно, огромной социальной и медицинской значимостью проблемы терапии депрессий. По данным последнего анализа глобального бремени болезней (2026 г.), распространенность психических заболеваний вышла на первое место в мире, впервые превысив частоту сердечно-сосудистой патологии и рака. Количество пациентов, страдающих психическими расстройствами, по данным 2023 г., составляет 1,2 млрд человек, что почти вдвое больше, чем 30 лет назад. При этом самыми распространенными диагнозами стали тревожные расстройства (рост которых с 2019 года составил 47%) и тяжелая депрессия (которая с 2019 года возросла на 24%).

Хотя в мире зарегистрировано более 30 антидепрессантов, фармакотерапия депрессий остаётся серьёзной нерешённой задачей. Несмотря на наличие нескольких классов клинически эффективных препаратов, доля пациентов с терапевтической резистентностью остается высокой: до двух третей больных с тяжелыми депрессивными расстройствами не достигают полной ремиссии после адекватной терапии первой линии либо сохраняют

резидуальные симптомы (включая тревогу, когнитивные нарушения, астению, расстройства сна и ангедонию). Данное обстоятельство стимулирует разработку альтернативных терапевтических стратегий и новых лекарственных средств, которые должны обладать более высокой эффективностью (более быстрым началом действия, улучшенными показателями ответа и ремиссии/выздоровления), повышенной безопасностью и/или более персонализированным профилем действия.

Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации Мифтаховой А.Ф., является весьма важной и актуальной, поскольку ее решение позволит приблизиться к созданию прототипа нового оригинального препарата с антидепрессивным эффектом.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная новизна диссертационной работы является несомненной. Автором проведен скрининг антидепрессивной активности новых производных тиянсодержащих гетероциклических соединений (21 соединение), относящихся к классам: тиянсодержащих 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов, тиянсодержащих 2-[1-алкил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот, 1-(тияннил-3)имидазолов, тиянсодержащих 1,2,4-триазол-3-онов и 1-алкил-8-аминоалкил-3-метилксантинов; найдены 6 веществ, проявляющих антидепрессивную активность. В ряду изученных тиянсодержащих гетероциклов установлена важность тиянового цикла для реализации антидепрессивного эффекта.

Автором дана первичная токсикологическая (LD_{50} , терапевтический индекс) и фармакодинамическая характеристика (спектр нейрорепсикотропных эффектов), осуществлен прогноз токсических рисков, фармакокинетических / физико-химических / фармацевтических свойств отобранных соединений, изучен механизм их антидепрессивного действия. Наибольший научный интерес представляет соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тияннил-3)-1,2,4-триазол-3-он, которое отнесено к классу малотоксичных веществ, обладает благоприятным набором ADME-характеристик и высоким

фармацевтическим потенциалом. Впервые эффект соединения-лидера охарактеризован на двух животных моделях депрессии в сравнении с амитриптилином с использованием факторного анализа, позволяющего оценить влияние как отдельных факторов (Терапия, Время), так и их совокупности на проявление антидепрессивного эффекта.

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

Научная и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость связана с тем, что автором систематизированы данные об антидепрессивной активности новых тиадансодержащих гетероциклических производных, определены перспективные структуры для дальнейшего доклинического изучения. Показано, что механизм антидепрессивного действия шести отобранных соединений полимодален и связан с влиянием на серотонинергическую (5-HT₁, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃), норадренергическую (α_2 -адренорецепторы, транспортер норадреналина) и опосредованно дофаминергическую системы. Впервые показано, что антидепрессивный эффект соединения лидера – тиадансодержащего производного 1,2,4-триазол-3-она (G78) на модели резерпиновой депрессии реализуется через повышение уровня BDNF, а также сопровождается увеличением числа BCL-2⁺ клеток и снижением астроглиоза в гиппокампе крыс, что свидетельствует о его нейропротекторной активности.

Полученные данные расширяют представление о спектре фармакодинамических эффектов изученных рядов тиадансодержащих гетероциклов. Данные о взаимосвязи структуры и фармакологической активности станут основой для оптимизации методов синтеза новых тиадансодержащих молекул и используются в преподавании на кафедрах фармакологии и фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Практическая значимость обусловлена тем, что автором найдено соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он

(лабораторный шифр G78), которое имеет ряд преимуществ перед препаратом сравнения амитриптилином: превосходит его по терапевтическому индексу в 3,4 раза, относится к классу малотоксичных соединений и характеризуется отсутствием седативного эффекта.

С помощью комплекса выполненных *in vivo* и *in silico* исследований обоснована перспективность доклинического изучения G78 в качестве кандидата для создания нового антидепрессивного лекарственного средства с улучшенным профилем безопасности и нейропротекторной активностью.

Экспериментально обоснована валидность модели острого социального стресса (с семидневным периодом постстрессорного наблюдения) в качестве адекватного инструмента для углублённой фармакологической оценки антидепрессивных свойств новых веществ.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование Мифтаховой А.Ф. соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п. 4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ; п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных; п. 6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека), поскольку посвящена изучению фармакологических эффектов новых титансодержащих гетероциклических соединений, анализу зависимости эффекта от дозы, а также оценке возможных механизмов действия соединения-лидера.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения

Представленный объем экспериментальных данных, полученных на

достаточном количестве животных (80 крыс и 1760 мышей) с использованием современных валидированных экспериментальных методов, корректный статистический анализ, а также четкое описание и аналитика полученных результатов позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные.

Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают суть диссертационной работы, обоснованы достаточным фактическим материалом и подкреплены статистической обработкой. Автором сформулированы 7 выводов, которые подтверждены примененными методами исследования, логично вытекают из полученных данных. Рекомендации корректно сформулированы и не вызывают каких-либо принципиальных возражений.

Полнота изложения основных результатов

По теме диссертации опубликовано 25 работ, в том числе 6 статей в изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, рекомендованных для публикации результатов исследований по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), из них 5 статей в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получены патенты РФ на изобретение №2459818 и №2537948. Содержание публикаций соответствует материалам диссертации, основные результаты отражены достаточно полно.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертационная работа выполнена по классическому дизайну, изложена на 235 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, основных результатов исследования с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка цитируемой литературы (57 отечественных и 235 зарубежных источников). Диссертация

проиллюстрирована 80 рисунками, содержит 24 таблицы, носит целостный и завершённый характер.

Во введении обоснована актуальность избранной темы с учетом современной степени ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации результатов и их публикации.

В обзоре литературы приведены современные представления о патогенезе депрессий, подходах к доклиническим исследованиям новых антидепрессантов, подробно описан терапевтический потенциал тиагансодержащих гетероциклических соединений. Обзор логически обосновывает цель и задачи исследования, что подтверждает способность диссертанта к критическому анализу научных данных.

Глава «Материалы и методы» изложена на 23 страницах и посвящена подробному структурированному описанию материалов, дизайна и методов исследования. Автором использован комплексный подход, базирующийся на использовании современных, информативных фармакологических (поведенческие методы), иммунологических (иммуноферментный анализ, иммуногистохимия) и гистоморфологических методов исследования. Все использованные методы релевантны поставленным задачам и позволяют достичь поставленной цели. Эксперименты по исследованию спектра фармакологической активности были проведены согласно современным доклиническим рекомендациям.

Результаты экспериментальных исследований подробно изложены автором в третьей главе диссертационной работы. Представленный материал в полной мере иллюстрирован хорошо читаемыми и понятными рисунками и таблицами, что облегчает восприятие информации.

На первом этапе был проведен скрининг антидепрессивной активности 21 нового тиагансодержащего соединения, по результатам которого были отобраны 6 молекул, у которых оценен спектр нейрорепрессивных эффектов

и механизм антидепрессивного действия в тестах нейрофармвзаимодействия.

На втором этапе выполнена прогностическая оценка токсикологических рисков, параметров острой токсичности и ADME-характеристик, что позволило выделить соединение-лидер (G78).

На третьем этапе антидепрессивный эффект G78 охарактеризован на двух валидных депрессии у крыс (острого зоосоциального стресса и резерпиновой депрессии). С помощью комплекса информативных методов определен механизм действия G78 (связан с повышением синтеза BDNF), установлено наличие нейропротективной активности и представлены отличия спектра его фармакодинамических эффектов от препарата сравнения амитриптилина.

В главе «Заключение» автор сопоставил данные всех серий экспериментов, связав выявленные поведенческие эффекты с изменением уровня серотонинергической, норадренергической, дофаминергической нейротрансмиссии и BDNF как ключевых механизмов антидепрессивного действия G78, а также экспрессии про- / антиапоптотических маркеров. Сформулированы выводы о потенциальной нейропротективной активности соединения-лидера. Представленные результаты доказывают перспективность дальнейшего поиска антидепрессантов среди тиянсодержащих производных 1,2,4 – триазола, имидазола и ксантина, а также обосновывает целесообразность дальнейшего исследования соединения-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она (G78) с целью создания на его основе эффективного и безопасного антидепрессанта.

Выводы и практические рекомендации корректно сформулированы, обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Скрининг в ряду тиянсодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она» нет.

В порядке дискуссии предлагаю автору следующие вопросы:

1. Почему для поиска антидепрессантов Вы использовали одновременно два скрининговых теста (принудительное плавание и подвешивание за хвост)? Почему в качестве ключевых критериев антидепрессивной активности Вы применяли не только общепринятый показатель длительность иммобилизации, но и индекс депрессивности?

2. Для реализации антидепрессивного эффекта, как правило, необходимо длительное введение препаратов, почему на этапе скрининга Вы использовали однократное введение?

3. Чем был обусловлен выбор двух моделей депрессии у крыс? Существуют ли принципиальные отличия между этими моделями с точки зрения оценки антидепрессивного эффекта новых соединений?

В целом, принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Все приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

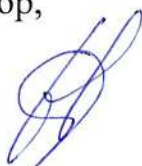
Заключение

Диссертация Мифтаховой А.Ф. 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Никитиной Ирины Леонидовны, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по поиску антидепрессантов в ряду тиетансодержащих гетероциклических соединений и характеристике антидепрессивных свойств, токсикологических параметров и механизма действия соединения-лидера – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она, имеющей важное значение в развитии специальности фармакология, клиническая фармакология.

По своей актуальности, объему исследований, научно-практической значимости научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов диссертация Мифтаховой А.Ф. полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии РУДН



Зырянов Сергей Кенсаринович

Подпись доктора медицинских наук Зырянова Сергея Кенсариновича
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН,
кандидат фармацевтических наук, доцент
Максимова Татьяна Владимировна



Т.В. Максимова

Согласен на хранение и обработку моих персональных данных.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел. +7 (499) 936-87-87

E-mail: information@rudn.ru

«03» сентября 2026 года