

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по стратегическому развитию,
науке и инновациям федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет», кандидат
сельскохозяйственных наук, доцент

Е.В. Скрипникова

2026 г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» о научно-практической значимости диссертационной работы 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Диссертационная работа Мифтаховой А.Ф. посвящена одной из актуальных и перспективных проблем современной психофармакологии – поиску новых веществ с антидепрессивной активностью в рядах производных тиетанзамещенных ксантина, имидазола, 1,2,4-триазола, а также изучению характера и механизма действия соединения-лидера. Внедрение в клиническую практику оригинальных антидепрессантов и идентификация мишеней для их действия создает предпосылки для снижения распространенности и бремени депрессивных расстройств, рост которых, по данным систематического анализа заболеваний (2026 г.), составил 24% по сравнению с 2019 г. При этом только 9% пациентов с тяжелой депрессией получают адекватное лечение.

В этом контексте несомненный научный интерес приобретает исследование класса тиетанзамещенных гетероциклических соединений, которые проявляют различные виды биологической активности (в том числе, психотропную). Ежегодно количество исследований в области синтеза и оценки биологической активности тиетанов растет, а по данным базы данных Reaxys, к 2021 году было зарегистрировано 1609 патентов по данной тематике.

Тиетаны представляет собой насыщенные гетероциклические соединения, имеющие в своей структуре 4-членное кольцо, образованное

тремя атомами углерода и одним атомом серы. Способность тиетанового фрагмента влиять на фармакокинетические характеристики соединений – повышать способность проникать через гематоэнцефалический барьер, изменяя липофильность и снижая ионизацию при физиологическом pH, является его важной характеристикой. Систематические исследования в области синтеза и оценки биологической активности тиетансодержащих гетероциклических соединений, проводимые в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, привели к разработке перспективных драг-кандидатов, среди которых препарат Ангипур (блокатор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa) в настоящее время находится на стадии клинических исследований.

Исходя из вышесказанного, работа Мифтаховой А.Ф., ориентированная на поиск новых соединений с антидепрессивной активностью в рядах тиетансодержащих гетероциклов, является своевременной и научно значимой как для фундаментальной психофармакологии, так и в прикладном аспекте для медицины в целом.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В рамках диссертационной работы впервые осуществлен скрининг антидепрессивной активности в рядах новых производных 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. Автором впервые показано, что шесть малотоксичных тиетансодержащих соединений проявляют антидепрессивную активность, механизм которой обусловлен мультимодальным рецепторным действием, ведущим к изменению норадренергической, серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

В ряду изученных тиетансодержащих гетероциклов установлено, что тиетановый цикл является необходимым скаффолдом для реализации и антидепрессивного эффекта, а его окисление приводит к снижению или полной утрате антидепрессивного эффекта.

Особого внимания и научного интереса заслуживает оригинальный результат, касающийся наличия антидепрессивной активности у соединения-лидера (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она, лабораторный шифр G78), обладающего низкой токсичностью, наибольшим фармацевтическим потенциалом и прогностическими ADME-характеристиками. Данный эффект был убедительно воспроизведен на двух валидных экспериментальных моделях депрессивного состояния у животных.

Дополнительным элементом научной новизны является установление способности соединения-лидера (5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он) корректировать стресс-индуцированное поведение у животных в ранние сроки формирования депрессивного состояния. В совокупности полученные результаты вносят существенный вклад в расширение представлений о связи между биологической активностью и химическим строением в рядах тиетансодержащих производных 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, а также о механизме их антидепрессивного действия.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Теоретическая значимость диссертационного исследования связана с созданием базы данных производных тиетансодержащих гетероциклов, проявляющих антидепрессивную активность, продемонстрировано, что в изученных рядах тиетановый цикл является необходимым скаффолдом для реализации антидепрессивного эффекта, а его окисление приводит к снижению или полной утрате антидепрессивной активности. Определены перспективные базовые структуры для поиска и дальнейшего изучения потенциальных драг-кандидатов и идентифицировано соединение-лидер – 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он, обладающее хорошими прогностическими характеристиками и подтвержденной *in vivo* низкой токсичностью и выраженной антидепрессивной активностью, сравнимой с амитриптилином.

С практической точки зрения значимость выполненной работы определяется тем, что она вносит существенный вклад в разработку новых оригинальных тиетанов с антидепрессивной активностью. Автором получены данные о нейропсихотропном профиле соединения-лидера 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-он (G78), охарактеризован спектр фармакодинамических эффектов и показано его превосходство по терапевтическому индексу (в 3,4 раза выше амитриптилина), установлен механизм действия, который связан с влиянием на серотонинергическую, норадренергическую и, опосредованно, дофаминергическую нейротрансмиссии, что позволяет отнести его к группе атипичных антидепрессантов. Показано, что антидепрессивный эффект G78 на модели зоосоциального взаимодействия (ЗСВ) характеризуется снижением агрессивности крыс, повышением защитного поведения и социальной адаптивности, что отличает его от амитриптилина. Кроме того, продемонстрирована целесообразность использования модели острого социального стресса (ЗСВ длительностью 7 дней) для характеристики антидепрессивного эффекта новых соединений.

Таким образом, выполненное исследование является фундаментальным и имеет перспективы практической реализации – полученные результаты могут быть использованы для разработки нового кандидата в лекарства с антидепрессивной активностью. Данные о взаимосвязи структуры и фармакологической активности станут основой для оптимизации методов синтеза новых тиетансодержащих гетероциклических соединений и могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ в научных и образовательных организациях.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Мифтаховой А.Ф. выполнена на высоком экспериментально-методическом уровне с привлечением большого набора современных фармакологических подходов и валидированных поведенческих тестов. Достоверность и надежность полученных результатов обеспечивается достаточным и репрезентативным объемом экспериментальных групп, грамотным подбором и корректным применением моделей *in vivo*, а также тщательной и методически обоснованной статистической обработкой экспериментальных данных с использованием как параметрических, так и непараметрических статистических методов. Выводы диссертационного исследования логически обоснованы, закономерно вытекают из совокупности полученных экспериментальных данных и хорошо согласуются с поставленными целью и задачами. Ключевые положения и результаты работы прошли широкую апробацию и были доложены на авторитетных российских научных конференциях, что свидетельствует о признании значимости проведенного исследования научным сообществом. По материалам диссертации опубликовано 25 научных работ, из которых 6 являются оригинальными статьями рецензируемых журналов из перечня ВАК, что является достаточно убедительным показателем апробации полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По своему содержанию, тематической направленности и полученным результатам диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности, п. 3 «Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений *in vivo*», п. 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток», п. 6 «Изучение фармакодинамики лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека», п. 7 «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении».

Заключение

Диссертационная работа Мифтаховой Альбины Флюоровны на тему «Скрининг в ряду тиазансодержащих гетероциклов и характеристика антидепрессивных свойств 5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазол-3-она», представляет собой завершенное, научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение важной научной задачи – установление антидепрессивной активности тиазансодержащих производных 1,2,4-триазола, ксантина и имидазола с характеристикой антидепрессивного

эффекта соединения-лидера и механизма его действия, и имеет важное значение для фундаментальной фармакологии и медицины. Полученные в рамках диссертационной работы результаты расширяют представления о биологической активности титансодержащих гетероциклических соединений и открывают перспективы для разработки кандидатов в лекарства для лечения депрессивных расстройств.

По актуальности решенной задачи, научной новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости, масштабу и объему выполненных экспериментальных исследований, а также по степени обоснованности и достоверности сделанных выводов диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, (в редакции Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мифтахова Альбина Флюоровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 1 от «31» августа 2026 года.

Отзыв составил:

Профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, и.о. заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации



Покровский Михаил Владимирович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: +7 (4722) 30-12-11, <https://bsuedu.ru>, Info@bsuedu.ru