

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки «Институт общей  
и экспериментальной биологии»  
Сибирского отделения Российской  
академии наук Министерства науки и  
высшего образования РФ  
д.б.н., профессор



 Убукунов Л. Л.

2019 г.

ведущей организации на диссертационную работу Давлятовой Гульнaры Гаяновны «Психотропные свойства тиагилксантинов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы.** В настоящее время во всех странах мира отмечается неуклонный рост психических заболеваний, среди которых лидирующие позиции занимают депрессивные и тревожные расстройства. Психические заболевания наносят значимый социально-экономический урон государству, приводя население к социальной дезадаптации и ранней инвалидизации. Принимая во внимание, что особенностью современных психических расстройств являются их полиморфизм и коморбидность, развитие толерантности к психофармакотерапии, требуется разработка новых психотропных средств с мультитаргетным действием, позволяющим достичь терапевтического эффекта благодаря их комплексному воздействию на нейромедиаторные системы головного мозга при минимальном проявлении нежелательных лекарственных реакций.

**Научная новизна** диссертационной работы Давлятовой Г.Г. заключается в том, что автором впервые проведен сравнительный анализ психотропной активности нового ряда производных тьетанилксантина, в результате которого обнаружены соединения с возможной седативной, ноотропной, анксиолитической и антидепрессивной активностью. Соискателем установлено, что наибольшей психотропной активностью обладают соединения, содержащие тьетановый цикл.

Доказано, что соединения- 3-метил-7-(1,1-диоксотьетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин (Ф-102), гидразид 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (М-20) и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (4.112) при однократном и курсовом введении вызывают антидепрессивный эффект, сопоставимый с эффектом антидепрессанта флуоксетина и относятся к классу малотоксичных веществ.

Выявлен наиболее активный антидепрессант – соединение М-20, который кроме антидепрессивного действия, уменьшал проявление стресс-реакции на патологической модели «агонистического зоосоциального взаимодействия».

Установлен возможный механизм психотропного действия соединения М-20, связанный со стимуляцией 5НТ<sub>1А</sub> – и 5НТ<sub>2</sub> – серотониновых, блокадой ГАМК<sub>А</sub>- и центральных α<sub>2</sub>-адренорецепторов.

#### **Практическая значимость работы.**

Исследования, проведенные автором, имеют несомненную практическую значимость. Доказанные антидепрессивные свойства соединения М-20 делают его перспективным для продолжения доклинических исследований с целью разработки нового антидепрессанта.

Проведенный автором анализ зависимости «структура – активность» может быть использован для целенаправленного синтеза новых соединений с психотропной активностью в ряду производных тьетанилксантина.

Полученные результаты используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ (Акты внедрения от 10.06.2019).

#### **Структура и оформление диссертации.**

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с ГОСТ Р.7.0.11-2011, структура и содержание глав отвечают на поставленные цель и задачи диссертационной работы.

Диссертационное исследование изложено на 196 страницах машинописного текста, иллюстрировано 29 рисунками и содержит 18 таблиц. Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Библиографический список включает 110 отечественных и 128 зарубежных источников литературы.

Во введении автором обоснована необходимость выполнения настоящего исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы, личное участие автора и информация о публикациях.

**Первая глава** включает 3 раздела. В первом разделе автор представил данные за последние годы о распространенности психических заболеваний в России и мире среди взрослого и детского населения. Во втором разделе приведены результаты работ отечественных и зарубежных авторов о новых соединениях из различных классов, проявляющих антидепрессивную активность, а также об их механизме действия. Содержание третьего раздела посвящено обзору литературы о психотропной активности новых производных ксантина.

**Вторая глава**, характеризующая материалы и методы, свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы. Следует отметить об использовании автором широкого спектра современных методов фармакологического исследования (поведенческие тесты, нейрофармакологические методы, патологическая модель стресса и т.д.), а также широкий набор статистических методов исследования. В этой главе представлено описание объектов исследования и их структурные формулы, а также характеристика экспериментальных животных.

В **третьей главе** представлены результаты проведенного скрининга нейрорепродуктивной активности, в результате которого среди новых производных тиаданоксина обнаружены соединения с возможной седативной, анксиолитической, ноотропной и антидепрессивной активностью. Изучена связь «структура – активность», которая показала, что наиболее активными являются соединения, содержащие тиаданоксина цикл, а характер их репродуктивного действия зависит от радикала в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Производные ксантина с тиаданоксина циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении атом брома (Ф-30), остаток циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группу (Ф-185), проявляют противотревожное действие; содержащие остаток морфолина (Ф-34) или бензиламина (Ф-61) – ноотропную активность, а соединение Ф-34 в меньшей дозе – седативный эффект. Седативный эффект также отмечался при включении в молекулу ксантина пропокси группы (Ф-186). Производные ксантина с тиаданоксина циклом, содержащие в С<sup>8</sup> – положении остаток тиацетогидразида (М-20, 4.112), проявляют выраженное антидепрессивное действие. Замена тиаданоксина цикла на диоксотиаданоксина приводит к исчезновению или инверсии репродуктивного действия соединений. Так, введение в молекулу соединения Ф-30 вместо тиаданоксина диоксотиаданоксина цикла привело к утрате противотревожного действия, а в молекуле соединения Ф-61 – замене ноотропного на седативное действие (Ф-101), и в молекуле Ф-45 – седативного на антидепрессивный эффект.

**Четвертая глава** посвящена более углубленному изучению соединений с выраженной антидепрессивной активностью (Ф-102, М-20 и 4.112). В тестах «подвешивание мышей за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST) показано, что изучаемые соединения Ф-102, М-20 и 4.112 после однократного внутрибрюшинного введения проявляют антидепрессивный эффект в широком диапазоне доз. Результаты длительного введения показали, что соединения по антидепрессивному действию не уступают препарату сравнения флуоксетину. Установлено, что соединение М-20 проявляет наиболее выраженный антидепрессивный эффект.

В **пятой главе** приведены результаты нейрофармакологического анализа предполагаемого механизма действия соединения М-20. Показано, что соединение в зависимости от дозы влияет на ту или иную нейромедиаторную систему. Соединение М-20 в дозе 0,97 мг/кг проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию адренергической и угнетение ГАМК-ергической нейротрансмиссии, а в дозе 12 мг/кг, помимо взаимодействия с адренергической и ГАМК-ергической системами, также проявляет эффекты, указывающие на стимуляцию серотонинергической нейротрансмиссии. В целом, результаты, полученные в ходе выполнения этой части работы, позволяют предположить мультитаргетное действие соединения М-20 на головной мозг.

В **шестой главе** приведены данные о влиянии соединения М-20 на поведение животных на фоне стресса, вызванного агонистическим зоосоциальным взаимодействием. Показано, что соединение повышает устойчивость организма к стрессу, стимулируя активное оборонительное поведение, способствует сохранению коммуникабельности и исследовательской активности, а также препятствует потере массы животных в условиях стресса.

В главе **«Обсуждение результатов»** соискатель, опираясь на литературные данные, представляет интерпретацию полученных результатов.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.**

Сформулированные автором выводы и рекомендации логичны, обоснованы, вытекают из полученных результатов, отвечают на поставленные цель и задачи исследования.

Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакологических, нейрофармакологических и статистических методов исследования, что позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов. Заключение и выводы четко сформулированы и обоснованы.

Апробация данной работы проведена в виде докладов на конференциях разного уровня. По результатам исследования опубликовано 32 работы, из них 11 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 – в базе данных Scopus и получен 1 патент на изобретение.

В целом, оценивая работу Давлятовой Г.Г. положительно, возникают следующие вопросы и пожелания:

1. Чем обоснован выбор указанного ряда соединений для исследования?
2. Чем обоснован выбор доз соединений для скрининга?
3. Как Вы объясняете механизм действия соединения М-20?
4. При проведении агонистического зоосоциального взаимодействия целесообразно было определить содержание медиаторов в головном мозге и гормонов стресса в сыворотке крови.

**Заключение.** Диссертация Давлятовой Г.Г. «Психотропные свойства тиастанилксантинов» является завершенной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанное с разработкой нового класса соединений с психотропной активностью.

Диссертационная работа по актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, указанным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством РФ от 24 сентября 2013г. № 842, которым должны соответствовать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден на расширенном заседании лабораторий экспериментальной фармакологии, медико-биологических исследований и безопасности биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук, протокол № 6 от «11» сентября 2019 г.


Главный научный сотрудник лаборатории  
экспериментальной фармакологии  
ФГБУН ИОЭБ СО РАН  
д.м.н., профессор

  
Николаев Сергей Матвеевич

(шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

670047, г. Улан-Удэ,  
ул. Сахьяновой, д.6  
8(3012)434211  
[ioeb@biol.bscnet.ru](mailto:ioeb@biol.bscnet.ru)  
<http://igeb.ru/>

  
Подпись удостоверяю  
Ученый секретарь Института  
общей и экспериментальной  
биологии СО РАН 

  
11.09.2019

В диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Давлятовой Гульнары Гаяновны  
«Психотропные свойства тиетанилксантинов»  
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование организации	ФГБУН ИОЭБ СО РАН
Адрес организации	670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д.6
Контактный телефон с кодом города	(3012)434211, 433713
Адрес электронной почты	ioeb@biol.bscnet.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство науки и высшего образования РФ
Сведения о руководителе ведущей организации	Убугунов Леонид Лазаревич, директор, д.б.н., профессор
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Николаев Сергей Матвеевич, д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории экспериментальной фармакологии
Основные работы по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Шантанова Л.Н., Алексеева Э.А., Торопова А.А., Николаев С.М., Карева Е.Н. Стресс-протекторная активность комплексного растительного средства «Кардекаим» на модели иммобилизационного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - Т.78, №9. - С.27-31. 2. Жалсанов Ю.В., Гуляев С.М., Николаев С.М. Нейромодулирующий эффект растительного экстракта при



	<p>церебральной ишемии // Евразийский союз ученых. - 2016. - №1. - С.36-39.</p> <p>3. Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Гуляев С.М., Татарина Н.К., Муруев Б.А., Матханов И.Э., Банзаракшеев В.Г. Стресс-протективная активность экстракта <i>Fornicium Uniflorum</i> L. // Якутский медицинский журнал. - 2017. - №3(59). - С.80-82.</p> <p>4. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Николаев С.М., Ферубко Е.В., Лупанова И.А. Стресс-лимитирующие свойства растительного средства «Таблетки от ума» // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2018. - Т.1, №6. - С.27-32.</p> <p>5. Гуляев С.М., Тараскин В.В., Раднаева Л.Д., Николаев С.М. Антиамнестический эффект экстракта вздутоплодника сибирского при скополамин-индуцированной амнезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2017. - Т.15, №4. - С.53-57.</p>
--	---

Директор ФГБУН «Институт  
 общей и экспериментальной биологии  
 Сибирского отделения РАН»  
 д.б.н., профессор



*Handwritten signature*

Л.Л. Убугунов

31.07.2019