

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармации Института живых систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Манвелян Элеоноры Аслибековны на диссертацию Давлятовой Гульнары Гаяновны на тему «Психотропные свойства тизетанилксантинов», 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.

Депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства являются широко распространенными формами психических нарушений в общей популяции, проблема их эффективной и безопасной фармакотерапии актуальна в мире. Разнообразие и выраженность нежелательных лекарственных реакций, формирование толерантности при проведении психофармакотерапии требуют создания эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения психических заболеваний.

Внимание исследователей привлекают производные ксантина, поскольку в практической медицине используются препараты кофеина в качестве психостимулирующих средств, среди новых производных ксантина отечественными и зарубежными исследователями обнаружены соединения, обладающие антидепрессивной, анксиолитической, ноотропной и антипсихотической активностью. При проведении нейрофармакологического

анализа показана психотропная активность производных ксантинов, обусловленная агонизмом к 5-НТ_{1а}-серотониновым и D₂-дофаминовым рецепторам и антагонизмом к 5-НТ_{2а}-серотониновым рецепторам. Учитывая вышеизложенное, поиск психотропных средств в ряду новых производных ксантина является актуальной задачей.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые изучена психотропная активность нового ряда соединений – производных ксантина, содержащих тиетановый, оксоетиетановый или диоксоетиетановый цикл. В ряду тиетанилксантинов выявлены соединения, проявляющие антидепрессивную, анксиолитическую, ноотропную и седативную активность. При изучении связи между их структурой и фармакологической активностью установлено, что ксантины с тиетановым циклом проявляют наиболее широкий спектр психотропной активности, а тип его определяется заместителем в С⁸ – положении молекулы ксантина. Установлено, что согласно ГОСТу 12.1.007-76 они являются малотоксичными соединениями.

Впервые показано, что соединения 3-метил-7-(1,1-диоксоетиетанил-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) проявляют антидепрессивную активность при однократном введении в широком диапазоне доз, а также при длительном введении в минимальных дозах. Выявлено наиболее активное соединение – М-20. Установлено, что механизм психотропного действия М-20 может быть связан со стимуляцией 5НТ_{1А} – и 5НТ₂ – серотониновых, блокадой ГАМК_А- и центральных α₂-адренорецепторов. Впервые изучено влияние соединения М-20 на внутривидовое поведение на модели «Агонистического зоосоциального взаимодействия» и показано, что оно стимулирует активное и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродеров, повышает

исследовательское поведение, коммуникабельность, снижает тревожность, препятствует снижению массы тела на фоне стресса.

Практическая значимость работы заключается в выявлении нового производного тietetанилксантина – соединения М-20 – перспективного соединения для продолжения доклинических испытаний с целью разработки нового антидепрессивного средства. Сведения, полученные при анализе связи между структурой новых производных тietetанилксантина и их фармакологической активностью, могут послужить основой для направленного синтеза производных тietetанилксантина.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, нашли применение в учебной и научно-исследовательской работе кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ.

Структура и оформление диссертации.

Диссертационное исследование изложено на 196 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 110 отечественных и 128 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 29 рисунками и содержит 18 таблиц

Во введении обоснована актуальность выбранной темы с учетом современной степени ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы, личное участие автора и сведения о публикациях.

В первом разделе **первой главы** автор представил современное состояние психического здоровья населения в мире и России. Второй раздел посвящен новым группам соединений, проявляющим антидепрессивную

активность. В третьем разделе представлены результаты исследований отечественных и зарубежных ученых новых производных ксантина с психотропной активностью.

Во второй главе подробно описаны использованные в исследовании материалы и методы, позволяющие оценить психотропную активность новых соединений. Детально изложены методы нейрофармакологического анализа и методика моделирования «агонистического зоосоциального взаимодействия». Представлены сведения об использованных экспериментальных животных, объектах исследования, дозах и путях введения. Детально описаны методы статистического анализа.

Третья глава посвящена изучению психотропной активности новых производных тиетанилксантина. Среди них выявлены соединения, проявляющие антидепрессивную, ноотропную, анксиолитическую и седативную активность. Определена связь между структурой исследованных соединений и фармакологической активностью. Установлено, что производные ксантина, содержащие тиетановый цикл, проявляют наиболее выраженную активность, а характер психотропного действия зависит от радикала в C^6 – положении молекулы ксантина. Также, в данной главе представлены результаты оценки острой токсичности соединений с наиболее выраженной антидепрессивной активностью (Ф-102, М-20 и 4.112) и установлена их принадлежность к классу малотоксичных соединений.

В четвертой главе описаны результаты углубленного изучения антидепрессивной активности соединений Ф-102, М-20 и 4.112. Показано, что данные соединения при однократном введении оказывают антидепрессивное действие в широком диапазоне доз, а антидепрессантное влияние при курсовом введении сопоставимо с эффектом препарата сравнения флуоксетина. При этом наиболее выраженное антидепрессивное действие показано для соединения М-20.

В пятой главе представлены результаты изучения механизма действия соединения М-20 с использованием агонистов и антагонистов основных

нейромедиаторных систем. В ходе проведения нейрофармакологического анализа показано, что характер влияния соединения М-20 на нейромедиаторные системы головного мозга зависит от дозы: в малой дозе исследуемое соединение снижает эффекты клофелина и усиливает эффекты пикротоксина, что указывает на стимуляцию адренергической и угнетение ГАМК-ергической нейротрансмиссии, а в дозе 12 мг/кг потенцирует эффекты 5-гидрокситриптофана, что свидетельствует об усилении серотонинергической нейротрансмиссии.

Шестая глава посвящена изучению влияния соединения М-20 на внутривидовое поведение животных в условиях стресса в тесте «агонистического зоосоциального взаимодействия». Установлено, что данное соединение стимулирует активное оборонительное поведение, повышает коммуникабельность и исследовательскую активность на фоне стресса, вызванного социальным стимулом.

В главе «Обсуждение результатов» автором проведен анализ полученных результатов в сравнении с отечественными и зарубежными литературными данными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Представленный большой объем экспериментальных данных, их статистическая обработка, таблицы, графики и рисунки позволяют оценивать результаты исследования как достоверные. Выводы диссертации и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Определенные диссертантом задачи решены в ходе исследования. Сформулированы научно-практические рекомендации, отражающие ценность полученных данных.

Опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают суть и основное содержание диссертационного исследования.

Диссертационная работа производит благоприятное впечатление: по сути, объему выполненных исследований, трактовке и интерпретации

полученных результатов, оформлению. Вместе с тем, в диссертации Давлятовой Гульнары Гаяновны имеются некоторые недочеты. В тексте диссертации встречаются опечатки, неточности, стилистические погрешности (минимальные). Впрочем, указанные замечания не являются принципиальными, не снижают научной ценности исследования.

Среди возникших по ходу знакомства и рецензировании данного исследования вопросов, требующих уточнения в плане научной дискуссии, хотелось бы отметить:

1. При оценке антидепрессивной активности была использована методика форсированного плавания, модифицированная коллективом авторов под руководством Э. Б. Арушаняна и В. А. Батурина (Щетинин Е.В. и др., 1989). Однако Вы регистрировали только длительность иммобилизации и рассчитывали индекс депрессивности. Почему не анализировали другие информативные биоритмологические параметры, в частности, изменение продолжительности и структуры активного и пассивного плавания?

2. При скрининге соединений с антидепрессантной активностью использовали на первом этапе однократное введение изучаемых веществ. Насколько информативен подобный подход, ведь специфическое действие развивается после двухнедельного использования антидепрессивных средств?

3. Вами проведен нейрофармакологический анализ соединения М-20. Почему подобным образом не исследованы соединения Ф-102 и 4.112?

Заданные вопросы являются следствием интереса к данной работе и их цель – уточнить отдельные результаты исследования.

Заключение. Диссертация Давлятовой Гульнары Гаяновны на тему «Психотропные свойства тиетанилксантинов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области психофармакологии, связанной с изучением психотропных свойств новых производных ксантина.

Диссертационное исследование Давлятовой Гульнары Гаяновны полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, методический комплекс, научная новизна и научно-практическая значимость работы полностью соответствуют всем требованиям п.9, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармации

института живых систем

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук, доцент



Э. А. Манвелян

«20» сентября 2019г.

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Манвелян Элеоноры Аслибековны «удостоверяю».

Адрес: 355000, г. Ставрополь,
ул. Пушкина 1,
Телефон: (8652) 95-68-08
Факс: (8652) 95-68-03
E-mail: info@ncfu.ru

ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ
начальник отдела
по работе с сотрудниками УЖП



СОГЛАСИЕ

Манвелян Элеонора Аслибековны, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармации Института живых систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Я, Манвелян Элеонора Аслибековна, доктор фармацевтических наук по специальности 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология, профессор кафедры фармации Института живых систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента на защите кандидатской диссертации Давлятовой Гульнары Гаяновны на тему «Психотропные свойства тьетанилксантинов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06. – Фармакология, клиническая фармакология в Диссертационный совет 208.008.02, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Согласна на размещение моих персональных данных и отзыва в открытом доступе.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

" ____ " _____ 2019 г.

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Манвелян Элеонора Аслибековны «удостоверяю».

Адрес: 355009, г. Ставрополь,
ул. Пушкина 1,
Телефон: (8652) 95-68-08
Факс: (8652) 95-68-03
E-mail: info@ncfu.ru



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

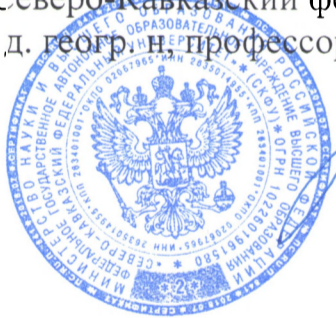
МАНВЕЛЯН Э.А.

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

ФИО	Манвелян Элеонора Аслибековна
Год рождения, гражданство	1964, РФ
Место работы (с указанием организации, ее ведомственной подчиненности, города), должность	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Ставрополь профессор кафедры фармации института живых систем
Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Доктор фармацевтических наук (14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология)
Ученое звание (по специальности, кафедре)	Доцент по кафедре клинической фармакологии
Шифр специальности и отрасль науки	14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология, фармацевтические науки
Основные работы по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Pharmacological evaluation of the spectrum of psychotropic activity of new synthesized derivatives of 4-oxopyrimidine and am-ides of ortho-benzoyl amino-benzoic acid, predecessors of quinazoline-4. E.A. Manvelyan. V.Yu. Sysa, M. M. Manvelyan. Pharmacy and pharma- cology– 2015. – Volume III. - Supplement 1. - P.72-73. 2. Оценка спектра поведенческой активности биологически активных соединений – амидов орто–бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, у самцов крыс в «открытом поле». В. Ю. Сыса, Э. А. Манвелян, М. М. Манвелян. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной

	<p>терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С.166.</p> <p>3. N-замещенные производные 1H-пиримидин-4-она, обладающие анксиолитической активностью. Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Бандура А.Ф., Сочнев В.С., Манвелян Э.А., Сыса В.Ю. Химико-фармацевтический журнал. - 2017. - Т.51, №5. - С.35-39.</p> <p>4. Исследование спектра нейротропной активности синтезированных соединений – производных хиназолинона-4. Манвелян Э.А., Манвелян М.М., Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Чагарова С.А., Хачатурян И.В., Свиткова В.О., Погосова Л.Э., Бабаян С.В. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81, №S. - С.151-152.</p> <p>5. Новое N-арилсульфамидное производное о-бензоиламинобензойной кислоты, обладающее анксиолитической, актопротекторной и антидепрессивной активностью. Оганесян Э. Т., Кодониди И.П., Манвелян Э.А., Сочнев В. С., Сыса В. Ю., Манвелян М.М. Патент на изобретение №2643356. Дата выдачи: 01.02.2018.</p>
--	--

Советник при ректорате
и. о. проректора по научной работе
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный
университет», д. геогр. н., профессор



Белозеров Виталий Семенович