

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Давлятовой Гульнары Гаяновны на тему «Психотропные свойства тизанилксантинов», 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**

Современные социальноэкономические условия отличаются обилием стрессовых ситуаций и характеризуются высокой распространенностью психоневрологических заболеваний, при этом неуклонно растет доля психических расстройств, сопровождающихся депрессивной симптоматикой. Депрессивные расстройства занимают ведущее место среди психических и поведенческих нарушений, являясь превалирующими в структуре аффективной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессией страдают более 300 млн. человек в мире, по прогнозам ВОЗ к 2030 году депрессия будет вносить основной вклад в глобальное время болезней. При этом из тех, кто нуждается в антидепрессивной терапии, только 3–10% получают адекватное лечение антидепрессантами. Многие из известных антидепрессантов обладают недостаточной клинической эффективностью, медленным развитием клинически значимого эффекта, низкой избирательностью и широтой терапевтического действия, достаточно высокой токсичностью, серьезными побочными эффектами, что в значительной мере ограничивает их использование в широкой медицинской практике и сужает область

возможного применения. Объем мирового рынка антидепрессантов ежегодно составляет порядка 20 млрд. долларов. В России спрос на препараты этой группы в большей мере удовлетворяется за счет зарубежных фирм-производителей. Российские производители представляют преимущественно дженерики, обновление ассортимента наблюдается за счет воспроизведенных препаратов, что не вносит качественных изменений в эффективность психотерапии. Ввиду перечисленного актуальность поиска эффективных и безопасных отечественных психотропных средств с антидепрессантным действием не вызывает сомнений.

Новые производные ксантина – тиетанилксантины, являются малоизученным классом соединений. Литературные данные, указывающие на наличие психотропной активности у соединений, содержащих ядро ксантина, дают обоснованную предпосылку для поиска психотропных средств, в том числе с антидепрессивным действием среди тиетанилксантинов. В связи с перечисленным диссертационная работа Г.Г. Давлятовой на тему «Психотропные свойства тиетанилксантинов», в которой представлены данные о наличии выраженного антидепрессивного действия у новых производных тиетанилксантина безусловно представляется актуальной.

### **Научная новизна исследования**

Полученные в ходе исследования результаты и выводы обладают несомненной научной новизной, так как впервые проведено сравнительное изучение психотропной активности 23 новых 8-замещенных производных тиетанилксантина. В результате скрининга обнаружены соединения, обладающие антидепрессивным, анксиолитическим, ноотропным и седативным действием. Установлено, что наиболее выраженной психотропной активностью обладают соединения, содержащие тиетановый цикл, а заместители в С<sup>8</sup> – положении ядра ксантина определяют характер их психотропного действия.

Впервые детально изучены психотропные свойства соединений - 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-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). Показано, что данные соединения являются малотоксичными соединениями и оказывают антидепрессивное действие в широком диапазоне доз. При курсовом введении их антидепрессивный эффект сопоставим с эффектом препарата сравнения флуоксетином.

Автором впервые изучено влияние соединения М-20 на функциональную активность основных нейромедиаторных систем головного мозга. Результаты нейрофармакологического анализа позволяют предполагать, что механизм психотропного действия соединения М-20 реализуется за счет стимуляции серотонинергической, адренергической и торможения ГАМК-ергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе (ЦНС).

Впервые на модели «Агонистического зоосоциального взаимодействия» показано, что соединение М-20 уменьшает проявления стресс-реакции: стимулирует активное и подавляет пассивное оборонительное поведение у животных интродуцеров, активизирует исследовательское поведение, повышает общительность, снижает тревогу, препятствует снижению массы тела на фоне стресса. Перечисленные эффекты соединения М-20 указывают на наличие у него стресспротекторной активности. Учитывая тот факт, что в основе патогенеза депрессивных расстройств, в первую очередь реактивных, лежит стресс, наличие у соединения М-20 стресспротекторного действия позволяет рассматривать его в качестве потенциального средства этиотропной терапии, для которых свойственна высокая эффективность.

#### **Научная и практическая значимость исследования.**

Полученные в исследовании результаты скрининга и проведенного анализа «структура – активность» могут служить основой для целенаправленного синтеза новых производных тиетанилксантина с психотропной активностью. Производное тиетанилксантина М-20 с антидепрессивной активностью является перспективным соединением для

выполнения доклинических испытаний с целью создания на его основе лекарственного препарата для лечения депрессивных расстройств.

Представленные результаты исследования используются в учебной и научно-исследовательской работе кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, а также Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ (Акты внедрения от 10.06.2019).

### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы**

В представленной диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования. Для реализации поставленных задач автором проведено тщательно спланированное трудоемкое исследование, дизайн которого построен грамотно и логично. Используемые в диссертационном исследовании методы являются современными и информативными, соответствуют требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Часть первая. М.: Гриф и К, 2012). Достоверность полученных результатов, основных научных положений и выводов обеспечена грамотным использованием комплексного подхода к изучению психотропных свойств новых производных тиетанилксантина, валидностью использованных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам, логичной последовательностью исследования, корректной интерпретацией статистически обработанных экспериментальных данных, полученных в достаточном объеме. Информационно-аналитическая работа, проделанная автором в диссертационном исследовании, умение анализировать информацию, а также эффективно её использовать явились предпосылками успешной организации и ведения исследовательского процесса, а также решения его задач и достижения цели, обеспечили достоверную обоснованность основных положений и выводов работы. Формулировки научных положений, выводов и практических рекомендаций

свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели исследования.

### **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа изложена 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. Результаты исследования иллюстрированы 29 рисунками и 18 таблицами.

Диссертация построена по традиционному принципу. Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, представляя современную информацию о тенденциях в состоянии психического здоровья населения, существующих методах психофармакотерапии и ее перспективах. Цель и задачи сформулированы четко. 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.

**Обзор литературы** состоит из трех разделов. В первом разделе диссертантом в достаточном объеме представлены литературные сведения о распространенности психических заболеваний в нашей стране и мире и их динамика за последние годы. Во втором разделе приведен сравнительный анализ современных антидепрессантов и сведения о новых соединениях с антидепрессивной активностью, находящихся на этапе доклинических исследований. Третий раздел посвящен обзору научных данных, касающихся психотропной активности новых производных ксантина. Диссертантом в достаточном количестве использованы сведения из научной литературы отечественных и зарубежных авторов, в том числе за последние 10 лет. Знакомство с обзором литературы убеждает в хорошей осведомленности автора, умении анализировать научную литературу и структурировать информацию. Представленные в обзоре данные последовательно и

убедительно обосновывают актуальность исследования, а также характер постановки цели и задач.

**Вторая глава** посвящена описанию материалов и методов исследования: детально описана химическая структура объектов исследования – новых производных тиетанилксантина, экспериментальные животные тест-системы, подробно изложены поведенческие методы, методы изучения острой токсичности соединений, модифицированная модель «агонистического зоосоциального взаимодействия», методы нейрофармакологического анализа возможного механизма действия наиболее активного соединения, методы статистического анализа. Содержание данной главы свидетельствует о высоком научно-методическом уровне диссертационной работы. Методы исследования современны и адекватны поставленным цели и задачам.

**Третья глава** содержит результаты сравнительного анализа фармакологических свойств новых производных тиетанилксантина. Скрининг показал наличие возможной антидепрессивной, анксиолитической, ноотропной и седативной активности у данных соединений. Изучено влияние различных заместителей в структуре ксантина на характер психотропного действия изученных соединений. Показано, что тиетановый цикл занимает ключевое место в проявлении психотропной активности, а тип ее предопределяется заместителем в С<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Изучена острая токсичность производных тиетанилксантина при внутрибрюшинном введении и установлено, что по показателю LD<sub>50</sub> они относятся к классу малотоксичных соединений.

В **четвертой главе** представлены результаты более подробного изучения психотропных свойств соединений Ф-102, М-20 и 4.112. При изучении психотропной активности показано, что данные соединения проявляют антидепрессивное действие в широком диапазоне доз. Представленные данные свидетельствуют о том, что при длительном введении соединения Ф-102, М-20 и 4.112 оказывают антидепрессивное действие, сопоставимое с эффектом флуоксетина. Приведенные в этой главе данные

позволяют сделать заключение, что наиболее выраженное антидепрессивное действие оказывает соединение М-20, изучению которого и посвящены следующие главы работы.

**Пятая глава** работы содержит результаты нейрофармакологического анализа, проведенного с использованием агонистов и антагонистов основных нейромедиаторных систем головного мозга, и позволяет предположить механизм действия соединения М-20. В целом, весь комплекс полученных данных свидетельствует, что, антидепрессивный эффект соединения М-20, возможно, связан с активацией адренергической и угнетением ГАМК-ергической нейротрансмиссии (в малой дозе), а также со стимуляцией серотонинергической нейротрансмиссии (в большой дозе).

**Шестая глава** посвящена изучению влияния соединения М-20 на внутривидовое поведение в тесте «агонистического зоосоциального взаимодействия». В ходе исследования установлено, что соединение М-20 на фоне стресса, вызванного межсамцовыми конфронтациями, уменьшает проявления стресс-реакции у животных: стимулирует активное и подавляет пассивное оборонительное поведение, повышает исследовательскую активность, общительность, снижает тревожность и препятствует снижению массы тела.

Далее представлены «Обсуждение результатов», заключение, выводы и практические рекомендации. Обсуждение полученных результатов является самостоятельным разделом диссертации. В нем автор подробно анализирует полученные результаты и проводит их сопоставление с данными литературы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, выдвинутые автором, четко сформулированы и хорошо аргументированы автором, логично вытекают из изложенного материала, в достаточной мере подтверждены результатами, полученными в ходе исследования и подводят итог диссертационной работе. Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения соединения М-20.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло, однако хотелось бы получить ответы на следующие **вопросы**:

1. Сравнивали ли Вы эффективность соединений при однократном и длительном введении? В каком случае они более эффективны?

2. Почему при изучении возможного механизма действия наиболее активное соединение М-20 использовалось в двух дозах и на основании чего эти дозы были выбраны?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают достоинств работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». В автореферате диссертации автор последовательно по главам излагает основное содержание работы, приводит основные положения, выводы, научно-практические рекомендации, а также список опубликованных по теме диссертации работ. Следует отметить, что результаты диссертационной работы апробированы на всероссийских и региональных конференциях, достаточно полно представлены в печати – по материалам диссертации опубликовано 36 работ, из них - 11 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 3 - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и получен 1 патент на изобретение.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Г.Г. Давлятовой «Психотропные свойства тиетанилксантинов» представленная в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является





## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

**БАГМЕТОВОЙ В.В.**

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

ФИО	Багметова Виктория Владимировна
Год рождения, гражданство	1977 г., РФ
Место работы (с указанием организации, ее ведомственной подчиненности, города), должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, лаборатория синтеза инновационных лекарственных средств, г.Волгоград, старший научный сотрудник
Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Доктор медицинских наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология)
Ученое звание (по специальности, кафедре)	Нет
Почтовый индекс, адрес	400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Телефон/факс	+7 (8442) 385005
Адрес электронной почты	<a href="mailto:vvbagmetova@gmail.com">vvbagmetova@gmail.com</a>
Шифр специальности и отрасль науки	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки
Основные работы по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Изучение ГАМК-ергических механизмов нейропсихотропного действия нейроглутама. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Робертус А.И., Васильева Е.В., Ковалев Г.И. Нейрохимия, 2015. Т.32, №2. С.140-152. 2. Влияние фенибута и цитрокарда на неконкурентное и конкурентное поведение в условиях

	<p>спровоцированной агрессии у животных. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т.159, №1. С.56-61.</p> <p>3. Сравнение эффективности адепрофена и антидепрессантов из разных групп на модели резерпиновой депрессии у крыс Озеров А.А., Багметова В.В., Чернышева Ю.В., Тюренков И.Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160. № 11. С. 596-599.</p> <p>4. Влияние нейроглутама на общее состояние и поведение мышей при стрессе, вызванном повторными истощающими физическими нагрузками. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Маркина Ю.В. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2017. Т.80, №2. С.8-13.</p> <p>5. Синтез и нейропсихотропная активность индолсодержащих производных <math>\gamma</math>-аминомасляной кислоты. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглазов Е.С., Александрова С.М., Тюренков И.Н., Меркушенкова О.В., Багметова В.В. Химико-фармацевтический журнал, 2018. Т.52, №5. С.10-14.</p>
--	---

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный  
медицинский университет" Минздрава России,  
д.м.н., профессор



М.Е. Стаценко

## ЛИЧНОЕ СОГЛАСИЕ

### на оппонирование диссертации

Я, Багметова Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по 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, созданный при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ученая степень: доктор медицинских наук

Научная специальность: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ученое звание: нет.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, лаборатория синтеза инновационных лекарственных средств, г.Волгоград

Должность: старший научный сотрудник

Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, тел. +7 (8442) 385005, E-mail: [vvbagmetova@gmail.com](mailto:vvbagmetova@gmail.com)

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

Д.м.н., с.н.с. лаборатории синтеза  
инновационных лекарственных средств  
НЦИЛС ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»  
Минздрава России



/ В.В. Багметова /

