

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

А.С. Созинов

«07» 12 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Гайсиной Гульнары Галиевны «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Диссертационная работа Гайсиной Г.Г. посвящена поиску соединений с антидепрессивной активностью в ряду новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида, а также изучению характера и механизма действия молекулы-лидера. Тема исследования является актуальной не только для фундаментальной науки, но и для практического здравоохранения, поскольку имеет непосредственное отношение к терапии депрессивных расстройств, включенных в перечень социально значимых заболеваний. Несмотря на то, что за последние 30 лет были разработаны и внедрены в клиническую практику ряд оригинальных антидепрессантов, распространенность и бремя депрессивных расстройств продолжают неуклонно расти, что обосновывает необходимость поиска новых классов антидепрессантов и разработки новых

методов терапии. С этой точки зрения класс 3-замещенных тиепан-1,1-диоксидов, синтезированный в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и являющийся объектом настоящего исследования, является перспективным для изучения и создания новых антидепрессантов. Согласно литературным данным, тиепансодержащие соединения проявляют различные виды биологической активности (в том числе, психотропную), а наличие тиепанового цикла способствует повышению липофильности и способности молекул проникать через гематоэнцефалический барьер. Следует также отметить, что биологическая активность тиепанового кольца мало изучена, поэтому 3-замещенные тиепан-1,1-диоксиды могут послужить основой для создания новых антидепрессантов *«first in class»*.

Этому направлению и посвящена диссертационная работа Гайсиной Г.Г., которая по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение актуальных теоретических и практических задач фармакологии и медицины, связанных с изысканием и изучением новых тиепансодержащих молекул для лечения депрессивных расстройств. Настоящая работа является продолжением цикла систематических исследований фармацевтических химиков и фармакологов ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, выполняемых в соответствии с планом научно-исследовательских работ по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств».

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационного исследования автором был выполнен скрининг антидепрессивной активности 8 новых производных 3-замещенного тиепан-1,1-диоксида – 3-этокситиепан-1,1-диоксида (Н199/1), 3-пропокситиепан-1,1-диоксида (Н17), 3-изобутокситиепан-1,1-диоксида (Н222), 3-(трет-бутокситиепан-1,1-диоксида (Н214), 3-(бензилокситиепан-1,1-диоксида (Н215), 3-((4-метоксибензил)окситиепан-1,1-диоксида (Н216), 3-этилсульфанилтиепан-1,1-диоксида (Н121), 3-этилсульфонилтиепан-1,1-диоксида (Н123). Показано, что изучаемые соединения проявляют

антидепрессивные свойства разной степени выраженности в скрининговых поведенческих тестах «принудительное плавание» и «подвешивание за хвост», а наибольшей активностью, сопоставимой с амитриптилином и превосходящей флуоксетин, характеризуется 3-этокситиетан-1,1-диоксид (H199/1).

Прогностическая оценка токсических свойств и фармакокинетических параметров *in silico* впервые продемонстрировала отсутствие у них токсических рисков (мутагенного, канцерогенного, раздражающего эффектов, негативного влияния на репродуктивную функцию) и структурных аналогов среди существующих лекарственных средств («Osiris DataWarrior» / «Osiris» способность хорошо абсорбироваться при пероральном введении и благоприятный фармацевтический потенциал (соответствуют правилам Липинского и Вебера).

Прогноз параметров острой токсичности 8 новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида *in silico* («GUSAR»), а также оценка *in vivo* при внутрибрюшинном введении мышам-самцам) показали, что все соединения относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам (класс токсичности IV-V).

В ходе исследования был впервые изучен спектр фармакологических эффектов 8 новых производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида и установлено, что 3-пропокситиетан-1,1-диоксид (H17), 3-этилсульфанилтиетан-1,1-диоксид (H121), 3-этилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (H123), 3-(трет-бутокс)тиетан-1,1-диоксид (H214) и 3-изобутокситиетан-1,1-диоксид (H222) проявляют анальгетические свойства в тесте «горячая пластина», 3-(бензилокси)тиетан-1,1-диоксид (H215) – анксиолитическую активность в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»; все изученные 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды не оказывают негативного влияния на моторную функцию в тесте «вращающийся стержень» и не проявляют седативных свойств; 3-этилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (H123) и 3-(бензилокси)тиетан-1,1-диоксид (H215) снижают эмоциональную

тревожность, а 3-этокситиетан-1,1-диоксид (H199/1), 3-этилсульфонилтиетан-1,1-диоксид (H123) и 3-(трет-бутокс)тиетан-1,1-диоксид (H214) повышают ориентировочно-исследовательскую активность животных в тесте «открытое поле».

В тесте «принудительное плавание» оценен диапазон эффективных доз молекулы-лидера 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1), рассчитаны ее средняя эффективная доза и терапевтический индекс.

Проведен комплексный анализ активности молекулы-лидера 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1) с помощью батареи нейрофармакологических тестов (с резерпином, 5-окситриптофаном, галоперидолом, апоморфином, леводопой, клонидином, ареколином, пикротоксином), который позволил сделать вывод о мультимодальности механизма ее антидепрессивного действия – способности стимулировать серотонинергические 5HT_{1A}- и/или блокировать 5HT_{2A/2C}- рецепторы, α 2-адренорецепторы и холинорецепторы, а также усиливать серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию.

На модели «резерпиновая депрессия» у крыс автором впервые было показано, что 3-этокситиетан-1,1-диоксид (H199/1) сопоставимо с амитриптилином устраняет ангедонию и дефицит самоухода, препятствует развитию поведения отчаяния, снижению массы тела крыс, а также апоптотическим процессам в гиппокампе, что может являться отражением нейропротективной активности 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1). На модели депрессивно-подобного состояния у крыс «резидент-интродер» 3-этокситиетан-1,1-диоксид (H199/1) также препятствует развитию поведения отчаяния (сопоставимо с флуоксетином) и корректирует поведение интродеров в ходе конфронтаций с резидентами, повышая их коммуникативность, исследовательскую и двигательную активность.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов

Цель диссертационного исследования состояла в изучении

антидепрессивных свойств и механизма действия новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида; на основании цели автором были сформулированы 6 задач. Для решения поставленных задач был использован комплекс традиционных методов экспериментальной фармакологии / токсикологии, иммунологии, биохимии, статистики и современных методов компьютерной химии, рекомендованных для применения на этапе доклинической оценки новых биологически активных молекул, а также две валидные модели депрессивно-подобных состояний у животных (парадигма «резидент-интродер», «резерпиновая депрессия»), позволяющие углубленно охарактеризовать антидепрессивный эффект в сравнении с несколькими референтными антидепрессантами. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Работа выполнена на 1075 мышах и 224 крысах с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. Достаточный объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, наглядное графическое представление и глубокий анализ позволяют заключить, что результаты диссертационного исследования достоверны, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации – обоснованы. Цель исследования и поставленные задачи достигнуты, что отражено в выводах.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Гайсиной Г.Г. имеет высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку, являясь фундаментальным исследованием по сути, имеет перспективы практической реализации – полученные результаты могут быть использованы для разработки нового кандидата в лекарства с антидепрессивной активностью. Автором было показано, что все 8 новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида, являясь низкотоксичными веществами (IV-V классы опасности), обладают антидепрессивной активностью, при этом 5 из 8 производных также

проявляют анальгетические и 1 производное – анксиолитические свойства.

Практически значимым результатом исследований являются оригинальные данные о нейropsychотропном профиле молекулы-лидера 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1), которая превосходит препараты сравнения amitриптилин и флуоксетин по терапевтическому индексу. Установлено, что механизм антидепрессивного эффекта 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1) является полимодальным и может быть связан с влиянием на серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию (5HT1A- и/или 5HT2A/2C-, α 2-адренорецепторы и холинорецепторы). С помощью моделей депрессивно-подобного состояния у крыс автором продемонстрирована способность 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1) эффективно корректировать депрессивно-подобные симптомы сопоставимо с препаратами сравнения amitриптилином («резерпиновая депрессия») и флуоксетином («резидент-интродер»).

Дополнительно к оценке нейropsychофармакологических свойств 3-этокситиетан-1,1-диоксида (H199/1), дана его первичная токсикологическая характеристика (*in silico* / *in vivo* рассчитаны полуметаллические дозы и токсические риски) и оценен фармацевтический потенциал (с использованием пакетов Osiris DataWarrior и Osiris property explorer и web-сервисов GUSAR,

Результаты диссертационного исследования Гайсиной Г.Г. имеют важное значение как для экспериментальной фармакологии, так и для практического здравоохранения.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, включающего все основные разделы диссертационного исследования. Список литературы состоит из 149 источников, из которых 115 – зарубежные. Работа проиллюстрирована 72 рисунками и 14 таблицами.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология (п. 4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма», п. 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток»).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, за исключением незначительных редакционных правок.

Заключение

Диссертационная работа Гайсиной Гульнары Галиевны действия нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора И.Л. Никитиной и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии – доказательстве наличия у производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида нейрорепрессивных свойств и выявлении нового антидепрессанта, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гайсина Гульнара Галиевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на совместном заседании сотрудников кафедры фармакологии и ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России «4» декабря 2023 г., протокол № 4.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор



Зиганшин Айрат Усманович

Заведующая ЦНИЛ,
профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор



Семина Ирина Ивановна

Даём согласие на обработку своих персональных данных.

4 декабря 2023 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зиганшина А.У., доктора
медицинских наук, профессора Семиной И.И. заверяю



Учёный секретарь Учёного совета,
доктор медицинских наук,



Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгынын
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем бирү федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе

420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 6886 3.10 2023 г.

На № _____ от _____ 20 ____ г.

Г

Г

Председателю диссертационного
совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России,
академику РАН, д.м.н., профессору
Петрову В.И.

400066, г. Волгоград, пл. Павших
борцов, 1

Уважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в ответ
на Ваше письмо дает согласие выступить в качестве ведущей организации по
диссертации Гайсиной Гульнары Галиевны по теме «Экспериментальное
исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового
производного 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида», представленной к защите
на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.6.
Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв будет подготовлен кафедрой фармакологии в соответствии с
требованием п.24 Положения о присуждении ученых степеней от 24.09.2013
№842.

Ректор

А.С. Созинов

В диссертационный совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Гайсиной Гульнары Галиевны

по теме «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Созинов Алексей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Зиганшин Айрат Усманович, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России Семина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) профессор, заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Новые производные фосфорсодержащих соединений с аминокислотными и триазолтионными фрагментами - потенциальные лекарственные средства, улучшающие память и когнитивные функции / А.В. Никитина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104. – № 1. – С. 72-80. 2. Поведенческая фармакология как основной подход в изучении эффективности потенциальных психотропных средств: анализ современных методов (обзор) / И.И. Семина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 161-181. 3. К вопросу о психотропных свойствах новых производных фосфорилацетогидразидов - солей арилфосфиновых кислот / Д.О. Никитин [и др.] //

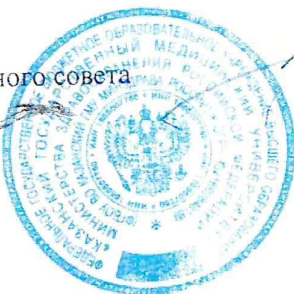
	Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 107.
	4. Байчурина А.З. К вопросу о механизмах реализации антидепрессивного действия тетрамина в эксперименте / А.З. Байчурина, И.И. Семина, Р.С. Гараев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 5. – С. 20-21.
	5. Психотропные эффекты некоторых производных алкосикарбонилалкилдизеридинов / А.З. Байчурина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 5. – С. 21.

Адрес ведущей организации

Индекс	420012
Город	Казань
Улица	Бутлерова
Дом	49
Телефон	8 (843) 236-06-52
e-mail	rector@kazangmu.ru

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Учёный секретарь Учёного совета



Мустафин Ильшат Ганиевич