

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Рецензируемая работа посвящена важному разделу современной фармакологии - поиску и изучению новых антитромбогенных средств. Одним из ключевых факторов, которые определяют исход заболеваний сердечно-сосудистой системы, является проблема тромбозов. Значимость этой проблемы в кардиологии велика. Тромбозы часто служат причиной внезапной смерти, инфаркта миокарда, сосудистых осложнений сахарного диабета, снижают результативность хирургического лечения ишемической болезни сердца. Ключевыми медиаторами патогенеза артериальных тромбозов и атеросклероза являются тромбоциты. Современные антиагрегантные препараты не всегда отвечают заданным критериям: эффективности, минимум побочных эффектов, стоимости. Все это указывает на необходимость разработки новых препаратов, ингибирующих функциональную активность тромбоцитов более эффективно и безопасно, чем это выполняют известные антиагрегантные средства. В связи с этим работа М. Тянь по поиску и изучению новых потенциальных антиагрегантных средств является весьма актуальной.

Научная новизна исследования

Диссертантом впервые найдены значимые признаки высокого уровня антиагрегантной активности для новых производных ряда индола – N-[(1-R¹-амино) карбонил-2-(1-R²-1H-индол-3-ил) винил]-R³-амидов и 1-R¹-амино-3-(3-

R²-1H-индол-1-ил)-2-пропанолов. Несомненно, новым является комплексный экспериментальный подход к изучению антитромбогенной активности и механизма антиагрегантного действия соединения Sbt-828. Впервые выявлено антиагрегантное действие изученного вещества, связанное с блокированием фермента циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы A₂.

Научно-практическая значимость исследования

Выявленные закономерности между химической структурой и антиагрегантной активностью новых производных индола могут использоваться при синтезе новых соединений, а методические подходы к изучению антитромбоцитарной активности - для проведения направленного поиска веществ с данным видом действия.

Выявленная диссертантом антитромботическая активность соединения Sbt-828 на моделях экспериментальных тромбозов подтверждает перспективное направление поиска новых лекарственных средств, снижающих тромбогенный потенциал крови.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в некоторых разделах учебного процесса кафедр фармакологии.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Эксперименты проведены на достаточном количестве животных. При выполнении исследований использованы современные методы изучения фармакологических эффектов, выполненные на высокотехнологичном сертифицированном оборудовании в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с антитромботической

активностью. Достоверность выводов не вызывает сомнения, так как представленные материалы обработаны с применением современных статистических методик и грамотно обобщены.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Тянь М. написана в традиционной манере и изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 21 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава I), материалов и методов (глава II), экспериментальной части (главы III-VII), обсуждения результатов (глава VIII), выводов. Список литературы включает 51 отечественных и 123 иностранных источника.

Во введении автор аргументирует актуальность и степень разработанности исследования, четко формулирует цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, методологии и методах исследования, внедрении, степени достоверности и апробации результатов исследования, указывает положения, вынесенные на защиту.

В 1 главе обзора литературы, представлены современные данные о направлениях поиска средств, регулирующих тромбогенный потенциал крови. Описаны рецепторные и пострецепторные механизмы активации тромбоцитов. Подробно представлены современные данные об основных направлениях фармакологической регуляции функциональной активности тромбоцитов. Дана характеристика класса производных индола - как основы для создания антитромбогенных средств.

Во 2-й главе автором описаны использованные методы экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, а также методы статистической обработки полученных данных.

В 3-й главе приведены результаты экспериментального поиска веществ с антиагрегантной активностью в ряду новых производных индола *in vitro* и *in vivo*. Исследована зависимость высокой антиагрегантной активности в ряду – N-[(1-R¹-амино) карбонил-2-(1-R²-1H-индол-3-ил) винил]-R³-амидов и 1-R¹-амино-3-(3-R²-1H-индол-1-ил)-2-пропанолов от химической структуры. В результате проведенного поиска для дальнейшего углубленного изучения антиагрегантной активности в норме и при экспериментальной патологии было выбрано соединение Sbt-828.

В 4-й главе представлен подробный анализ выраженного антитромботического влияния нового производного индола соединения Sbt-828 на 3 моделях артериальных тромбозов, а именно генерализованном адреналин-коллагеновом тромбозе, тромбозах сонной артерии крыс, индуцированных аппликацией хлорида железа и анодного тока. Кроме того показано влияние данного вещества на время кровотечения из хвостовой вены мышей.

В 5 главе диссертант описывает действие соединения Sbt-828 на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз животных с экспериментальным аллоксановым диабетом при курсовом введении. Проведена оценка эффективности действия данного вещества на агрегацию тромбоцитов и гемореологические свойства крови *ex vivo*. Также изучена антитромботическая активность соединения Sbt-828 при данной патологии.

Шестая глава включает изучение механизма антиагрегантного действия соединения Sbt-828. Диссертантом было исследовано влияние вещества на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, арахидоновой кислотой, адреналином, тромбином и агонистом тромбоксановых рецепторов U 46619. Изучено влияние нового производного индола на P2Y₁ и P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов. Кроме того в данной главе исследовано действие вещества на баланс простациклина и тромбоксана в организме крыс. Также весьма

существенным вкладом в работу является блок результатов влияния веществ на уровень внутриклеточного кальция в организме с использованием флуоресцентных зондов.

В 7 главе диссертант подробно описывает изучение общетоксических свойств соединения Sbt-828.

В восьмой главе приводится подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с современными литературными данными, рассматриваются перспективы дальнейшего поиска веществ с антиагрегантной активностью, в том числе и с критических позиций.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на результатах анализа полученных данных. Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных возражений по работе нет, однако имеются вопросы, которые носят уточняющий характер и не умаляют общей положительной оценки работы.

1. Как можно соотнести вклад в механизм антиагрегантного действия нового производного индола Sbt-828 связанный с ингибированием фермента циклооксигеназы и со способностью блокировать $P2Y_{12}$ рецепторы тромбоцитов.
2. Каковы перспективы себестоимости синтеза соединения Sbt-828 и в каком ценовом диапазоне будет стоимость препарата для вывода на рынок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола», представленная на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, является законченным самостоятельным исследованием, совокупность теоретических положений которого можно квалифицировать как новое достижение в развитии фармакологии, направленное на решение важной проблемы по созданию эффективных лекарственных средств, снижающих тромбогенный потенциал крови.

По актуальности и объему проведенной работы, методическому уровню выполнения, новизне, достоверности и значимости полученных результатов диссертация Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола» полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой
фармакологии Белгородского
государственного национального
исследовательского университета.
доктор медицинских наук,
профессор

М.В. Покровский

« » _____ 2014 года

Адрес: РОССИЯ, 308015, Белгород, ул. Победы, 85
Телефон: 8 910 314 73 93
E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., Барсук А.А., Проскурякова Е.В., Корокин М.В., Гудырев О.С., Белоус А.С., Кочкаров В.И., Даниленко Л.М., Левашова О.В., Мальцева Н.В., Полянская О.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012.-Т. 75, № 2.-С. 14-16.
2. Коррекция дистантным ишемическим прекондиционированием эндотелиальной дисфункции при adma-подобном экспериментальном гестозе / Гуреев В.В., Покровский М.В., Должиков А.А., Алехин С.А., Должикова И.Н., Гуреева Е.Г., Колесник И.М., Головченко И.О., Корокин М.В. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина.
3. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола / Коновалова Е.Л., Черноморцева Е.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Дудина Э.Н., Лопатин Д.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лесовая Ж.С. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.- 2012. -Т. 17, № 4-1 (123).- С. 175-181.