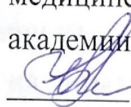


«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук»

 Лебедько Вадим Иванович

« 30 » июля 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на диссертационную работу Гайдуковой Ксении Андреевны «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель», представленную к защите в Диссертационный Совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Диссертационная работа Гайдуковой Ксении Андреевны посвящена актуальной задаче - поиску и исследованию фармакологических свойств новых антитромбогенных средств, обладающих мультитаргетным механизмом действия. Автором проведен поиск и анализ актуальных источников литературы по данной проблеме, показана необходимость углубленного поиска антиагрегантных средств, обладающих меньшими побочными эффектами, с целью лечения и профилактики ишемической болезни сердца и головного мозга, атеросклероза и осложнений сахарного диабета. Несмотря на широкий спектр антиагрегантных препаратов имеются определенные ограничения их использования, связанные с рисками кровотечений, гастротоксичности и резистентности. Именно это определяет высокую актуальность и практическую значимость диссертационной работы К.А. Гайдуковой. Диссертантом использованы современные методики для

решения поставленных задач, а полученные результаты корректно обработаны и научно интерпретированы.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном медицинском университете, где активно изучаются актуальные фундаментальные и прикладные проблемы биологии и медицины.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Гайдуковой Ксении Андреевны выполнена с применением современных методик, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Целью работы явился поиск ингибиторов агрегации тромбоцитов среди новых производных бензимидазола, содержащих встроенный дитретбутильный заместитель, и изучение их антитромбогенной активности. Для достижения цели поставлены следующие задачи: - поиск соединений, проявляющих высокую антиагрегантную активность *in vitro* и *in vivo* среди новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре молекулярный остов в виде экранированного фенольного заместителя; - изучение зависимости антиагрегантной и антиоксидантной активности в ряду производных бензимидазола от расположения дитретбутильного радикала; - исследование влияния наиболее активного соединения на тромбогенный потенциал крови и тромбогенез в норме и при экспериментальном инфаркте миокарда; - изучение механизма антиагрегантного действия наиболее активного соединения; - проведение анализа величины острой суточной токсичности соединения, проявляющего наибольшую антиагрегантную активность, расчёт его условно-терапевтического индекса (УТИ) и исследование общетоксических свойств. Выбранный дизайн исследования обеспечивает объективность полученных результатов. Данные, полученные в ходе исследования, подвергнуты статистической обработке надлежащими методами. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, основываются на достоверных данных. В ходе исследования был найден новый класс гибридных скаффолдов, сочетающих бензимидазол и дитетбутильный заместитель, проявляющих антиагрегантное и антиоксидантное действие. Среди этих производных было найдено соединение под лабораторным шифром РУ-1144, проявляющее

поливалентный механизм действия - ингибирование синтеза тромбоксана A_2 , блокирование $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов и антиоксидантная активность.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

В своей работе Гайдукова Ксения Андреевна впервые провела скрининг синтезированных в НИИ Физической и органической химии Южного Федерального университета 26 новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель.

Впервые выявлено наличие выраженных антиагрегантных и антиоксидантных свойств у производных бензимидазола, представленных такими молекулярными остовами как *N*-7-дитретбутил-4-гидроксифенил пиримидобензимидазолы, *N*-9-дитретбутил-4-гидроксифенил бензимидазолы и *N*-9-дитретбутил-4-гидроксифенил триазинобензимидазолы. В ходе проведенного исследования было выявлено соединение под шифром РУ-1144, у которого наблюдается выраженное антиагрегантное действие, превосходящее препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту и антиоксидантное действие, сравнимое с препаратом сравнения – дибунолом. Впервые проведено изучение влияния соединения РУ-1144 на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в тестах *in vitro* и *in vivo*, изучена антитромботическая активность на различных моделях артериальных и венозного тромбозов, а также при экспериментальном некоронарогенном инфаркте миокарда.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что было установлено наличие сочетанной антиагрегантной и антиоксидантной активности при включении в структуру бензимидазола экранированного фенольного заместителя. Проведено исследование способности соединения РУ-1144 ингибировать процесс образования тромбов в сонной артерии крыс при аппликации хлорида железа (III) и воздействия электрического тока, при моделировании экспериментального некоронарогенного инфаркта миокарда, на моделях клеточного тромбоза легочных артерий и тромбоза глубоких вен. Соединение-лидер РУ-1144 проявляет менее выраженное действие на длительность кровотечения, чем препараты сравнения: ацетилсалициловая кислота и клопидогрел.

Научно-практическая значимость исследования подтверждается патентом на изобретение РФ.

Полученные данные о способности новых соединений ингибировать процессы агрегации тромбоцитов, а также анализ влияния заместителей на уровень антиагрегантной активности в ряду производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель, используются при синтезе новых веществ в НИИ ФОХ Южного Федерального университета (г. Ростов-на-Дону). В работе научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством (НЦИЛС) ВолгГМУ, кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ применяется новый подход к изучению антиагрегантной активности веществ. Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии и фармации ИНМФО (Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования) ВолгГМУ, на кафедрах фармакологии Астраханского государственного медицинского университета, Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко и Кубанского государственного медицинского университета.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 191 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 48 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II-VI), обсуждения результатов (глава VII), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 49 отечественных и 176 зарубежных источников.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и личный вклад автора.

В I главе автором изложен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации, а также проанализированы данные литературы о причинах актуальности поиска и разработки новых молекул с высокой антиагрегантной активностью среди производных бензимидазола. В заключительной части обзора высказано мнение о перспективности изучения производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель в качестве лекарственных

средств для терапии и профилактики состояний, сопровождающихся повышением агрегации тромбоцитов.

Во II главе изложены материалы и методы направленного поиска среди 26 новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель, соединений, обладающих высокой антиагрегантной и антиоксидантной активностью. Адекватность использованных методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

Далее следуют главы, включающие материалы собственных исследований.

В III главе излагаются результаты направленного скрининга соединений с антиагрегантной и антиоксидантной активностью в ряду 26 новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель. В результате проведенных исследований по влиянию на АДФ- индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro* было выявлено 13 высокоактивных соединений. В ходе исследования литературных источников была установлена способность производных бензимидазола, содержащих в своей структуре пространственно затрудненный фенол, проявлять выраженную антиоксидантную активность. Именно поэтому, кроме исследования антиагрегантной активности, данные соединения были изучены в тесте аскорбат-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ). Среди 26 изученных соединений выявлено 12 высокоактивных веществ, которые по своему эффекту были сравнимы с препаратом сравнения дибунолом.

Для определения соединения-лидера были проведены исследования *in vivo* на предмет ингибирования агрегации тромбоцитов, в результате чего было найдено соединение РУ-1144.

В IV главе представлены основные результаты исследования у соединения РУ-1144 антитромбогенной активности в сравнении с препаратами сравнения.

В V главе диссертационного исследования изложено исследование механизма действия соединения РУ-1144 с применением различных индукторов агрегации, а также метода ИФА.

VI глава направлена на исследование общетоксических свойств (острой токсичности) тестируемого образца РУ-1144, в которой показано отсутствие

влияния соединения на поведенческую активность животных в исследуемых дозах.

В VII главе приводится обсуждение результатов исследования с подробным обобщением и интерпретацией полученных данных.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на полученных результатах, и практическими рекомендациями.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 29 публикациях, в том числе в 11 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. По результатам разработок получен 1 патент РФ на изобретение.

В целом, принципиальных замечаний к работе нет, однако для дискуссии хотелось бы уточнить ряд вопросов:

1. Острую токсичность соединения РУ-1144 изучали при внутрибрюшинном введении мышам, тогда как антиагрегантная активность изучалась, в основном, при введении внутрь? Допустимо ли рассчитывать условный терапевтический индекс с использованием LD_{50} и ED_{50} , которые получены от разных видов животных при разных путях введения? К этому же вопросу: при расчете условного терапевтического индекса величина LD_{50} ацетилсалициловой кислоты использовалась от какого вида животных и при каком способе введения? Какая лекарственная форма РУ-1144 планируется для применения у людей?

2. В разделе 5.1.7 (Исследование антиагрегантной активности соединения РУ-1144 на модели агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином) почему в качестве препарата сравнения Вы использовали дабигатран, а не какой-либо антиагрегант? Допустимо ли сравнивать антиагрегантное действие антиагреганта и антикоагулянта?

3. В чем видятся принципиальные преимущества разрабатываемого антиагреганта перед существующими сегодня?

4. Чем Вы можете объяснить увеличение уровня $PGF_{1\alpha}$ после введения РУ-1144.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гайдуковой Ксении Андреевны «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи фармакологии – поиск и разработка новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), протокол № 9 от 14 июля 2020 года.

Заведующий лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН  Удут Владимир Васильевич

(шифр специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология)
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

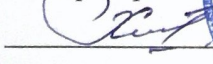
Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

телефон: +7 (3822) 51-33-06

e-mail: center@tnimc.ru

Подпись Удута В.В. заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

к.б.н. 

Хитринская Ирина Юрьевна



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**
(Томский НИМЦ)

Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009
Тел./ факс (3822) 51 10 39/ 51 40 97
E-mail: center@tnimc.ru

ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568,
ИНН/КПП 7019011979/701701001

20.03.2020 № 02-302

На № _____ от _____

Председателю
Диссертационного совета
Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
академику РАН Петрову В.И.

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны на тему: «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленные сроки.

Директор Томского НИМЦ,
член-корр. РАН, д.б.н., профессор



Степанов В. А.

В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны
на тему «Антитромботическая активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации	Томский НИМЦ
Адрес организации	634009, Российская Федерация, город Томск, пер. Кооперативный, 5
Контактный телефон (с кодом города)	Тел.: +7 (3822) 51-33-06
Адрес электронной почты	center@nims.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (Минобрнауки России)
Сведения о руководителе ведущей организации	Степанов Вадим Анатольевич – член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, директор Томского НИМЦ Контактная информация: Тел.: +7 (3822) 51-22-28 e-mail: center@nims.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Удуг Владимир Васильевич – заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ Тел.: +7(3822) 41-83-73 e-mail: udutv@mail.ru

Основные работы
(за последние 5 лет)

- 1) Трубачева О.А., Белиева С.Н., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Гусакова А.М., Шнайдер О.Л., Петрова И.В. Способ определения резистентности тромбоцитов к двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Патент на изобретение RU 2710272 С1, 25.12.2019. Заявка № 2019121477 от 05.07.2019.
- 2) Плотников М.Б., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Щепеткин И.А., Аточин Д.Н., Хлебников А.И. Средство, обладающее антиагрегантной активностью // Патент на изобретение RU 2696583, 05.08.2019. Заявка № 2019108331 от 21.03.2019.
- 3) Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 5. – С. 80-86.
- 4) Вуков V.V., Сербов V.Yu., Удут E.V., Удут V.V. Action of an Indolipone Derivative on Plasma Hemostasis // Journal of Rheumatology and Rheumatological Research. – 2019. – 2(2). – P. 1-2.
- 5) Быков В.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Сербов В.Ю., Хазанов В.А., Удут В.В. Антиагрегантная активность нового производного индолинона // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – 82(7). – С. 10-13.
- 6) Быков В.В., Леонов К.А., Сербов В.Ю., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Удут В.В. Метаболизм нового антиагреганта – производного индолинона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – 168(12). – С. 698-701.
- 7) Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhnova A.V., Porova E.V., Ostikova O.I., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Torlorov M.A. Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobutyl-4-methylphenol and polysaccharides // Rheumatological Chemistry Journal. – 2018. – Т. 51, № 10. – С. 863-866.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.



Хитринская И.Ю.