

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Гайдуковой Ксении Андреевны «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Процессы макро- и микротромбообразования лежат в основе патологий, сопровождающихся воспалительными и атеросклеротическими осложнениями. Кроме того, в последние годы сформировалась концепция о важной роли перекисного окисления липидов в патогенезе повышения тромбогенного потенциала крови, определены источники активных форм кислорода и азота, которые вносят вклад в развитие тромботических процессов. Поэтому применение антиагрегантных и антиоксидантных препаратов рассматривается в качестве патогенетической терапии тромбозов. При этом, широко применяемые антиагрегантные средства, имеющие высокий уровень доказательности и эффективности, не всегда соответствуют требованиям безопасности ввиду наличия у них побочных эффектов в виде гастропатии и повышения риска кровотечений. Поэтому диссертационное исследование Гайдуковой К.А., посвященное поиску соединений, обладающих поливалентным механизмом антитромбогенного действия, имеет безусловную актуальность.

Научная новизна исследования

Автором проведено изучение ряда производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель, и

были найдены группы соединений, имеющие скаффолды на основе *N*-7-дитретбутил-4-гидроксифенил пиримидобензимидазолов и *N*-9-дитретбутил-4-гидроксифенил бензимидазолов, которые проявили как антиагрегантную, так и антиоксидантную активности. В результате этого исследования было идентифицировано лидирующее соединение под шифром РУ-1144, проявляющее высокие антиагрегантную и антиоксидантную активности. Автором была установлена высокая антитромботическая эффективность соединения РУ-1144 на различных моделях тромбозов, а также при экспериментальном некоронарогенном инфаркте миокарда. Проведено исследование влияния препарата на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в тестах *in vitro* и *in vivo*, выявлен мультитаргетный механизм его действия.

Научно-практическая значимость исследования

Автор установил наличие сочетанной антиагрегантной и антиоксидантной активности при введении в структуру бензимидазола экранированного фенольного заместителя. В результате проведенных исследований подтверждается высокая антитромбогенная активность соединения РУ-1144 на моделях артериальных тромбозов 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 при сравнении с данными групп исследования препаратов сравнения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. В результате проведенного исследования установлено, наличие у данного соединения комбинированного антитромбоцитарного механизма действия, сочетающегося с антиоксидантной активностью.

Достоверность и апробация результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается необходимым объемом и качеством выполненных исследований, проведенных на различных лабораторных животных, таких

как кролики, мыши и крысы, с использованием современных методов и методических подходов, высокотехнологического оборудования в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с антитромбогенной активностью, а также необходимых критериев статистической обработки данных.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на XVII - XXII и XXIV Региональных конференциях молодых исследователей Волгоградской области, Волгоград, 2012, 2015 - 2019; 72, 73 - 76 открытых научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград, 2014 - 2018 гг.; открытых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, Волгоград, 2015, 2017; на конференции, посвященной Микроциркуляции и гемореологии X, XI Международной научной конференции, Ярославль, 2015; X международной (XIX Всероссийской Пироговской конференции студентов и молодых ученых), Москва, 2015; VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2016; IV Всероссийской научно-практической конференции "Беликовские чтения", г. Пятигорск, 2016, 2017; Материалы "XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии", Екатеринбург, 2016; на Объединенном Конгрессе «Congresson Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 8-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии Москва, 2016; Научно-практической конференции с международным участием, посвященной ПГФА, Пермь, 2015, 2016.

По теме диссертации автором опубликовано 29 работ (из них 10 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ), получен 1 патент.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Гайдуковой К.А. выполнена в соответствии с существующими требованиями ВАК Минобрнауки РФ 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, включающего 47 отечественных и 176 зарубежных источника.

Диссертационная работа начинается с введения, в котором автором представлены актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту и степень достоверности результатов.

В первой главе собран обзор современных литературных источников посвященных теме диссертации. Первый раздел представлен механизмами активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Во втором разделе описаны антиагрегантные средства, которые структурированы по принципам доказательной медицины, эффективности и их побочному действию. Описывается обоснование роли перекисного окисления в процессе тромбообразования, спектр фармакологической активности производных бензимидазола и объяснение целесообразности поиска среди производных бензимидазола, в структуре которых находится экранированный фенольный заместитель, антиагрегантной и антитромбогенной активности. состояний, сопровождающихся повышением агрегации тромбоцитов.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследований *in vitro* и *in vivo*, представлены и охарактеризованы химические структуры исследованных соединений. В этой же главе автор подробно описывает использованные методы исследований, методы статистической обработки результатов, дает обоснование выбора вида и количества лабораторных животных.

В третьей главе описан скрининг 26 новых производных бензимидазола, на наличие антиагрегантной и антиоксидантной активности. Изучена зависимость активности соединений от их химического строения. В результате проведенных исследований было найдено соединение РУ-1144, которое было исследовано в дальнейших тестах.

В четвертой главе описана антитромбогенная активность соединения РУ-1144 на различных моделях артериальных и венозного тромбоза в тесте *in vivo*, а также проведено исследование соединения в тест-системе Горога *in vitro*. Соединение РУ-1144 было исследовано в условиях некоронарогенного инфаркта миокарда. В заключении автором проведено исследование наиболее важного побочного эффекта группы антиагрегантных средств - влияния тестируемого образца РУ-1144 на время кровотечения.

В пятой главе автором приводятся результаты исследования механизма действия соединения РУ-1144. Автором приводятся результаты исследования соединения-лидера на процесс агрегации тромбоцитов, индуцированный различными индукторами. С целью исследования влияния соединения РУ-1144 на уровень тромбоксана B_2 и 6-кето-простагландина был использован метод ИФА.

В шестой главе представлено исследование общетоксических свойств тестируемого образца РУ-1144. Проведенные многотестовые исследования общетоксического действия соединения РУ-1144 позволяют сделать вывод об отсутствии выраженного токсического действия соединения в эффективной дозе (18,8 мг/кг), а также в дозах равных 50, 100 и 200 мг/кг. Увеличение дозы тестируемого образца РУ-1144 до 400 и 600 мг/кг приводит к снижению скорости реакций, заторможенности и седации животных.

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

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями.

Замечания:

1. В главе 5 диссертации и на соответствующих страницах автореферата, при описании результатов экспериментов *in vitro*, автор иногда использует термин «доза» и другие связанные с этим термины («доза-зависимость») вместо правильного термина «концентрация».
2. Говоря о результатах экспериментов по изучению влияния РУ1144 на уровень кальция, автору правильнее бы говорить о влиянии соединения на *высвобождение* кальция из внутриклеточных депо, а не на *секрецию* внутриклеточного кальция.
3. В автореферате имеются два рисунка 5. На первом рисунке 5 (время кровотечения) символы достоверности разницы локализованы неправильно.
4. В автореферате в списке опубликованных работ автора в источнике 10 отсутствует год выпуска журнала.

Высказанные замечания касаются только оформления и представления результатов в диссертации и автореферате, никак не умаляя высокой научной и научно-практической значимости самих результатов.

Заключение

Диссертационное исследование Гайдуковой Ксении Андреевны «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель», представленное 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 ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – поиск и разработка новых лекарственных средств для лечения важнейших заболеваний сердечно-сосудистой системы, 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.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук,
профессор



А.У. Зиганшин

23 апреля 2020 года

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Зиганшина Айрата Усмановича
«удостоверяю».

(подп. проф. А.У. Зиганшин)

Адрес: 420012, Республика Татарстан,
г.Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Телефон: 8 (843) 236-06-52
Факс: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны "Антигипертензивная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Зиганшин Айрат Усманович	1960 РФ	ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии	Доктор медицинских наук, 14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология	1. Зиганшин А.У., Хайруллин А.Е., Габдрахманов А.И., Белова Д.В., Гришин С.Н. Потенцирующее действие гипотермии на эффективность веществ, воздействующих посредством P2-рецепторов// Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2018.- Т. 81.- № S.- С. 91-92. 2. Калинина О.С., Зиганшин А.У. Агонисты и антагонисты P2Y-рецепторов в современной клинической практике//Вестник современной клинической медицины- 2017.-10(1).-С. 22-28. 3. Зиганшин А.У. P2-рецепторы как перспективные мишени действия будущих лекарств// Казанский медицинский журнал. 2016.- Т.- 97.- № 1.- С. 135-141.

Ректор ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ"
Минздрава России д.м.н., профессор



СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Зиганин Айрат Усманович, доктор медицинских наук по специальности 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны на тему: «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"11" марта 2020 г.


подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Зиганина Айрата Усмановича

УДОСТОВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России




Ю. А. Кнни

Адрес: 420012, г.Казань,
ул. Бутлерова, д.49
Телефон 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru