

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» Мирзояна Рубена Симоновича на диссертацию Атапиной Натальи Валентиновны на тему «Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинском университет» Минздрава России по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования. Профилактика и лечение острых и хронических нарушений мозгового кровообращения является важнейшей проблемой современной фармакологии. При комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями существенную роль играют препараты, оказывающие антиагрегационное действие. Однако, современные антиагрегантные препараты не обеспечивают все необходимые потребности здравоохранения. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых препаратов, оказывающих антиагрегационное действие.

Поэтому актуальность диссертации Атапиной Натальи Валентиновны, посвященной изучению фармакологических свойств новых производных гидроксibenзойных кислот, в частности поиску веществ с антиагрегантной, антитромботической и нейропротекторной активностью, не вызывает сомнений.

Научная и практическая значимость исследования. Диссертационная работа Атапиной Н.В. имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые изучено 14 новых производных гидроксibenзойных кислот. Наиболее выраженным антиагрегантным действием обладают натриевая соль с ацетильным радикалом в положении 4 (С-10), дикалиевая соль в положении 2 (С-24) с аминокислотой глицин и

дикалиевые соли производных с таурином в положении 3 (С-60) и 4 (С-61). Соединения С-60 и С-61 проявляют в эксперименте выраженный антитромботический эффект, а соединение С-60 обладает наименее выраженным побочным эффектом, что и позволило выбрать данное вещество для дальнейшего изучения. Проведено углубленное изучение его плейотропных свойств на различных моделях нарушения мозгового кровообращения. Все экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 141 страницах, иллюстрирована 34 рисунками и 7 таблицами. Включает в себя разделы: введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследования, четыре главы собственные результаты автора, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 218 источников (64 отечественных и 154 зарубежных).

В первой главе проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен современный взгляд на проблему тромбообразования, механизмы его возникновения и развития, описана современная информация относительно изученной активности производных гидроксibenзойных кислот.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Используемые автором методы являются современными и решают поставленные в диссертационной работе задачи. Проведена статистическая обработка результатов.

Материалы собственных исследований изложены в главах 3 – 6.

В третьей главе описаны результаты проведенного скрининга 14 новых производных гидроксibenзойных кислот на моделях *in vitro* и *in vivo*, выделено 4 наиболее активных соединения. Для соединений лидеров,

проявляющих высокую антиагрегантную и антитромботическую активность, была произведена оценка эффективной дозы и острой суточной токсичности.

В четвёртой главе проведено изучение наиболее активных соединений на животных с преморбидным фоном (сахарный диабет и естественное старение) и оценкой побочного эффекта кровотечения. По совокупности результатов, полученных в исследовании, наиболее перспективным для дальнейшего изучения было выбрано соединение под лабораторным шифром С-60.

В пятой и шестой главах представлены результаты изучения влияния соединения С-60 на психоэмоциональное состояние и когнитивные функции, эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов, а также показатели сосудисто–тромбоцитарного гемостаза в условиях острого, хронического и рецидивирующего нарушения мозгового кровообращения.

Седьмая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Описаны и проанализированы полученные результаты первичных и углубленных исследований производных гидроксibenзойных кислот. Данное соединение можно рекомендовать для проведения расширенного доклинического исследования, как потенциальное антиагрегантное средство.

Диссертация завершается 7 выводами, соответствующими полученным результатам. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений рекомендаций и выводов

Представленный большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, описание и анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание диссертационного исследования.

Основные результаты работы отражены в 20 публикациях, из них 5 в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, получено 2 патента на изобретение РФ.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения:

1. В чём по Вашему мнению преимущество выбранного Вами в работе дизайна исследования перед исследованиями, проводимыми ранее?
2. По какой причине был выбран именно этот преморбидный фон?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

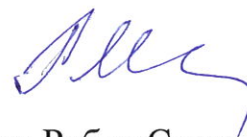
Диссертационное исследование Атапиной Натальи Валентиновны «Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот», представленное на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи фармакологии, поиск перспективных новых антиагрегантных препаратов.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, научная новизна и научно-практическая значимость работы соответствуют всем требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.16),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, а её автор Атапина Н.В. достойна присуждения искомой научной степени.

Официальный оппонент:

заведующего лабораторией
фармакологии цереброваскулярных
расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова» доктор медицинских наук
профессор, Заслуженный деятель науки РФ



Мирзоян Рубен Симонович

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.



Крайнева Валентина Александровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Адрес: 125315, Российская Федерация, Москва, Балтийская улица д.8
Тел: +7 (495) 151 18 81, E.-mail: zakusovpharm@mail.ru
www.academpharm.ru

«02» июня 2022 года

**Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Атапиной Натальи Валентиновны
«Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная
активность новых производных гидроксibenзойных кислот», на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая
фармакология**

Ф.И.О. оппонента	Мирзоян Рубен Симонович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Занимаемая должность	Заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств
Почтовый индекс, адрес	125315, г. Москва, Балтийская улица д.8
Телефон	(499) 151 18 81 тел./факс: (499) 151 12 61
Адрес электронной почты	zakusovpharm@mail.ru cerebropharm@mail.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>1. Эффективность пикамилона при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца / Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т.85. - №1. – С.3-6.</p> <p>2. Цереброваскулярная эффективность эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Гнездилова А.В., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С.// Химико-фармацевтический журнал. – 2022. - Т. 56. - №2. – С.13-16.</p> <p>3. Цереброваскулярные свойства</p>

ноотропного препарата пантогам / Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84. - №5. – С.3-5.

4. Migraine pharmacology and brain ischemia / Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Maslennikov D.V., Gnezdilova A.V., Gorbunov A. A., Kurza E.V., Turilova A.I., Kostochka L.M., Mirzoyan N.R. //Research Results In Pharmacology. – 2021. – Т.7. - №2. С.67-82.

5. Neuroprotective and cerebrovascular effects of endogenous n-arachidonoyl-gaba and its putative cox-2 metabolite - gaba conjugate with prostaglandin E2 / Mirzoyan N.R., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Hakobyan A. A., Gan'shina T.S., Baghdasaryan M.G., Arakelyan A.M., Gnezdilova A. V., Kurza E.V., Gretskaya N.M., Bezuglov V.V., Danielyan L., Mirzoyan R.S. // Research Results In Pharmacology. – 2021. – Т.7. - №3. – С. 49-61.

6. Цереброваскулярные эффекты пикамилона и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при геморрагическом и ишемическом поражении мозга / Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Масленников Д.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т.83. - №1. – С.3-6.

7. Влияние эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на сосудистые когнитивные нарушения, вызванные глобальной преходящей ишемией мозга у крыс / Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалев Г.И., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т.83. - №6. – С. 3-7. Анализ цереброваскулярного эффекта производного оксима дибензофурана / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Курдюмов

И.Н., Курза Е.В., Масленников Д.В., Турилова А.И., Жмуренко Л.М. // Химико-Фармацевтический Журнал. – 2020. – Т. 54. - №.6. – С. 20-23.

8. Расширение горизонтов антиагрегантной терапии. Пилотное исследование антиагрегационных свойств нового средства тропанового ряда / Мирзоян Р.С., Шабалина А.А., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Косточка Л.М., Козлов А.В., Аннушкин В.А., Корнилова А.А., Танащян М.М. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14. - №3. – С. 53-59.

9. New antiarrhythmic agent to stabilize functional activity of rat heart sinus node cardiomyocytes / Mirzoyan R.S., Turilova A.I., Gan'shina T.S., Avdyunina N.I., Pyatin B.M., Meshchaninova A.D., Rodina A.S., Shagaleeva O.Yu., Zolotarev V.I., Sutyagin P.V. // Research Results In Pharmacology. – 2020. – Т. 6. - №4. – С. 19-28.

10. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражении мозга / Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курза Е.В., Горбунов А.А., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая Фармакология. – 2019. – Т.82. - №2. – С.3-6.

11. Синтез и антиаритмическая активность N-[2(адамantan-2-ил)аминокарбонил-метил]-N'(диалкиламино)алкилнитробензамидов / АВДЮНИНА Н.И., ТУРИЛОВА А.И., ГАНЬШИНА Т.С., МИРЗОЯН Р.С., ГРУШЕВСКАЯ Л.Н., ЗАЙЦЕВА Н.М., ПЯТИН Б.М. // ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2019. – Т.53. - №1. – С. 24-29.

12. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии

	<p>цереброваскулярных расстройств / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Горбунов А.А. // <i>Анналы клинической и экспериментальной неврологии.</i> – 2019. – Т.13. - №3. – С.34-40.</p> <p>13. New cerebrovascular agent with hypotensive activity / Kim G.A., Gan'shina T.S.2, Kurza E.V., Kurdyumov I.N., Maslennikov D.V., Mirzoian R.S. // <i>Research Results In Pharmacology.</i> – 2019. – Т.5. - №2. – С.71-77.</p> <p>14. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курдюмов И.Н., Масленников Д.В., Курза Е.В. // <i>Анналы клинической И экспериментальной неврологии.</i> – 2018. – Т.12. - №1. – С. 31-37.</p>
--	--

Официальный оппонент



Мирзоян Р.С.

Подпись Мирзояна Р.С. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова», к.б.н.




Крайнева В.А.

«26» сентября 2022г.