

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии
наук» доктор биологических наук,
профессор, член-корреспондент РАН
Степанов Вадим Анатольевич
«27» _____ 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Атапиной Натальи Валентиновны на тему: «Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот», представленной к защите в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармакологических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационной работы

Процессы тромбообразования являются одними из патогенетических звеньев сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и относятся к социально значимым проблемам. При этом большое разнообразие разработанных классов антиагрегантных средств в достаточной мере не обеспечивает все необходимые потребности здравоохранения. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых антиагрегантных препаратов, влияющих как на звенья патогенеза заболевания, так и на возникающие при нем ранние и поздние осложнения.

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

Диссертационная работа Атапиной Натальи Валентиновны выполнена с использованием современных методик, соответствующих поставленным цели и задачам исследования.

Целью данной работы был поиск ингибиторов агрегации тромбоцитов среди новых производных гидроксibenзойных кислот в ряду замещённых амидов и их солевых форм, исследование их антитромбогенной и церебропротективной активности.

Для достижения поставленной цели автором выполнены следующие задачи, отражающие ключевые этапы проведенного исследования: скрининг веществ методом *in vitro*, для наиболее активных веществ, оценка антиагрегантной активности *in vivo*, а также определение острой суточной активности и антитромботического действия. Для активных веществ на следующем этапе была произведена оценка тромбогенного потенциала крови, антитромботической активности и продолжительности кровотечения у животных с преморбидным фоном и определение вещества лидера. На заключительном этапе исследовали эндотелио- и церебропротективный эффект соединения С-60 в условиях острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, а также рецидиве нарушения мозгового кровообращения.

В своей работе Атапина Наталья Валентиновна впервые провела изучение влияния 14 новых производных гидроксibenзойных кислот (синтезированных на кафедре химии Волгоградского Государственного Медицинского Университета под руководством д.х.н. А.К. Бреля) на антиагрегантную активность. Выделено высокоактивное соединение С-60, для которого подтверждена антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность.

Новизна исследования, достоверность научных результатов

Впервые получены данные о влиянии новых производных гидроксibenзойных кислот на антиагрегантную активность.

Выявлены высокоактивные ингибиторы агрегации тромбоцитов соединения С-10 (натриевая соль 4-ацетоксибензоиламиноуксусной кислоты), С-24 (дикалиевая соль N-салицилоилглицина), С-60 (дикалиевая соль N-(3-оксибензоил)таурина), С-61 (дикалиевая соль N-(4-оксибензоил)таурина), показана их антитромботическая активность на животной модели СД2 при естественном старении, определена острая суточная токсичность и эффективная доза. Для соединения С-60 проведен углубленный анализ эндотелио- и церебропротективной активности на различных моделях нарушения мозгового кровотока.

Экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

Практическая значимость

Гидроксibenзойные кислоты, имеющие в своем составе остаток сульфокислоты, таурин, являются перспективными для дальнейшего синтеза и поиска соединений с антиагрегантным и антитромботическим эффектами. Обоснована необходимость проведения расширенных доклинических

исследований соединения С-60 в качестве перспективного лекарственного средства с антиагрегантной активностью.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация оформлена в классическом стиле в соответствии с существующими требованиями и изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 7 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырёх глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 64 отечественных и 154 зарубежных источника.

В первой главе автором проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Рассмотрены преимущества и недостатки одобренных для клинического применения антиагрегантных препаратов. Представлен современный взгляд на основные механизмы тромбообразования в современной медицине, а также подробно описаны модификации молекул ацетилсалициловой кислоты и производных гидроксibenзойных кислот.

Во второй главе описаны материалы и методы проведенных исследований. Использованные автором методы исследования адекватны поставленным задачам. Полученные результаты обработаны с использованием методов статистической обработки и их достоверность не вызывает сомнений.

Материалы собственных исследований представлены в главах 3–6.

В третьей главе представлены данные по поиску веществ, ингибирующих АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Показано, что соединения С-10, С-24, С-60 и С-61 проявляют выраженный антиагрегантный эффект в условиях *in vitro*. Для данных соединений проведена оценка острой суточной токсичности, показано, что данные вещества относятся к малотоксичным. Используя экспериментальные данные кривой зависимости доза-эффект, определили терапевтический индекс. Установленные дозы соединений были использованы в дальнейших экспериментах и составили: АСК – 39 мг/кг; С-10 – 83 мг/кг; С-24 – 105 мг/кг; С-60 – 19 мг/кг; С-61 – 23 мг/кг.

В четвертой главе описано изучение антиагрегантной активности производных гидроксibenзойных кислот у животных с преморбидным фоном и установлено, что соединения под лабораторными шифрами С-10 и С-24 не проявляют выраженного антиагрегантного эффекта и являются не перспективными для дальнейшего изучения.

В результате изучения влияния соединений на процесс тромбообразования, вызванного окислителем (раствор $FeCl_3$), выявлена

высокая антитромботическая активность исследуемых соединений на животных с преморбидным фоном.

В ходе исследования влияния соединений на продолжительность кровотечения из хвостовой вены наблюдалось статистически значимое увеличение данного показателя у животных всех экспериментальных групп. У животных, которым вводили С-60, продолжительность образования тромба была на 26% меньше, чем у тех, которым вводили ацетилсалициловую кислоту. Полученные данные указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований церебро- и эндотелиопротективных свойств этого соединения.

Пятая и шестая глава посвящены обсуждению результатов, полученных при моделировании различных нарушений мозгового кровотока, максимально приближенных к реальным клиническим случаям. В проведенных экспериментах соединение С-60 не уступало в эффективности таким препаратам сравнения, как цитиколин, ницерголин и ацетилсалициловая кислота.

Диссертация завершается 7 выводами, отражающими результаты исследования. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и представлено в 20 публикациях, из них 5 в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени; получены 2 патента РФ на изобретения.

В целом, рецензируемая диссертация Н.В. Атапиной производит самое благоприятное впечатление, включает большой объем экспериментальных данных, полученных с использованием широкого спектра методик *in vitro* и *in vivo*. При этом использование данных методик научно обоснованно, полученные результаты адекватно интерпретированы.

Заключение

Диссертационная работа Атапиной Натальи Валентиновны на тему: «Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи фармакологии - поиска и разработки новых лекарственных средств с антиагрегантным действием, имеющих существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии, фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

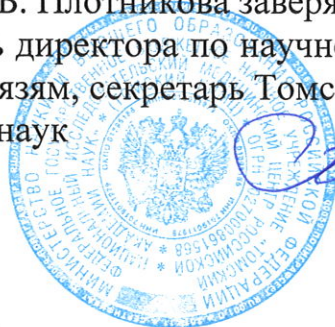
Отзыв на диссертацию обсужден на заседании лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол № 3 от «26» мая 2022 г.

Заведующий отделом фармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор

Марк Борисович Плотников

Подпись М.Б. Плотникова заверяю:

Заместитель директора по научно-организационной работе и внешним связям, секретарь Томского НИМЦ
канд. биол. наук



Ирина Юрьевна Хитринская

634009. г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Тел: 8 (3822) 51-33-06

E-mail: center@tnimc.ru

www.tnmc.ru

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

Председателю Диссертационного Совета
21.2.005.02 при
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
академику РАН В.И. Петрову

Юр.адрес: Кооперативный пер., д. 5, Томск, 634009
Факт.адрес: Набережная реки Ушайки ул., д. 10,
Томск, 634050
Тел. / факс: 8 (3822) 51 22 28
E-mail: center@tnimc.ru

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

27 09 2022 № 02-379
На № _____ от _____

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" не возражает выступить в качестве ведущей организации по диссертации Атапиной Натальи Валентиновны на тему: «Антиагрегантная, антитромботическая и церебропротективная активность новых производных гидроксibenзойных кислот», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленные сроки.

Согласны на размещение сведений о ведущей организации и отзыва на официальном сайте Вашего учреждения.

Директор
член-корр. РАН



В.А. Степанов

В диссертационный совет 21.02.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук"
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук"
Адрес организации	634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5.
Контактный телефон (с кодом города)	8 (3822) 51-22-28
Ведомственная подчиненность	Российская Академия Наук
Сведения о руководителе ведущей организации	Степанов Вадим Анатольевич - директор Томского НИМЦ, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Контактная информация: Тел: 8 (3822) 51-22-28 e-mail: center@tnimc.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе	Лебедев Игорь Николаевич, заместитель директора по научной работе, доктор биологических наук, профессор РАН Контактная информация: Тел. 8 (3822) 51-11-09 e-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru
Сведения о составителе отзыва ведущей организации	Плотников Марк Борисович – заведующий отделом фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, доктор биологических наук, профессор. Контактная информация:

	<p>Тел: 8 (3822) 41-83-73 e-mail: mbp2001@mail.ru</p>
<p>Основные работы (за последние 5 лет)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нейропротективная активность Д-ГЭК при тотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс / Анищенко А.М., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Торлопов М.А., Плотников М.Б. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018 – Т. 165. - №6. – С. 684-686. 2. Реологические свойства крови при артериальной гипертензии у крыс / Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.П., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б. // Патологическая физиология и фармакология системы крови. – 2019 –С. 3-4. 3. <i>p</i>-Tyrosol enhances the production of new neurons in the hippocampal CA1 field after transient global cerebral ischemia in rats / M. B. Plotnikov, M.Y. Khodanovich, A.A. Kisel' // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2019. – Vol. 168. – No 2. – P. 224-228. 4. Protective effects of new c-Jun N-terminal kinase inhibitor in the model of global cerebral ischemia in rats / M. B. Plotnikov, G. A. Chernysheva, O. I. Aliev [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, No 9. – pii. 1722. 5. Влияние дигидрокверцетина на артериальное давление и гемореологические параметры крыс SHR в периоды развития и стабильной артериальной гипертензии / Плотников М.Б., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Анищенко А.М. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. - №3. – С. 126-130. 6. Cortisol and DHEAS related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A. S. Boiko, I. A. Mednova, E. G. Kornetova [et al.] // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2020. – Vol. 16. – P. 1051-1058. 7. Neuroprotective effects of a novel inhibitor of c-Jun N-terminal kinase in the rat model of transient focal cerebral ischemia / M. B. Plotnikov, G. A. Chernysheva, V.

