

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кантемировой Бэлы Исмаиловны на диссертацию Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

Актуальность проблемы

Работа посвящена актуальной научно-практической проблеме – поиску и изучению новых антиагрегантных средств. Ведущим фактором в развитии ишемических нарушений являются процессы тромбообразования. Активное участие тромбоцитов в тромбообразовании обуславливает целесообразность фармакологического влияния на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ишемическими нарушениями, фибрилляцией предсердий как с лечебной, так и с профилактической целью. На ряду с этим существуют проблемы в лечении пациентов, получающих антиагрегантную терапию, связанные с развитием ряда существенных осложнений. Кроме того, в последние годы активно ведутся исследования по изучению процессов тромбообразования на фоне воспалительных процессов. Особенностью работы также является то, что проведены исследования по изучению антиагрегантного действия веществ в условиях экспериментальной гиперцитокинемии, что отражает новый взгляд на проблему тромбообразования. Таким образом, актуальность проведенного исследования несомненна. Работа представляет собой фундаментальный и прикладной труд, направленный на решение важных практических задач здравоохранения.

Работа выполнена на кафедре фармакологии и биоинформатики и на базе Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России, научной базе, уделяющей много внимания решению фундаментальных и прикладных проблем биомедицинской науки, что лишний раз подтверждает значимость проведенной работы.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Объем исследований, выполненных на достаточном количестве животных разного вида, корректная статистическая обработка данных с применением валидных критериев биомедицинской статистики, их четкое описание и анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Проведенное исследование позволяет позиционировать скаффолд 2-оксиндола, как перспективный для поиска и создания на его основе новых средств для коррекции повышенного тромбогенного потенциала крови. В работе показан эффект и терапевтический потенциал фармакологического ингибирования GSK-3b при различных

тромботических состояниях, что позволяет сделать вывод о перспективности данной мишени в дальнейших фармакологических изысканиях. Выявлено наиболее активное соединение К-167, проявляющее выраженные антиагрегантные и антитромбогенные свойства. Установлен механизм антиагрегантного действия соединения К-167.

Использованная методология исследования, учитывающая тромбоцитарную активность в условиях сепсиса, может служить основой для аналогичного поиска новых средств, обладающих антиагрегантной активностью.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует п.3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, п.4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ, п.5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток, п.6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека, п.7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов., паспорта специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами. Структура диссертации традиционная и приведена в полном соответствии с требованиями, предъявляемым к диссертациям. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список, проанализированной диссертантом, литературы содержит 100 отечественных и 284 зарубежных источников. Диссертация хорошо оформлена, написана хорошим литературным языком и легко читается.

Первая глава представлена обзором литературы по исследуемой тематике. Автором отражена социальная значимость проблемы тромбообразования. С позиции современного взгляда описаны стадии и механизмы формирования сгустка. В главе рассмотрены

современные тенденции фармакотерапии тромботических состояний, а также приведены недостатки имеющихся антиагрегантных средств. Отдельное внимание уделено ферменту GSK3B, как потенциальной мишени для поиска фармакологически активных агентов. Приведена информация о спектре фармакологической активности производных 2-оксиндола.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Автором использован логичный комплексный и методичный подход в проведении исследований. Вещества изучены в различных модельных экспериментах в зависимости от стадии исследования: отдельные ферменты, клетки, цельная кровь здоровых животных и особей с экспериментальным сепсисом, а также с экспериментальной патологией, сопровождающейся нарушением тромбообразования. В качестве экспериментальных патологий были выбраны различные модели тромбоза, инфаркт миокарда, а также системная воспалительная реакция. В исследовании использованы также различные иммуноферментные методы анализа. При моделировании тромбоза у животных использованы различные методы, воспроизводящие ключевые звенья патогенеза данного состояния. Используемые методы в полной мере позволяют решить поставленные задачи диссертации. Количество животных, использованных в экспериментах, а также их ранжирование по экспериментальным группам, позволяет получить достаточные и достоверные результаты. Статистическая обработка данных проведена с применением корректных критериев биомедицинской статистики.

В третьей главе представлен экспериментальный поиск высокоэффективных ингибиторов киназы GSK3B, а также проведен анализ структура-активность, позволивший определить ключевые фрагменты, вносящие вклад в анти-GSK3B активность соединений. Проведенное исследование позволило выявить соединение K-167, как наиболее активное.

Четвертая глава посвящена изучению антиагрегантных свойств производных 2-оксиндола *in vitro* и *in vivo*. В исследованиях *in vitro* было выявлено 4 наиболее активных соединения, которые проявили дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов. По параметру IC₅₀ выявленные соединения превосходили препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту. Приведен анализ структура-активность и определены ключевые аспекты (базовая структура, строение заместителей) для антиагрегантной активности. Соединение K-167 было обозначено, как соединение-лидер, проявляющее наиболее выраженную антиагрегантную активность. В этой связи, данное вещество было изучено на предмет антиагрегантной активности в опытах *in vivo*. В указанных экспериментах соединение K-167 превосходило по уровню антиагрегантной активности ацетилсалициловую кислоту более чем в 8 раз. В завершении главы приведен анализ острой токсичности наиболее активного соединения и расчет условного терапевтического индекса.

В пятой главе описаны результаты исследований влияния соединения K-167 на различные звенья системы гемостаза. Автором выполнено изучение влияния на процессы адгезии, активации и секреции тромбоцитов, а также на процессы агрегации тромбоцитов, индуцированные различными агонистами. Отличительным является исследование влияния на уровень тромбксана и простациклина методом ИФА, а также применение комплексного метода оценки состояния системы гемостаза – ТЭГ. Такой подход позволил выявить потенциальные механизмы антитромбоцитарного действия соединения K-167, связанные с ингибированием киназы GSK3B.

В шестой главе представлены результаты исследования антитромбогенных свойств нового производного 2-оксиндола соединения K-167. Данное соединение было изучено на различных моделях артериального и венозного тромбозов, в том числе в условиях инфаркта миокарда. Установлено, что исследуемое соединение превосходит по уровню антитромботической активности препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту.

Выявлено также, что соединение К-167 способствует удлинению времени кровотечения аналогично ацетилсалициловой кислоте, что указывает на более высокую перспективность данной молекулы перед ацетилсалициловой кислотой.

В седьмой главе изложены результаты по изучению влияния соединения-лидера на систему гемостаза в условиях экспериментальной гиперцитокинемии. Методом тромбоэластографии было установлено, что соединение К-167 проявляет выраженные антиагрегантные свойства в условиях экспериментального сепсиса. Подавление функциональной активности тромбоцитов в условиях сепсиса может определить дальнейшие исследования с этой траекторией. Известно, что на фоне системных воспалительных процессов существенно повышается риск развития дисфункции эндотелия. В ходе исследований было показано, что соединение К-167 способствует выраженному снижению маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 и фактора Виллебранда – в условиях ЛПС-индуцированной системной воспалительной реакции. Также, для соединения К-167 выявлено противовоспалительное действие по способности снижать уровень оксида азота и провоспалительных цитокинов макрофагами, стимулированными липополисахаридом.

Восьмая глава содержит обсуждение результатов исследования. В ходе проведенного исследования выявлено соединение К-167, обладающее выраженными антиагрегантными свойствами, проявляющее антитромботическое действие. Показано, что возможным механизмом антиагрегантного действия наиболее активного соединения является способность ингибировать киназу GSK3B. Описано влияние соединения К-167 на систему гемостаза в условиях экспериментального сепсиса.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер, не затрагивая при этом сути работы:

1. Известно, что киназа GSK3B принимает активное участие в углеводном обмене и с ней связывают метаболические нарушения, способствующие развитию сахарного диабета. Возможно ли соотнести влияние на уровень глюкозы и антиагрегантное действие соединения К-167?
2. В ходе исследования показано, что несмотря на превалирующий перед ацетилсалициловой кислотой уровень антиагрегантной активности, соединение К-167 способствует сопоставимому удлинению времени кровотечения. С чем может быть связано такое действие?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Османа Элиаса на тему: «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b» представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии – поиск новых высокоэффективных корректоров повышенного тромбогенного потенциала крови, что полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Осман Элиас заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки).

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор
(3.3.6. Фармакология, клиническая
фармакология), профессор кафедры
фармакологии ФГБОУ ВО Астраханский
ГМУ Минздрава России, профессор

Кантемирова Бэла Исмаиловна

«17» мая 2025 года

Подпись Б.И. Кантемировой подтверждаю:

и.о. проректора по учебно-воспитательной
работе, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО
Астраханский ГМУ Минздрава России



Попов Евгений Антонович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121
Тел. +7(8512) 66-94-80
E-mail: post@astgmu.ru
Официальный сайт: <http://astgmu.ru>

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Кантемировой Бэле Исмаиловне по диссертации Османа Элиаса соискателя на тему: «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Кантемирова Бэлла Исмаиловна	1977, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Профессор кафедры фармакологии	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	1. Анализ корреляции между уровнем сывороточного тромбоцитарного фактора роста и тяжестью острого коронарного синдрома. Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Улуханов О.Б., Сеидова С.С. Современные проблемы науки и образования. 2024. № 1. С. 4. 2. Частота встречаемости гемокоагуляционных нарушений у пациентов с COVID-19 и фармакоэпидемиология назначаемых антитромботических препаратов. Романова А.Н., Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Юлушев Б.Г., Сеидова М.А., Сеидова С.С. Современные проблемы науки и образования. 2024. № 2. С. 1. 3. Изучение влияния носительства полиморфизма генов CYP2C9 и CYP4F2 на частоту развития ретеннозов и ретромбозов стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства. Кантемирова Б.И., Абдуллаев М.А., Романова А.Н. Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 8 (134).

				4. Анализ доступности пероральных антиагрегантов, зарегистрированных в Российской Федерации. Абдуллаев М.А., Орлова Е.А., Кантемирова Б.И., Гречухин А.И. Со-временная организация лекарственного обеспечения. 2022. Т. 9. № 2. С. 32-45. 5. Фармакогенетические основы индивидуальной чув-ствительности и персонализированного назначения антиа-грегантной терапии в различных этнических группах. Кан-темирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С., Чернышева Е.Н., Абдуллаев М.А., Сычев Д.А. Фармация и фармаколо-гия. 2020. Т. 8. № 6. С. 392-404.
--	--	--	--	--

Согласна на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттеста-ционной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

Доктор медицинских наук, профессор (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) Кантемирова Б.И.

Подпись доктора медицинских наук Кантемировой Б.И. удостоверяю:

И.о. проректора по научной и инновационной работе

доктор медицинских наук, профессор Самогтруева Марина Александровна Самогтруева М.А.

«27» сентября 2025г



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121

Тел. +7(8512) 52-41-43

E-mail: post@astgmu.ru

Официальный сайт: <http://astgmu.ru>