

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России Гуреева Владимира Владимировича 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 Османа Э. посвящена актуальной научно-практической проблеме – поиску и новых высокоэффективных антиагрегантных средств. Выбранное направление исследований относится к современным глобальным проблемам фармакологии, поскольку затрагивает терапию социально-значимого заболевания, при этом разнообразие существующих групп антиагрегантных препаратов, не обеспечивает все необходимые потребности терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Работа представляет собой фундаментальный и прикладной труд, направленный на решение важных практических задач здравоохранения. Она построена на классическом понимании проблемы тромбообразования и включает новое представление о тромбовоспалении, использует адекватные экспериментальные модели патологии и оценивает возможность применения исследуемых веществ для коррекции повышенного тромбогенного потенциала крови. Согласно литературным данным, внутриклеточный сигнальный посредник GSK-3b принимает активное участие в процессах запуска тромбоцитарного каскада и, соответственно, агрегации тромбоцитов.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» 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

Представленный объем экспериментальных данных, выполненных на достаточном количестве животных, их грамотная статистическая обработка, 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

В ряду новых производных 2-оксиндола впервые выявлены ингибиторы GSK3B, проявляющие антиагрегантную активность. Изучена антиагрегантная и антитромботическая активность наиболее активных соединений. Впервые показан эффект и терапевтический потенциал фармакологического ингибирования GSK-3b при различных тромботических состояниях. Проведена оценка острой токсичности соединения-лидера.

Выявлено наиболее активное соединение К-167, проявляющее выраженные антиагрегантные и антитромбогенные свойства. Установлен механизм антиагрегантного действия соединения К-167. Показано, что новый класс производных 2-оксиндола может служить основой для поиска и создания на его основе новых высокоэффективных корректоров повышенного тромбогенного потенциала крови.

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. 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 ВАК при Минобрнауки России, 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, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer).

Структура и оформление работы

Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами. Построение диссертации классическое в соответствии с существующими требованиями. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав, описывающих собственные результаты автора, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Литературный указатель содержит 12 отечественных и 179 зарубежных источников. Диссертация хорошо оформлена, написана хорошим литературным языком и легко читается.

В первой главе приведен литературный обзор по теме диссертации. Представлен современный взгляд на проблему тромбообразования, а также существующие фармакотерапевтические подходы. Отдельное внимание уделено киназе GSK3 β и ее роли в регуляции функциональной активности тромбоцитов. Отражены данные о перспективности данной мишени с целью создания высокоэффективных антиагрегантных средств. Представлен спектр фармакологической активности производных 2-оксиндола, включая антиагрегантную.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Автором использован комплексный подход, вещества изучены на различных моделях в зависимости от стадии исследования: отдельные ферменты, клетки, цельная кровь здоровых животных и особей с экспериментальным сепсисом, животные здоровые и с экспериментальной патологией. Применен широкий спектр биохимических и иммуноферментных методик с различными способами детекции сигнала. При моделировании тромбоза у животных использованы различные методы, воспроизводящие ключевые звенья патогенеза данного состояния. Использованные методы адекватны поставленным задачам диссертации. Количество животных, использованных в экспериментах, позволяет получить достоверные результаты. Проведена соответствующая статистическая обработка результатов.

Материалы собственных исследований изложены в главах с третьей по седьмую.

В третьей главе диссертации описан экспериментальный поиск ингибиторов киназы GSK3b в ряду производных 2-оксиндола. Для высокоактивных соединений был определен показатель IC50, а соединение 3-(2-пиридинилметил)-2-оксиндол (К-167) было идентифицировано как наномолярный ингибитор GSK3B.

Четвертая глава посвящена изучению антиагрегантной активности производных 2-оксиндола *in vitro* и *in vivo*. Было выявлено наиболее активное соединение К-167, проявляющее выраженную антиагрегантную активность *in vitro*, а также в условиях целостного организма. По уровню антиагрегантной активности соединение К-167 значительно превосходит препарат сравнения, «золотой стандарт» антиагрегантной терапии – ацетилсалициловую кислоту. Для указанного соединения было проведено изучение острой токсичности и определен условный терапевтический индекс, на основании которого сделан вывод о высоком уровне безопасности данного соединения.

В пятой главе описаны результаты влияния соединения К-167 на различные звенья системы гемостаза. Диссертантом были использованы методы изучения адгезии, активации и секреции тромбоцитов. Используются различные индукторы агрегации тромбоцитов, что позволило детализировать возможный механизм антиагрегантного действия соединения К-167. Методом ИФА изучено влияние наиболее активного соединения на баланс тромбоксан-простациклин. Кроме того, для более полной оценки влияния на систему гемостаза автором был использован интегральный метод – тромбоэластография. Данный метод позволяет отследить изменения в системе гемостаза на всех ее уровнях, благодаря чему широко применяется в клинической практике.

Шестая глава описывает антитромбогенные свойства нового производного 2-оксиндола соединения К-167. Было установлено, что соединение К-167 способствует дозозависимому пролонгированию времени окклюзии сонной артерии на моделях тромбоза сонной артерии, индуцированных хлоридом железа и электрическим током. При этом антитромботическая активность К-167 была более выраженной, чем у референсного препарата. Антитромбогенная активность исследуемого соединения также была изучена в условиях экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что на фоне патологического процесса соединение К-167 также проявляет выраженные антитромботические свойства.

Проблемы тромбообразования затрагивают и венозную систему. В этой связи, соединение К-167 было изучено на предмет антитромботической активности на модели венозного тромбоза. В результате было определено, что данное соединение способствует предупреждению тромбообразования и в венозной системе.

В седьмой главе описаны результаты исследования влияния соединения К-167 на систему гемостаза в условиях экспериментального

системного воспаления. Для оценки противовоспалительной активности соединения К-167 использовали *in vitro* модель активации макрофагов, индуцированную LPS. Выявлены противовоспалительные свойства соединения К-167 по влиянию на синтез оксида азота, а также секрецию провоспалительных цитокинов. Методом тромбозластографии было изучено влияние соединения К-167 на систему гемостаза в условиях экспериментального сепсиса, а также определено влияние на уровень таких маркеров дисфункции эндотелия, как эндотелин-1 и фактор Виллебранда.

Восьмая глава посвящена обобщению результатов, полученных в ходе исследования, а также их интерпретации с учетом литературных данных. В результате исследования был выявлен перспективный скаффолд ингибиторов GSK3B – 3-арилиден-2-оксиндолы. Наиболее активное соединение К-167 обладает выраженными антитромбогенными свойствами, что было подтверждено с помощью моделирования различных тромбозов. Влияние на различные звенья системы гемостаза позволяет сделать вывод о выраженном ингибировании внутриклеточного сигнального каскада тромбоцитов, опосредованного киназой GSK3B.

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 следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Применение антиагрегантных средств наиболее распространено для борьбы с артериальными тромботическими событиями. С какой целью было изучено антитромботическое действие соединения К-167 на модели венозного тромбоза?
2. В чем принципиальное преимущество наличия у наиболее активного соединения противовоспалительных свойств?

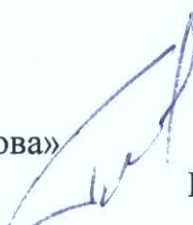
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Османа Элиаса на тему: «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов

киназы GSK3b» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии – поиск новых средств для коррекции 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 (3.3.6.
Фармакология, клиническая
фармакология), профессор, главный
научный сотрудник лаборатории
лекарственной токсикологии
НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России


Гуреев Владимир Владимирович

«02» июня 2025 года

Подпись В.В. Гуреева удостоверяю

Ученый секретарь НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»

Минздрава России, доктор медицинских наук


О.С. Плеханова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория лекарственной токсикологии НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова

Адрес организации: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, НИИЭК, лаборатория лекарственной токсикологии

Тел.: 8-495-414-60-32, Email: info@cardioweb.ru,

Официальный сайт: <https://www.cardio.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 Гурееве Владимире Владимировиче по диссертации Османа Элиаса соискателя на тему: «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3 β » 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
Гуреев Владимир Владимирович	1974 РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	1. Сравнение фармакологической активности препаратов венарус плюс, венарус и детралекс 1000 мг. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19. № 3. С. 48-54. 2. Изучение антиаггросклеротической и эндотелиопротективной активности пептидных агонистов гетерорецептора EPOR/CD131. Пученкова О.А., Надеждин С.В., Солдатов В.О., Жученко М.А., Коршунова Д.С., Кубекина М.В., Коршунов Е.Н., Корокина Л.В., Куликов А.Л., Голубинская П.А., Покровский В.М., Патраханов Е.А., Лебедев П.Р., Гуреев В.В., Денисюк Т.А., Беляева В.С., Мовчан Е.А., Лепетюха Е.И., Покровский М.В. Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 2. С. 100-111. 3. Correction of morphofunctional disorders of the cardiovascular system with asialized erythropoietin and arginase ii selective inhibitors KUD 974 and KUD 259 in

				experimental preeclampsia. Lokteva T.I., Rozhkov I.S., Gureev V.V., Gureeva A.V., Zatolokina M.A., Avdeyeva E.V., Zhilinkova L.A., Prohoda E.E., Yarceva E.O. Research Results in Pharmacology. 2020. T. 6. № 1. C. 29-40. 4. 11-amino acid peptide imitating the structure of erythropoietin α-HELIX B improves endothelial function, but stimulates thrombosis in rats. Korokin M.V., Soldatov V.O., Tietze A.A., Golubev M.V., Belykh A.E., Kubekina M.V., Puchenkova O.A., Denisjuk T.A., Gureyev V.V., Pokrovskaya T.G., Gudyrev O.S., Zhuchenko M.A., Zatolokina M.A., Pokrovskiy M.V. Pharmacy & Pharmacology. 2019. T. 7. № 6. C. 312-320. 5. Evaluation of pharmacological correction of L-name-induced endothelial dysfunction, platelet aggregation and venous tone with diosmin detralex 1000 mg. Lukyanova Yu.S., Kolesnichenko P.D., Gureev V.V., Zhilinkova L.A. Research Results in Pharmacology. 2018. T. 4. № 4. C. 21-28.
--	--	--	--	---

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

Доктор медицинских наук, профессор (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)
главный научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова, учредитель
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Ученый секретарь НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова ФГБУ
«НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»

Минздрава России, доктор медицинских наук

« 16 » апреля 2025 года

Адрес: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, НИИЭК, лаборатория
лекарственной токсикологии

Тел.: 8-495-414-60-32, Email: info@cardioweb.ru

