

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК ОСМАНА ЭЛИАСА**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19.06.2025, протокол №24

О присуждении Осману Элиасу, гражданину Сирийской Арабской Республики
ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b», по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) принята к защите 18.04.2025, протокол №19 диссертационным советом 21.2.005.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Осман Элиас, 1989 года рождения. В 2012 году окончил Частный университет Аль-Хаваш, Хомс, Сирия, степень бакалавра Фармации. В личном деле имеется диплом об образовании, с переводом, удостоверенный нотариусом г.Волгограда. В личном деле имеется свидетельство, выданное Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор) о признании иностранного образования и иностранной квалификации. Настоящим свидетельством удостоверяется, что Осман Элиас является обладателем образования, которое признается в России соответствующим высшему образованию - специалитет; Фармация; Провизор с предоставлением прав: при продолжении обучения и прав при осуществлении профессиональной деятельности в соответствии с требованиями, установленными законодательством Российской Федерации.

С 2020 по 2023 годы Осман Элиас обучался в очной аспирантуре на кафедре фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ.

Кандидатские экзамены сданы: история и философия науки - отлично, иностранный язык (английский) - отлично, 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология – отлично.

С 2024 г. и по настоящее время Осман Элиас – делопроизводитель международного отдела ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Научный руководитель: Сиротенко Виктор Сергеевич, д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России;

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им.ак. В.Н.Смирнова, ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, в своем положительном отзыве, подписанным Главным научным сотрудником отдела фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ, д.б.н., профессором Плотниковым Марком Борисовичем, отмечает, что диссертация Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола - ингибиторов киназы GSK3b», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фармакологии по поиску и созданию лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью, достаточной широтой терапевтического действия и минимальной токсичностью для лечения социально значимых заболеваний, сопровождающихся увеличением тромбогенного потенциала крови. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертация Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола - ингибиторов киназы GSK3b» соответствует п.3, п.4, п.5, п. 6 и п.7 паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а также требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидат наук, а ее автор Осман Элиас заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки). Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании отдела фармакологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, протокол № 3 от 23 мая 2025г. Отзыв утвержден, подписан директором Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», д.б.н., профессором, академиком РАН Степановым Вадимом Анатольевичем и заверен гербовой печатью учреждения.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 2 из них в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Сиротенко В.С., Бабков Д.А., Осман Э., Спасов А.А. Влияние нового ингибитора GSK-3B на процессы адгезии, активации, секреции и агрегации тромбоцитов. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 20, № 3. С. 47–53.
2. Э. Осман, В. С. Сиротенко, А. А. Спасов. Антитромботическая активность нового ингибитора GSK-3b – производного 2-оксиндола на модели

артериального и венозного тромбоза в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024 ТОМ 87 № 4. С 19 – 21. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-4-19-21.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Волчегорского И.А. — д.м.н., профессора, ЗДН РФ, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Самотруевой М.А. - д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; Муравьева А.В. — д.б.н., профессора кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского».

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана оригинальная методология комплексного направленного поэтапного мишень-ориентированного поиска новых соединений, влияющих на киназу GSK3B и оказывающих антиагрегантное действие, которая включает последовательное изучение *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, и позволяет эффективно выявлять новые активные соединения; **доказана** GSK3B-ингибирующая и антиагрегантная активность наиболее перспективных веществ в ряду производных 2-оксиндола; **показано**, что соединение K-167 (Z-3-(пиридин-2-илметил)индолин-2-он) является наномолярным ингибитором GSK3B и проявляет выраженные дозозависимые антиагрегантные свойства на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в опытах *in vitro* и *in vivo*. Дополнительно для данного соединения было показано противовоспалительное и эндотелиопротективное действие в условиях экспериментального сепсиса; **найлены** наиболее перспективные заместители в молекуле 2-оксиндола для поиска и создания высокоэффективных антиагрегантных средств. В ряду указанных химических производных были выявлены наиболее активные соединения, превосходящие по антиагрегантной и антитромботической активности референсные средства в опытах *in vitro* и *in vivo*; **выявлено**, что для соединения K-167 характерна дозозависимая антитромботическая активность на различных моделях артериального и венозного тромбозов; **установлено** влияние наиболее активных соединений на различные звенья системы гемостаза, а также то, что соединение K-167 проявляет антиагрегантное действие в условиях ЛПС-индуцированной гиперагрегации тромбоцитов..

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: создана новая методология комплексного целенаправленного поиска новых антиагрегантных соединений с последовательной оценкой и приоритизацией соединений с использованием методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, эффективная для выявления новых перспективных соединений; **показана** высокая антиагрегантная и антитромботическая активность наиболее активного соединения K-167; **доказана** перспективность поиска

антиагрегантных соединений в ряду производных 2-оксидола; **определены** перспективы дальнейшего применения результатов исследования в разработке инновационных лекарственных средств лечения повышенного тромбогенного потенциала крови; **заложены** основы создания лекарственных препаратов, не имеющих аналогов в ряду отечественных антиагрегантных средств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработанная методология поиска внедрена в научно-исследовательскую работу Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Полученные данные о взаимосвязях структура-активность используются в направленном синтезе новых химических соединений на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; **полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены** в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики, организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии, фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; **показана** важность многофакторного отбора соединений для скрининга фармакологической активности, а также валидации найденных активных соединений для отсева ложноположительных результатов; **найденны** новые фармакологически активные соединения, обладающие антиагрегантной активностью, способствующие снижению тромбогенного потенциала крови; **выявлены** закономерности «структура-активность», необходимые для оптимизации выявленных активных соединений и получения их модифицированных аналогов; **обоснована** целесообразность расширенного доклинического изучения ингибитора GSK3B – соединения K-167.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов.

Исследование выполнено в несколько этапов: На первом этапе выполнена оценка способности новых производных 2-оксидола ингибировать киназу GSK3B и их антиагрегантных свойств. На втором этапе выполнен анализ влияния наиболее активного соединения на различные звенья системы гемостаза. На третьем этапе произведена оценка антитромботических свойств соединения-лидера, включая исследования на моделях экспериментальной патологии.

Использованные методы исследования информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа (GraphPad Prism, версия 8.0). Научные положения и выводы диссертации обоснованы и логичны, соответствуют цели и задачам исследования, базируются на полученных экспериментальных данных.

Теория диссертационной работы согласуется с литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску новых фармакологически активных соединений и взглядов на патогенез и лечение повышенного тромбогенного потенциала крови; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов

19.06.2025