

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Гуляевой
Инны Леонидовны на диссертацию Самородова Александра
Владимировича "Разработка нового блокатора рецептора ГП IIb/IIIa
тромбоцитов в ряду производных ксантина", представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность избранной темы

Основная цель использования антиагрегационных препаратов - снижение вероятности тромбоза после разрыва атеросклеротической бляшки, профилактика и лечение острого инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и тромбоза стента после интервенционных кардиологических вмешательств. В связи с тем, что тромбоциты играют ключевую роль в инициации тромбообразования, ингибирование их активности представляет собой один из наиболее перспективных способов профилактики и терапии тромбозов. В настоящее время расширяются показания для применения антитромбоцитарных препаратов, уточняются сведения о специфичности их воздействия на отдельные стороны тромбоцитов. Однако необходимо отметить, что современные антиагреганты не всегда отвечают требованиям, предъявляемым к ним, в виду недостаточной эффективности, наличия большого количества побочных эффектов и резистентности к препаратам у некоторых пациентов.

Одним из современных направлений в разработке новых лекарственных средств является поиск рецептор-ассоциированных антиагрегационных препаратов. В связи с повсеместным ростом частоты тромбозов и тромбоэмболических осложнений, поиск новых средств коррекции системы гемостаза с заданным механизмом действия является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Изложенные в диссертационном исследовании научные положения, выводы и рекомендации подтверждены данными исследования, четко сформулированы и основаны на достаточном количестве наблюдений. Обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании А.В. Самородова, определяется достаточным объемом материалов, широким набором современных применяемых экспериментально-фармакологических

методов и статистической обработкой полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации согласуются с целью диссертации, полностью соответствуют поставленным задачам. В результате проведенной работы задачи выполнены, цель достигнута. Результаты работы согласуются с представленными в литературе данными независимых исследователей. Основные результаты работы представлены в 45 печатных работах, в том числе 19 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. При этом 5 из них в фармакологических журналах, индексируемых в Scopus. Результаты исследования неоднократно обсуждались на всероссийских и международных форумах и конференциях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, а также сформулированных на их основе научных положений и выводов не вызывает сомнений.

Научная новизна рецензируемой диссертационной работы подтверждена 8 патентами на изобретение и тезисно заключается в следующем:

- Для малорастворимых в воде соединений разработан биологически инертный растворитель (патент 2537260RU от 08.10.2013).
- По результатам скрининга автор впервые установил, что в химической основе пиперазинсодержащего тьетанилксантина возможна реализация и антиагрегационной, и гемостатической активностей (патент 2373929RU от 11.11.2008; патент 2404181RU от 02.06.2009; патент 2459825RU от 31.05.2011; патент 2459826RU от 31.05.2011), получил перспективное соединение 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорид (патент 2404181RU от 02.06.2009) и провел комплекс доклинических испытаний.
- Впервые установлена способность химических соединений связываться с рецептором тромбоцитов - GPIIb/IIIa (патент 2643336RU от 31.01.2018).
- Разработана модель тромбозмболии легочной артерии на крысах (патент 2610212RU от 24.12.2015).

Можно констатировать, что результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области фармакологии и клинической фармакологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов
Закономерности, выявленные в диссертационной работе А.В. Самородова между структурой ряда производных ксантина, имидазола, триазола, и антиагрегационной и антикоагуляционной активностями, позволяют осуществлять целенаправленный поиск и оптимизацию синтеза новых соединений с заданной структурой и уровнем биологической активности, что эффективно используется в работе ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России (г. Уфа) и ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева" (г. Самара).

Следует отметить, что модель прогноза развития тромбоза и тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким риском внедрена и успешно применяется в практике клинических отделений организаций здравоохранения. Нашли свое применение и разработанные растворитель малорастворимых в воде веществ и экспериментальная модель тромбоемболии легочной артерии на крысах, которые достаточно успешно используются при проведении исследований в лабораториях кафедр фармакологии ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России (г. Уфа), ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России (г. Ижевск) и лабораториях ФГАОУ ВО "Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева" (г. Самара).

Результаты диссертационного исследования являются основой заявки для получения разрешения I фазы клинических испытаний для нового синтетического блокатора тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорида.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы А.В. Самородова могут быть использованы в качестве теоретического обоснования для дальнейшего подробного изучения тиетансодержащих производных ксантина как перспективных антитромботических средств; в проведении практических занятий и чтении курсов лекций на кафедрах фармацевтической, биологической химии, фармакологии для студентов медицинских и фармацевтических вузов, а также слушателей факультетов последипломного образования врачей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Самородова А.В. написана на 279 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками, 50 таблицами, содержит 12 приложений. Состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 51 отечественных и 264 зарубежных источников. Разделы диссертации имеют адекватное построение, характеризуются четкостью и последовательностью изложения.

Во введении автор аргументирует актуальность, четко формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту. Дизайн работы логично вытекает из рекомендаций «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2014).

В 1-й главе, посвященной обзору литературы, изложены основные направления разработки рецептор-ассоциированных антиагрегационных препаратов с заданным биохимическим механизмом действия.

Во 2-й главе автором приведены экспериментальные данные по изучению влияния тиадансодержащих производных гетероциклов на функциональную активность тромбоцитов и коагуляционный компонент системы гемостаза. Всего автором исследовано 250 соединений, представляющих собой логично построенные ряды. По результатам скрининга выбрано наиболее перспективное соединение - 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорид.

В 3-й главе детально изучено влияние наиболее перспективного соединения на систему гемостаза в условиях *in vitro*, и подтвержден биохимический механизм его антиагрегационной активности, который заключается в блокировании рецептора тромбоцитов ГП IIb-IIIa.

В 4-й главе автор приводит результаты анализа влияния 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорида и препаратов сравнения на систему гемостаза в условиях *in vivo*, оценку противовоспалительной активности и фармакокинетического анализа.

В 5-й, 6-й и 7-й главах представлены результаты применения 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорида в качестве средства лечения и профилактики тромбозов различной локализации у экспериментальных животных. Представлены оригинально разработанная модель тромбоза легочной артерии, модели тромбоза нижней полрой

вены и тотальной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда. Показано влияние нового соединения 3-метил-8-пиперазино-7-(тиетанил-3)-1-этилксантина гидрохлорида на метаболизм поврежденного миокарда, продемонстрирована его высокая эффективность и определена потенциальная область применения.

В заключении автор подробно анализирует полученные результаты с учетом анализа современной литературы. Выдвигаемые положения достаточно обоснованы и аргументированы.

Работа логично завершается выводами и рекомендациями, которые отражают суть полученных сведений и вытекают из содержания работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа А.В. Самородова выполнена на высоком научном уровне, написана хорошим литературным языком, четко, убедительно. Оформление соответствует существующим требованиям.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. В главе 4 «Эффективность соединения I в условиях *in vivo*» Вы связываете восстановление сниженной под действием адреналина антиагрегационной активности брюшной аорты крыс с влиянием соединения I на простаглицлин-генерирующую активность стенки сосуда, и даже выносите это в заголовок раздела 4.6. В Вашем исследовании не приведены данные об изучении концентрации простаглицлина в плазме крови. На чем основывается Ваше утверждение, что вещество I влияет именно на продукцию простаглицлина I₂ сосудистой стенкой?

2. Вы отмечаете, что соединение I в условиях экспериментальной модели тромбозмболии легочной артерии оказывает выраженный фибринолитический эффект, сопоставимый с таковым фибринолитика альтеплазы. Каков, на Ваш взгляд, механизм этого явления?

3. С чем Вы связываете тот факт, что *in vitro* соединение I не оказывает влияния на активность плазминогена и процесс фибринообразования, тогда как *in vivo* введение этого препарата эффективно препятствует образованию тромба, корректирует изменения системы гемостаза и стимулирует активацию фибринолиза у животных с тромбозом нижней поллой вены и тромбозмболией легочной артерии?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного мнения о диссертационной работе.

Заключение

Диссертационная работа Самородова Александра Владимировича на тему: "Разработка нового блокатора рецептора ГП IIb-IIIa тромбоцитов в

ряду производных ксантина" является самостоятельным и законченным квалификационным исследованием, решающим актуальную научную проблему по расширению арсенала лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза, с заданным механизмом антиагрегационного действия, что вносит существенный вклад для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и перспективности внедрения их в практику диссертация Самородова Александра Владимировича соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

04.09.2018г.

Официальный оппонент:

Гуляева Инна Леонидовна

доктор медицинских наук, доцент,

заведующая кафедрой патологической физиологии

федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Пермский государственный медицинский университет

имени академика Е.А. Вагнера»

Министерства Здравоохранения

Российской Федерации

И.Л. Гуляева

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

