

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Галенко-Ярошевского Павла Александровича на диссертационную работу Валиуллиной Зульфийи Альбертовны «Антиагрегантная активность новых производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

1. Актуальность темы исследования.

Тромботические состояния, по-прежнему характеризуются высокой частотой и распространенностью, поэтому разработка новых фармакологических средств для их профилактики и терапии, остается актуальной. В частности, перспективным является поиск и изучение средств, ингибирующих функцию тромбоцитов. Последней группой разработанных препаратов являются блокаторы рецептора ГП IIb/IIIa тромбоцитов, представителями которых являются препараты с различным химическим строением: абциксимаб – фрагмент химерных моноклональных антител; эптифибатид – синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислотных остатков; тирофибан – синтетическое органическое вещество. Поэтому разработка новых синтетических блокаторов рецептора ГП IIb/IIIa тромбоцитов видится необходимой и перспективной. Производные изатина обладают широким спектром фармакологической активности, а относительная простота их синтеза и коммерческая доступность делают данные соединения интересными для дальнейшего изучения их влияния на систему гемостаза.

В этой связи весьма актуальной и логичной представляется тема диссертационной работы Валиуллиной З.А., посвященная разработке и доклиническому изучению антиагрегационного средства с заданным механизмом действия среди впервые синтезированных изатинов, содержащих четвертичный аммониевый центр.

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

Работа представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на достаточном экспериментальном материале и хорошем

методическом уровне. Обоснованность научных положений определяется адекватным планированием и проведением работы, использованием современных методов исследования и статистической обработкой полученных данных. Выводы логически вытекают из результатов исследования, в полном объеме отражая поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и могут служить руководством к дальнейшей работе по планированию клинических исследований.

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

В работе использованы адекватные цели и задачам методики работы. Следует отметить последовательность построения работы, поэтапное выполнение которой дало возможность достичь поставленную цель.

Достоверность результатов базируется на адекватности экспериментальных моделей *in vitro* и *in vivo*, достаточном объеме исследований, использовании в экспериментальной работе сертифицированных приборов, корректной статистической обработке полученных данных, следованию стандартным операционным процедурам. Анализ и обобщение данных проведены с использованием методов статистики и прикладной математики, соответствующих характеру полученных данных и задачам работы (Statistica 10.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., США)). В работе использованы набор современных методов исследования: проточная цитофлуориметрия, индуцированная агрегация тромбоцитов, стандартные коагуляционные тесты, гистологические исследования, токсикологические методы, регистрация витальных функций. На этапах исследования в условиях *in vitro* экспериментальная работа выполнена на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте от 18 до 23 лет (103 человека). В условиях *in vivo* экспериментальная работа выполнена на 480 самцах крыс и 300 половозрелых мышах обоего пола. В целом научно-методический уровень диссертации достаточно высокий. Он обеспечивает достоверность полученных автором результатов и обоснованность научных положений и выводов.

4. Научная и практическая значимость.

Результаты диссертационной работы позволяют проводить дальнейший направленный поиск антиагрегационных веществ среди производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр с заданным механизмом действия, а именно, в учебный процесс и научно-исследовательскую

деятельность ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, ФГБОУ ВО «КНИТУ» внедрена «Библиотека производных изатина, ксантина и пирокатехина, обладающих кардиопротективным и антитромботическим действиями», которая расширяет представления о влиянии новых гетероциклических соединений на систему гемостаза.

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа Валиуллиной З.А. построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы (63 отечественных и 214 зарубежных источников). Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 50 рисунками. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, носит целостный и завершенный характер.

В разделе «Введение» автор обосновывает выбор темы, формирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. Глава «Обзор литературы» написана логично, подробно, читается с большим интересом. Автор подробно описывает морфологию и функции тромбоцитов, гранулы и мембраны рецепторов тромбоцитов, строение рецепторного аппарата с примерами патологий, развивающихся в результате его изменений (синдром Бернара - Сулье и Тромбастения Гланцмана). Также автор представляет обзор современных ингибиторов рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитов. В данной главе подтверждается перспективность разработки новых препаратов, блокирующих рецептор GPIIb/IIIa тромбоцитов. Глава «Материал и методы» написана в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). В «Результатах собственных исследований» последовательно представлены данные исследования влияния наиболее активного соединения из изучаемых веществ на параметры образующегося кровяного сгустка, тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз *in vitro* и *in vivo*. В «Заключении» автор обобщает полученные результаты, дает им теоретическое обоснование и подводит итог всей работы. «Выводы» и «Практические рекомендации» в работе основаны на полученных результатах.

6. Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати.

Основные материалы диссертационной работы отражены в 20 научных работах, которые включают 8 статей в журналах с индексом международных

баз данных Scopus и Web of Science, 2 статьи в журналах рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

7. Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования.

В целом, диссертационная работа Валиуллиной З.А. является самостоятельным и законченным научным исследованием. Автор грамотно излагает материал и формирует научные положения. Выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы и логично вытекают из поставленных задач и полученных в работе результатов. Автореферат в полной мере соответствует основным положениям диссертации и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации. В опубликованных работах полностью отражены положения диссертации.

В работе встречаются единичные опечатки, несогласованные выражения, стилистические неточности, а также не все ссылки на авторов вынесены в список литературы, а указываются по тексту диссертации, что ни в коей мере не умаляет достоинств работы.

В ходе знакомства с диссертационной работой возник ряд вопросов:

1. В результате проведенных исследований установлено, что соединение 1 связывается с рецептором тромбоцита ГП IIb/IIIa. Насколько прочная данная связь?
2. Какой режим дозирования предполагается для соединения 1?
3. Целью исследования было определить механизм действия одного наиболее активного производного изатина. Для чего в качестве препаратов сравнения были взяты препараты с разными механизмами действия?

8. Заключение.

Таким образом, на основании актуальности выбранной темы, научной новизны и практической значимости результатов исследования, возможности внедрения их в практику можно заключить, что представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология диссертационное исследование Валиуллиной Зульфии Альбертовны «Антиагрегантная активность новых производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр», выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента

Самородова Александра Владимировича, является самостоятельным и законченным квалификационным исследованием, решающим актуальную научную задачу по разработке лекарственного препарата с заданным механизмом действия, что вносит существенный вклад для фармакологии, и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ № 1382 от 16 октября 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Галенко-Ярошевский Павел Александрович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
заведующий кафедрой фармакологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Кубанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации.



Согласен на хранение и обработку моих персональных данных.

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

Адрес: 350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.

Телефон: +7 861 268 36 84

E-mail: corpus@ksma.ru

Web-сайт: www.ksma.ru

