

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Удуд Елены Владимировны на диссертацию Валиуллиной Зульфий Альбертовны на тему «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

Актуальность темы диссертационного исследования и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в мире, а тромбозы – одна из частых и тяжелых патологий, сопровождающих многие заболевания с повреждением тканей и сосудистого эндотелия. Поскольку тромбоцитам отведена ключевая роль в инициации тромбообразования, ингибирование их активности представляет собой один из наиболее перспективных способов профилактики и терапии тромбозов. С этой целью используют препараты с антиагрегантным механизмом действия, основной целью которых является снижение вероятности тромбоза после разрыва атеросклеротической бляшки. Однако следует отметить, что современные антиагреганты не всегда эффективны, их применение зачастую влечет развитие побочных эффектов, а у некоторых пациентов отмечается резистентность к антиагрегантам, и как следствие, отсутствие ответа на терапию.

Высокая частота и потенциальная опасность тромботических состояний, а также недостаточная эффективность применяемых в настоящее время лекарственных средств определяет важность внедрения в практику медицины новых средств, способных корректировать систему гемостаза, что подтверждает актуальность диссертационной работы Валиуллиной Зульфий Альбертовны, посвященную разработке синтетического блокатора тромбоцитарного рецептора – гликопротеин IIb-IIIa (CD41a/CD61, Integrin α IIb β -3).

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации

Научная новизна диссертационной работы является несомненной, впервые проведены исследования антиагрегантной активности 26 новых производных изатина. Данные соединения были синтезированы специально для данного исследования и ранее не изучались в контексте их влияния на

систему гемостаза. Впервые установлено, что производные изатина, содержащие четвертичный аммониевый центр, проявляют антиагрегантную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты. Это открытие расширяет спектр потенциальных антиагрегантных препаратов и открывает новые возможности для разработки лекарственных средств. Проведены молекулярные исследования механизма действия соединения с более высокой антиагрегантной активностью по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Впервые изучена антиагрегантная активность производных изатина в условиях *in vivo*. Это позволило оценить эффективность соединений не только в лабораторных условиях, но и в реальных биологических системах. Научная новизна результатов исследования объективно подтверждена 2 патентами на изобретение (патент № 2822271 RU от 03.07.2024 и патент № 2844554 RU от 04.08.2025), а также свидетельством регистрации «Библиотеки производных изатина, ксантина и пирокатехина, обладающих кардиопротективным и антитромботическим действиями» (Свидетельство № 2024625738 RU от 04.12.2024). Можно заключить, что результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области фармакологии и клинической фармакологии.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Методологический подход автора характеризуется комплексностью и включает процедуры молекулярного докинга, метадинамики и ряда молекулярно-динамических симуляций, исследования *in vitro*, эксперименты *in vivo*, что обеспечивает всестороннее изучение биологических свойств производных изатина. Исследования *in vitro* проводили на крови доноров, используя в качестве методики оценки проточную цитофлуорометрию. Экспериментальные исследования *in vivo* выполнены на валидированных моделях тромбоза сонной артерии и тромбоэмболии легочной артерии с соблюдением принципов биоэтики и надлежащей лабораторной практики. Выводы диссертации логически вытекают из представленных экспериментальных данных, а их достоверность и практическая значимость подкреплены получением 2 патентов на изобретения. Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом экспериментальных данных,

полученных с применением современных методологических подходов и исследовательских техник, соответствующих доказательной медицины. Статистическая значимость наблюдаемых эффектов подтверждена посредством применения адекватных методов анализа.

Значимость для науки и практики полученным автором результатов

Результаты диссертационного исследования Валиуллиной З.А. имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в определении перспективных базовых структур производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр, которые проявляют антиагрегантную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, что расширяет знания о механизмах антиагрегантного действия и открывает новые возможности для поиска и разработки новых лекарственных средств. Также была создана база данных производных изатина, проявляющих антитромботическую активность, которая является ценным инструментом для дальнейшего изучения и разработки новых антиагрегантных препаратов. В работе был установлен механизм действия соединения, которое было идентифицировано как новый синтетический блокатор рецептора тромбоцитов гликопротеин IIb-IIIa (CD41a/CD61, Integrin α IIb β -3). Это открытие имеет важное значение для понимания молекулярных механизмов антиагрегантного действия и может быть использовано для разработки более эффективных лекарственных средств. Практическая значимость работы заключается во внедрении базы данных производных изатина в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность в нескольких ведущих медицинских университетах России, что способствует расширению знаний о новых антиагрегантных соединениях и стимулирует дальнейшие исследования в этой области. Результаты работы могут быть использованы для разработки новых антиагрегантных препаратов, которые могут быть более эффективными и безопасными по сравнению с существующими средствами и открывают перспективы для проведения доклинических и клинических исследований, что может привести к созданию нового лекарственного препарата для лечения тромбоэмболических заболеваний.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа носит целостный и заверченный характер, изложена на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения,

обзора литературы, описания материала и методов, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Содержание дополняют 50 рисунков и 17 таблиц.

Во введении четко обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы, изложенный на 38 страницах, представляет собой детальный анализ строения и функций тромбоцитов, а также этапов процесса гемостаза. Автор подробно рассматривает гранулы и мембраны рецепторов тромбоцитов, уделяя особое внимание роли Р-селектина. В обзоре также рассматриваются современные антиагреганты и их механизмы действия. Для обоснования своих выводов автор ссылается на 63 отечественных и 214 зарубежных публикаций, большинство из которых были опубликованы в последние пять лет, что подчеркивает актуальность и современность представленного материала.

Глава, посвященная материалам и методам, детально описывает использованный арсенал современных экспериментальных подходов, направленных на глубокое изучение механизма действия, фармакологических эффектов нового соединения.

Результаты собственных исследований хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, что позволяет убедиться в достоверности полученных автором результатов. В заключении обобщены результаты исследования. Все главы диссертации логически связаны между собой, а выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленным задачам и содержанию работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Содержание автореферата полностью соответствует структуре диссертации и включает в себя цель, задачи, методы исследования, основное содержание работы, выводы и заключение, что обеспечивает полное и точное отражение результатов исследования.

Полнота публикаций основных положений и результатов диссертационного исследования

По материалам, вошедшим в диссертационную работу, опубликовано 20 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 2 патента на изобретение, 1 свидетельство регистрации базы данных и 8 статей, индексируемые в Scopus и Web of Science.

Замечания и вопросы к диссертации

Принципиальных замечаний по работе не имею. Стоит лишь отметить, что в работе имеются некоторые упущения в описании методик оценки специфической активности соединений. В частности, отсутствует подробное описание методики моделирования тромбоза лёгочной артерии у крыс, хотя все группы исследования указаны. Наоборот, описание тромбоза сонной артерии представлено в виде части схемы на Рисунке 18, без расшифровки групп, что несколько затрудняет восприятие работы как целостного документа. Это несколько не умаляет достоинств работы. В порядке дискуссии предлагаю автору следующие вопросы:

1. Какие структурные особенности оказались наиболее важными для проявления высокой антиагрегантной активности новых соединений и что следует учитывать при дальнейшем поиске активных фармацевтических молекул?

2. Является ли фармакологическим преимуществом то, что бромид 6-(2-(2-(1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-2-оксоэтил)-10,11-диметокси-14-оксо-4а,4а1,5,5а,6,7,8,8а1,15,15а-декагидро-2Н,14Н-4,6-метаноиндоло[3,2,1-ij]оксепино[2,3,4-de]пирроло[2,3-h]хинолин-6-ия, в отличие от тирофибана, связывается с обоими интегринами рецептора тромбоцитов $\alpha\text{IIb}\beta_3$?

3. На модели тромбоза лёгочной артерии активное соединение продемонстрировало эффективность, сопоставимую с тирофибаном и алтеплазой, как по показателям выживаемости, так и по степени реканализации. Однако в первые сутки эксперимента в группе, получавшей опытный препарат, была отмечена наибольшая площадь кровоизлияний. Возникает вопрос: не указывает ли это на повышенный геморрагический риск при использовании данного соединения?

Заключение

Диссертационная работа Валиуллиной Зульфий Альбертовны на тему «Антиагрегантная активность новых производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная научная задача по разработке нового антиагрегантного препарата механизмом действия, которого является ингибирование тромбоцитарного рецептора гликопротеин IIb-IIIa, что вносит существенный вклад в медицину, в частности в фармакологию, клиническую фармакологию.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных данных, обоснованности выводов диссертация 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 Валиуллина Зульфий Альбертовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий центральной научно-исследовательской
лабораторией Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Сибирский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России),

доктор медицинских наук

Удуд Елена Владимировна

Адрес: 634050, г. Томск,
Московский тракт, 2;
Телефон 8 (3822) 901-101
udut.ev@ssmu.ru

