



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

к.м.н., доцент

 Е.Д. Божкова

« 04 » декабря 2025 г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертационной работы
Валиуллиной Зульфии Альбертовны
на тему «Антиагрегантная активность новых производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Актуальность исследования обусловлена тем, что современные антиагрегантные средства не всегда отвечают требованиям, предъявляемым к ним, вследствие недостаточной эффективности и наличия большого количества побочных эффектов, что определяет необходимость внедрения в практику новых средств, способных корректировать систему гемостаза. Следовательно, поиск, изучение и создание новых антиагрегантных средств является актуальной задачей в решении проблемы предотвращения тромботических состояний. В связи с этим, диссертационная работа Валиуллиной Зульфии Альбертовны, посвященная поиску потенциальных антиагрегантов среди впервые синтезированных производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр, с целью разработки на их основе высокоэффективных отечественных блокаторов рецептора ГП IIb-IIIa тромбоцитов, является, безусловно, актуальной. Следует отметить, что производные изатина по химическому строению являются гетероциклическими соединениями и обладают широким спектром биологической активности, при этом имеется опыт предыдущих исследований по разработке селективного блокатора рецептора ГП IIb-IIIa среди гетероциклических соединений - препарат «Ангипур», что подтверждает логику попытки поиска и создания новых эффективных антитромботических средств на основе производных изатина.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов,
сформулированных в диссертации**

Валиуллиной Зульфией Альбертовной впервые определена антиагрегационная и антикоагуляционная активность ряда 26 вновь синтезированных производных изатина, а также установлен механизм антиагрегационной активности наиболее активного соединения, который заключается в связывании с рецептором тромбоцитов ГП IIb-IIIa, а результаты анализа «структура-активность» этой серии экспериментов зарегистрированы в «Библиотеке производных изатина, ксантина и пирокатехина, обладающих кардиопротективным и антитромботическим действиями», которая является основой для поиска новых соединений с антитромботической активностью (номер свидетельства: RU 2024625738 от 04.12.2024).

**Степень обоснованности и достоверности результатов, научных
положений, выводов и рекомендаций**

Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, базируются на результатах грамотно спланированного доклинического исследования. Методически правильный подход к изучению проблемы, четкое формулирование цели и задач исследования, обширный материал экспериментальной работы достаточны для решения поставленных задач и научных обобщений. Использование современных методик, сертифицированного оборудования, воспроизводимость результатов, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов и критическая оценка результатов собственной работы подтверждают достоверность исследования, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Результаты проведенных исследований соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология», а именно пунктам:

3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

4. Исследование зависимости «структура-активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ.

5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

7. Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты проведенного исследования имеют важное теоретическое и практическое значение, определены перспективные базовые структуры для поиска и дальнейшего изучения потенциальных drug-кандидатов. Полученные экспериментальные данные позволили провести дальнейший направленный поиск антитромбоцитарных средств среди производных изатина с заданным механизмом действия.

Результаты работы внедрены 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» в виде «Библиотеки производных изатина, ксантина и пирокатехина, обладающих кардиопротективным и антитромботическим действиями», обеспечивающей расширение представлений о влиянии новых гетероциклических соединений на систему гемостаза и актуализацию поиска антиагрегационных веществ с заданным механизмом действия.

Установлен механизм действия соединения бромид 6-(2-(2-(1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразинил)-2-оксоэтил)-10, 11-диметокси-14-оксо-4a, 4a1, 5, 5a, 6, 7, 8, 8a1, 15, 15a-декагидро-2H,14H-4,6-метаноиндоло [3,2,1-ij] оксепино[2,3,4-de]пирроло[2,3-h]хинолин-6-ия, как нового

синтетического блокатора рецептора тромбоцитов ГП IIb-IIIa, а также объем и целесообразность доклинических и клинических исследований.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 рисунками, 17 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 61 отечественный и 208 зарубежных источников.

В целом диссертация отвечает принципу внутреннего единства, логично изложена, хорошо иллюстрирована. Объем и структура диссертации соответствуют установленным требованиям.

Во Введении автор обосновывает актуальность исследования, определяет цель и задачи, формулирует положения, выносимые на защиту, указывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, приводит информацию о публикациях по теме диссертации, апробации и внедрении результатов исследования, а также личном участии автора.

Обзор литературы автор начинает с описания морфологии и функции тромбоцитов, с подробным акцентом на описание гранул и мембран рецепторов тромбоцитов. Далее автор рассматривает тромбоцитарные гликопротеины как потенциальную мишень фармакологического действия, а также приводит примеры изменений в строении интегринов, приводящих к таким состояниям как синдром Бернара - Сулье и Тромбастения Гланцмана. Затем автор переходит к подробному описанию последнего поколения антитромбоцитарных препаратов – блокаторов рецептора ГП IIb-IIIa, включая как применяемые в настоящее время препараты, так и экспериментальные, находящиеся на разных этапах исследований. В обзоре автором проведен подробный анализ литературы с широким использованием как отечественных, так и зарубежных источников.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Следует отметить соответствие представленных методик рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012).

Третья глава представляет результаты собственных исследований в виде фактического материала в таблицах, наиболее значимые эффекты хорошо

иллюстрированы рисунками и графиками. Представленные результаты соответствуют полученному фактическому материалу.

В главе Заключение автор в краткой форме обобщает полученные результаты и дает их интерпретацию, которые не вызывают никаких возражений.

Диссертация завершается Выводами и Практическими рекомендациями, которые полностью обоснованы полученными результатами и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации включают перспективы дальнейшего использования полученных результатов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате диссертационной работы Валиуллиной Зульфии Альбертовны обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, определены новизна и практическая значимость работы, а также полностью отражены основные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту. Автореферат содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям выполненного исследования.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 2 патента на изобретение и 1 свидетельство регистрации базы данных химических соединений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Учитывая несомненную научно-практическую значимость выполненного З.А. Валиуллиной исследования, применение основных результатов, положений и выводов работы можно рекомендовать к использованию в научных исследованиях для дальнейшего доклинического и клинического изучения перспективного соединения - синтетического блокатора рецептора тромбоцитов $\alpha IIb\beta 3$ бромид 6-(2-(2-(1-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидрази-нил)-2-оксоэтил)-10,11-диметокси-14-оксо-4a, 4a1, 5, 5a, 6, 7, 8, 8a1, 15, 15a-декагидро-2H, 14H-4, 6-метаноиндоло[3,2,1-ij]оксепино [2,3,4-de]пирроло[2,3-h]хинолин-6-ия; разработанную базу данных антиагрегационной

активности - для первичного скрининга впервые изученных соединений в условиях *in silico*; в учебном процессе медицинских вузов - при подготовке, переподготовке и повышении квалификации студентов, ординаторов и врачей-специалистов в области клинической фармакологии.

Замечания к диссертационной работе

В работе встречаются единичные опечатки, несогласованные выражения, стилистические неточности. Указанные замечания не являются принципиальными и, ни в коей мере, не умаляют достоинств работы. В качестве обсуждения прошу ответить на следующие вопросы:

1. Известно, что один из препаратов сравнения - алтеплаза относится к фармакологической группе фибринолитики, а механизм действия соединения 1 позволяет отнести его к группе антиагрегантов. Чем обусловлен выбор алтеплазы в качестве препарата сравнения и возможно ли отнести соединение 1 к группе фибринолитиков?

2. Какая лекарственная форма может быть рекомендована для соединения 1 в случае его дальнейшей разработки как потенциального лекарственного препарата?

Заключение

Диссертация Валиуллиной Зульфии Альбертовны на тему «Антиагрегантная активность новых производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр», выполненная на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи по поиску потенциальных антиагрегантов среди впервые синтезированных производных изатина, содержащих четвертичный аммониевый центр, с целью разработки на их основе высокоэффективных отечественных блокаторов рецептора $GP_{IIb/IIIa}$ тромбоцитов, что вносит существенный вклад в медицину, в частности, фармакологию, клиническую фармакологию.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, обоснованности выводов представленная работа 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 от 16 октября 2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Валиуллина Зульфия Альбертовна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №7 от «02» декабря 2025 года.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Любовь Валерьевна Ловцова

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.В. Ловцовой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
кандидат биологических наук, доцент



Юлия Андреевна Сорокина

Настоящим даю согласие на хранение и обработку моих персональных данных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: kanc@pimunn.net