

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 НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК СИРОТЕНКО ВИКТОРА СЕРГЕЕВИЧА

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.06.2024, протокол №16

О присуждении Сиротенко Виктору Сергеевичу гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Антиагрегантный и антитромбогенный потенциал новых гетероциклических соединений» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 15.03.2024, протокол №5 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным 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, д. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Сиротенко Виктор Сергеевич 17.06.1992 года рождения. В 2014 году окончил Волгоградский государственный медицинский университет по специальности «Фармация». По окончании ВУЗа проходил обучение в аспирантуре на кафедре фармакологии и биоинформатики. По окончании аспирантуры, в 2018 году успешно защищена диссертационная работа на тему: «Антитромбогенные свойства новых трициклических производных диазепино[1,2- α]бензимидазола» с присвоением ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология (приказ 15.02.2019 №129/нк-17). В настоящее время работает в должности доцента кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

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

Научный консультант: академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, Спасов Александр Алексеевич, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, профессор.

Научный консультант: доктор медицинских наук, Кучерявенко Аида Фатиховна, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, профессор.

Официальные оппоненты:

Каленикова Елена Игоревна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела МГУ им. М.В. Ломоносова,

Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Оковитый Сергей Владимирович; доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в своем положительном отзыве, подписанном главным научным сотрудником отдела фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга), Плотниковым Марком Борисовичем, доктором биологических наук, профессором отмечает, что диссертация Сиротенко В.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы в области фундаментальной и клинической фармакологии по поиску и созданию лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний, сопровождающихся увеличением тромбогенного потенциала крови, соответствует требованиям п.9, «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Отзыв утвержден, подписан директором федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», академиком РАН, д.б.н., профессором Степановым Вадимом Анатольевичем и завизирован гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 93 опубликованные работы. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 14 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Сиротенко В.С., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Гайдукова К.А. Антитромбогенные свойства производного 6Н-1,3,4-тиадиазина (соединения L-36) на различных моделях артериального тромбоза. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023. Т. 86. № 9. С. 22-26.
2. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Gurova N.A., Sirotenko V.S., Gaidukova K.A., Khaliullin F.A., Samorodov A.V., Pavlov V.N. Antithrombotic activity of the antiplatelet agent angipur on the model of arterial thrombosis in rats with isoproterenol-induced myocardial infarction. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022. Т. 172. № 3. С. 314-317.
3. Смирнова Л.А., Спасов А.А., Великопольская М.В., Кучерявенко А.Ф., Гайдукова К.А., Сиротенко В.С. Биодоступность РУ-891 - соединения с антиагрегантными свойствами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022. Т. 85. № 11. С. 30-31.
4. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., Усков Г.М. Антиагрегантная активность риамиловира в условиях интоксикации

липополисахаридом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173. № 1. С. 51-56.

5. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Гайдукова К.А., Сиротенко В.С., Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Великопольская М.В. Биодоступность таблетированной лекарственной формы производного бензимидазола с антиагрегантной активностью. Химико-фармацевтический журнал. 2022. Т. 56. № 8. С. 8-10.

6. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Халиуллин Ф.А., Смирнов А.В., Панышин Н.Г., Гайдукова К.А., Сиротенко В.С. Антитромботическая активность нового антиагрегантного соединения ангипур. Тромбоз, гемостаз и реология. 2022. № 2. С. 41-46.

7. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Сиротенко В.С., Султанова К.Т., Гайдукова К.А., Скрипка М.О. Оценка острой токсичности нового производного бензимидазола с антитромбогенными свойствами. Токсикологический вестник. 2021. № 1 (166). С. 52-57.

Патенты на изобретения:

1. Чарушин В.Н., Коротина А.В., Толщина С.Г., Русинов Г.Л., Литвинов Р.А., Бабкова В.А., Сиротенко В.С., Бабков Д.А., Спасов А.А. Бис[1,2,4]триазоло[4,3-*b*:3',4'-*f*][1,2,4,5]тетразины, обладающие антигликирующей, антигликоксидационной и антиагрегантной активностью. Патент на изобретение RU 2755897 С1, 22.09.2021. Заявка № 2020141941 от 18.12.2020.

2. Распутин Н.А., Демина Н.С., Чарушин В.Н., Русинов Г.Л., Спасов А.А., Петров В.И., Кучерявенко А.Ф., Яковлев Д.С., Смирнов А.В., Бабков Д.А., Шаталова О.В., Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., Борисов А.В., Усков Г.М., Вербицкий Е.В. Лекарственное средство, обладающее антикоагулянтной (ингибитор ПА фактора), антитромботической, противовоспалительной активностями и содержащее 5,7-ди(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин. Патент на изобретение RU 2798587 С1, 23.06.2023. Заявка № 2022118532 от 07.07.2022.

3. Степанова Э.Ф., Ремезова И.П., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Смирнова Л.А., Гайдукова К.А., Сиротенко В.С., Петров В.И., Морозов А.В., Шевченко А.М. Фармацевтическая композиция антитромботического действия в твердой лекарственной форме в виде таблеток. Патент на изобретение RU 2696869 С1, 07.08.2019. Заявка № 2019106346 от 05.03.2019.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Жариков Александр Юрьевич, проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ВО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии им. профессора В.М. Брюханова, д.б.н., доцент

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки Кубани, Заслуженный деятель науки Республики Адыгея, д.м.н., профессор

Гараев Рамил Суфияхметович, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО "Казанский государственный

медицинский университет" Минздрава России, академик Академии наук Республики Татарстан, д.м.н., профессор

Самотруева Марина Александровна, проректор по научной и инновационной работе Астраханского государственного медицинского университета, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, д.м.н., профессор

Волчегорский Илья Анатольевич, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор

Гудашева Татьяна Александровна, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор

Крыжановский Сергей Александрович, заведующий лабораторией фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», д.м.н., профессор; Цорин Иосиф Борисович, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения, д.б.н.

Новиков Василий Егорович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор

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 поиска новых антиагрегантных соединений, которая включает последовательное изучение оригинальных молекул *in silico*, *in vitro* и *in vivo*;

доказана антиагрегантная и антитромботическая активность наиболее перспективных соединений Ф-168, RU-891 и L-36, относящихся к классам: 3,7-дигидро-1*H*-пурин2,6-дионы, N9-имидазобензимидазолы и 6*H*-1,3,4-тиадиазины.

показано, что соединение Ф-168 проявляет Пб/Ша-антагонистическую активность, активная фармацевтическая субстанция и инъекционная лекарственная форма соединения Ф-168 обладают высокой антитромботической активностью на интактных животных и в условиях экспериментального инфаркта миокарда. Готовая лекарственная форма соединения RU-891 на различных моделях тромбоза продемонстрировала высокий уровень антитромботической активности, превосходящий таковой для клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты. Соединение L-36 подавляет процессы агрегации тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксан-синтазы. Дополнительно для данного соединения было показано противовоспалительное и эндотелиопротективное действие в условиях экспериментального сепсиса;

найлены наиболее активные перспективные скаффолды для поиска и создания высокоэффективных антиагрегантных средств – 3,7-дигидро-1*H*-пурин2,6-дион, N9-имидазобензимидазол и 6*H*-1,3,4-тиадиазин. 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 соединение L-36, обладающее выраженными антиагрегантными и антитромботическими свойствами и проявляющее антиагрегантные и эндотелиопротективные свойства в условиях системной воспалительной реакции;

установлено влияние наиболее активных соединений на различные звенья системы гемостаза, их фармакокинетические и токсикологические свойства, а также то, что соединение L-36, ацетилсалициловая кислота и некоторые противовирусные лекарственные средства (фавипиравир, умифеновир, триазавирин) проявляют антиагрегантное действие в условиях ЛПС-индуцированной гиперагрегации тромбоцитов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

создана новая методология комплексного поиска новых антиагрегантных соединений с последовательной оценкой с использованием методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, эффективная для выявления новых перспективных скаффолдов;

показана высокая эффективность наиболее активных соединений, а также готовых лекарственных форм соединений Ф-168 и RU-891 в отношении подавления процессов тромбообразования в условиях ишемии и иммуновоспалительных процессов;

доказана перспективность поиска и создания высокоэффективных антиагрегантных средств в ряду производных 3,7-дигидро-1*H*-пурин2,6-диона, N9-имидазобензимидазола и 6*H*-1,3,4-тиадиазина;

определены перспективы дальнейшего применения результатов исследования;

заложены основы создания лекарственных препаратов, не имеющих аналогов в ряду отечественных антиагрегантных средств, включая средство с двойным механизмом антиагрегантного действия.

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 фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ, в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета, УрФУ, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики, фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России;

показана важность многофакторного отбора соединений для скрининга фармакологической активности, а также валидации найденных активных соединений с применением методов искусственного интеллекта;

найденны новые фармакологически активные соединения, обладающие антиагрегантной активностью, способствующие снижению тромбогенного потенциала крови в условиях экспериментального инфаркта миокарда и системной воспалительной реакции;

выявлены закономерности «структура-активность», необходимые для оптимизации выявленных активных соединений и получения их модифицированных аналогов. Используемые методы *in silico* позволили определить наиболее перспективные базовые скаффолды для поиска и создания на их основе эффективных антиагрегантных средств: 6H-1,3,4-тиадиазины, 3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, а также N9-имидазобензимидазолы. В ряду производных 3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона выявлено наиболее активное соединение Ф-168, проявляющее выраженные антиагрегантные и антитромбогенные свойства. Выявленный механизм действия и выраженная антиагрегантная активность соединения Ф-168 позволили провести в полном объеме весь цикл доклинических исследований с разработкой лекарственной формы и изучением токсикологического профиля. В настоящее время инъекционная ГЛФ Ф-168 (Ангипур) находится на III фазе клинических исследований. В рамках государственного контракта было проведено исследование соединения RU-891 и лекарственной формы для приема внутрь с целью проведения полного цикла доклинических исследований. Получены данные по изучению агрегации тромбоцитов в условиях иммунокоагуляционных нарушений, а также проведена оценка антиагрегантных свойств новых гетероциклических соединений. Выявлено соединение L-36, обладающее антиагрегантными и эндотелиопротективными свойствами в условиях эндотоксемии;

обоснована целесообразность расширенного доклинического изучения нового производного 6H-1,3,4-тиадиазина соединения L-36 в условиях системной воспалительной реакции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Исследование выполнено в несколько этапов: На первом этапе произведен отбор новых соединений, проявляющих антиагрегантную активность, относящихся к 12 различным скаффолдам. На втором этапе выполнена оценка антиагрегантных свойств соединений *in vitro* и *in vivo*. В результате были выявлены наиболее активные соединения Ф-168, RU-891 и L-36. На третьем этапе произведена оценка острой токсичности наиболее активных соединений. Далее было определено влияние соединений-лидеров на различные звенья системы гемостаза, установлены механизмы антиагрегантного действия, в том числе с применением методов искусственного интеллекта, изучена антитромботическая активность, установлены фармакокинетические параметры и токсикологический профиль.

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

Теория диссертационной работы подтверждается экспериментальными данными, полученными с использованием современных методических подходов для

исследования системы гемостаза; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску новых фармакологически активных соединений и взглядов на патогенез и лечение тромботических состояний; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования.

Использованы наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем лично разработаны цели и задачи исследования, самостоятельно проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, осуществлено планирование исследования. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи, основанные на результатах исследования, и подготовил заявки на соответствующие изобретения.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 20 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Сиротенко Виктору Сергеевичу ученую степень доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение по поиску и созданию лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний, сопровождающихся увеличением тромбогенного потенциала крови, имеющее важное значение для экспериментальной и клинической фармакологии, для персонализированной медицины,.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий, диссертационный совет в количестве зарегистрированных и проголосовавших 19 человек из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.005.02
академик РАН, д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент

Проректор по научной деятельности
д.м.н., доцент

20.06.2024



В.И. Петров
О.В. Шаталова
С.В. Поройский

В.И. Петров

О.В. Шаталова

С.В. Поройский