

УТВЕРЖДАЮ:
Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»,
д.б.н., профессор, академик РАН
Степанов Валим Анатольевич



« 26 » мая 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки. По данным мировой статистики заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в ряду причин смертности во всем мире. Ведущим фактором в развитии ишемических нарушений являются процессы тромбообразования. Ключевая роль тромбоцитов в данных процессах обуславливает целесообразность фармакологического влияния на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ишемическими нарушениями, фибрилляцией предсердий, эндоваскулярными вмешательствами, вторичными тромбозами и т.п., как с лечебной, так и с профилактической целью. Применение антиагрегантных средств позволяет существенно снизить риски возникновения указанных нарушений. Существует несколько групп антиагрегантов, широко применяемых в клинической практике: ингибиторы синтеза тромбоксана A_2 ; антагонисты тромбоксановых

рецепторов; блокаторы пуриновых P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов; PAR1-антагонисты; блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов; блокаторы гликопротеиновых VI рецепторов тромбоцитов; ингибиторы фосфодиэстеразы. К сожалению, наряду с высокой эффективностью, препараты указанных групп имеют существенные недостатки и побочные эффекты. С целью минимизирования возможных осложнений нередко прибегают к применению двойной антитромбоцитарной терапии, сочетающей комбинации средств с различными механизмами действия. В этой связи поиск и создание новых антиагрегантных средств, обладающих высокой эффективностью, достаточной широтой терапевтического действия и минимальным риском развития осложнений, является актуальной проблемой.

Немаловажная роль отводится тромбоцитам и в реакциях иммунного ответа организма. Исследования в этой области наглядно демонстрируют активную роль тромбоцитов во взаимодействии с компонентами иммунной системы. Это позволяет рассматривать эффективность антиагрегантных средств, в том числе с позиции коррекции иммунотромботических нарушений.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Целью исследования явился поиск высокоэффективных ингибиторов агрегации тромбоцитов в ряду производных 2-оксиндола и изучение их антитромбогенной активности. Для достижения поставленной цели автором грамотно сформулированы конкретные задачи, для решения которых использован комплексный подход в формировании методологии исследования. Работа выполнена с применением современных, а также классических методов фармакологического исследования *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Активность соединений протестирована в цельной крови, плазме богатой тромбоцитами лабораторных животных, на отдельных клетках, а также в условиях целостного организма, как в нормальных условиях, так и при моделировании различных экспериментальных патологий, сопровождающихся повышением тромбогенного потенциала крови. В ходе проведения экспериментов было задействовано высокотехнологичное оборудование.

Исследования выполнены с соблюдением норм и требований действующих нормативных документов в области регуляции доклинических исследований. Объем полученных данных, их структурирование, а также грамотная статистическая обработка, позволяют считать результаты проведенного исследования достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В ряду новых производных 2-оксиндола впервые выявлены ингибиторы GSK3b, проявляющие антиагрегантную активность. Изучены антиагрегантные и антитромботические свойства наиболее активных соединений. Впервые показан эффект и терапевтический потенциал фармакологического ингибирования GSK3b при различных тромботических состояниях. Проведена оценка цитотоксичности и острой токсичности соединения-лидера. Установлена эффективность наиболее активного соединения в условиях экспериментального сепсиса. Выводы, сформулированные в ходе исследования, являются логичными и полностью согласуются с поставленными задачами.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Диссертационная работа Османа Элиаса носит фундаментальный и прикладной характер, что безусловно представляет высокую значимость как для науки, так и для практического здравоохранения. Автором исследованы новые соединения, принадлежащие классу 2-оксиндола, и обладающие антиагрегантной активностью, а также определены закономерности структура-активность, позволившие выявить скаффолды, которые вносят наибольший вклад в проявление соединениями антиагрегантных свойств. Так, высокий уровень активности для производных 2-оксиндола характерен при наличии в положении R1 шестичленных ароматических заместителей с короткой углеродной цепочкой, а в положении R2 -бензамида или -метилкарбамата, или же отсутствие заместителя. В ходе проведенного исследования с применением валидных методик, рекомендованных руководством по проведению доклинических исследований и

рядом нормативных документов, была показана высокая антиагрегантная и антитромботическая активность для соединения-лидера. Установлено, что соединение K-167 проявляет антиагрегантные свойства за счет подавления активности сигнальных каскадов, сопряженных с рецепторами коллагена и АДФ, а также нарушает секрецию содержимого гранул тромбоцитов при их активации посредством ингибирования киназы GSK3b. Результаты исследования могут быть квалифицированы как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии и здравоохранения в целом.

Структура и содержание работы. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Работа выстроена традиционно, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук. Структура работы включает введение (с. 5-10), обзор литературы (глава 1, с. 11-32), главу материалов и методов исследования (глава 2, с. 33-56), 5 глав собственных исследований (главы 3-7, с. 57-98), обсуждение полученных результатов (глава 8, с. 99-101), выводы (с. 102-103), практические рекомендации (с. 104), список литературы (с. 105-125). Список использованных источников содержит 12 отечественных и 179 зарубежных источника, датируемые в большинстве периодом за последние 5 лет. Диссертация имеет хороший стиль изложения и легко читается.

В литературном обзоре (глава 1) представлен анализ современных данных о существующих препаратах из группы антиагрегантов, актуализирован рецепторный ландшафт тромбоцитов и система вторичных мессенджеров, приведены данные по новым мишеням для создания антиагрегантных средств, а также описаны иммуотропные свойства тромбоцитов. Особое внимание уделено роли киназы GSK3b в процессах тромбообразования, а также перспективности класса 2-оксиндолов для поиска и создания новых антиагрегантных средств.

Материалы и методы (глава 2) описаны подробно с указанием реактивов и оборудования, на котором выполнялись исследования. Приведено описание статистической обработки данных.

Главы 3-7 содержат результаты собственных исследований автора, включая данные по экспериментальному скринингу новых производных 2-оксиндола с изучением у них антиагрегантной активности. Представлен анализ «структура-активность», выявлены наиболее перспективные скаффолды. Главы 4, 5 и 6 посвящены изучению фармакологических свойств наиболее активного соединения – К-167. В 7 главе приведены данные по исследованию антиагрегантных свойств соединения К-167 в условиях цитокиновой гиперагрегации.

В обсуждении представлено обобщение полученных результатов, сопоставление их с данными литературы и анализ перспективности применения проведенного исследования.

Статистическая обработка данных исследования позволяет адекватно оценить результаты работы и квалифицировать их как достоверные. В ходе статистического анализа грамотно использованы критерии биомедицинской статистики.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 3 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Публикации отражают основные результаты проведенного диссертационного исследования.

Автореферат диссертации полностью соответствует разделам и содержанию текста диссертации.

Диссертация содержит 8 выводов и 3 практические рекомендации, которые являются обоснованными и логически сформулированными. Степень обоснованности и достоверности положений и выводов соискателя следует признать высокой.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования Османа

Элиаса могут быть полезны для учебного процесса и научно-исследовательских работ, проводимых на кафедрах фармакологии и биоинформатики, фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники а также НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, НИИ ФОХ ЮФУ (г. Ростов-на-Дону), МГУ (г. Москва).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 работ, 3 публикации в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Замечания к работе. Принципиальные замечания по работе отсутствуют. Имеются вопросы дискуссионного характера.

1. С какой целью в качестве мишени была выбрана киназа GSK3b?
2. Почему в качестве экспериментальной патологии был выбран тромбоз сонной артерии, индуцированный хлоридом железа (III)?

Заключение. Диссертация Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b», выполненная под научным руководством доктора фармацевтических наук, доцента В.С. Сиротенко, доктора фармацевтических наук Д.А. Бабкова, и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фармакологии по поиску и созданию лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью, достаточной широтой терапевтического действия и минимальной токсичностью для лечения социально значимых заболеваний, сопровождающихся увеличением тромбогенного потенциала крови.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертация Османа Элиаса на тему «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b» соответствует п.3, п.4, п.5, п.6 и п.7 паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а также требованиям п.9 Положения о присуждении ученых

степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидат наук, а ее автор Осман Элиас заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки).

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании отдела фармакологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, протокол № 3 от «23» мая 2025 г.

Главный научный сотрудник
отдела фармакологии НИИФиРМ
им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ,
доктор биологических наук,
профессор

Марк Борисович Плотников

Подпись Плотникова М.Б. заверяю
Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.



Хитринская Ирина Юрьевна

«26» мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10., тел.: 8 (3822) 51-22-28, факс: 8 (3822) 28-26-76, e-mail: center@tnimc.ru, web-сайт: www.tnimc.ru

В Диссертационный Совет 21.2.005.02
по защите диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, ученой
степени доктора наук, созданного при
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Османа Элиаса по теме «Антиагрегантные свойства новых производных 2-оксиндола – ингибиторов киназы GSK3b», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Степанов Вадим Анатольевич – директор Томского НИМЦ, доктор биологических наук, профессор, академик РАН
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Плотников Марк Борисович, доктор биологических наук (14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, гл. науч. сотрудник отдела фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Влияние IQ-1 на зону инфаркта и показатели кардиодинамики в остром периоде после ишемии-реперфузии миокарда у крыс. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.А., Сидехменова А.В., Дунаева О.И., Хлебников А.И., Плотникова Т.М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 176. № 10. С. 444-448. 2. Антиагрегантные эффекты ксенона. Удут В.В., Цуран Д.В., Наумов С.А., Котловская Л.Ю., Наумов С.С., Евтушенко Д.Н., Губин Е.И., Франсис Н.Дж., Удут Е.В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 176. № 12. С. 719-722. 3. COVID-19-ассоциированный тромбоз: какие новые знания и проблемы тромботических осложнений обозначила пандемия? Мадонов П.Г., Момот А.П., Ройтман Е.В., Удут В.В. Тромбоз, гемостаз и реология. 2023. № 2. С. 59-66. 4. Взаимосвязь воспаления и нарушений гемостаза при сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях. Быков В.В., Венгеровский А.И., Удут В.В. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. Т. 77. № 4. С. 261-266.

	5. Влияние нового стимулятора растворимой гуанилатциклазы на агрегацию тромбоцитов и функции сосудистого эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне артериальной гипертензии. Быков В.В., Быкова А.В., Алиев О.И., Станкевич С.А., Хазанов В.А., Венгеровский А.И., Удут В.В. Артериальная гипертензия. 2022. Т. 28. № 6. С. 710-717.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	634050
Город	Томск
Улица	Ул. Набережная реки Ушайки
Дом	10
Телефон	8 (3822) 46-95-65
e-mail	center@tnimc.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор Томского НИМЦ
д.б.н., профессор, академик РАН

16 апреля 2025



В.А. Степанов