



**МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ имени С.М. КИРОВА**
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6, ВМедА

«28» 09 2018 г. № 4/10/926
На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор


Б. КОТИВ
"28" сентября 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Сиротенко Виктора Сергеевича
«Антитромбогенные свойства новых трициклических производных
 diaзепино[1,2-а]бензимидазола», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки. Диссертационная работа В.С. Сиротенко посвящена решению важной и актуальной проблемы медико-биологической науки – изысканию и изучению новых антиагрегантов. Автор исходит из современных представлений о необходимости профилактики и лечения ишемической болезни сердца, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний с помощью антитромбоцитарной терапии (антиагрегантов). На это указывают современные основанные на принципах доказательной медицины исследования, подтверждающие эффективность антиагрегантов в профилактике ишемических нарушений. Вместе с тем, имеются и определенные ограничения применения данных средств, которые могут вызвать кровотечения, гастротоксичность, резистентность в качестве нежелательных эффектов терапии. Именно этому направлению и посвящена диссертационная работа В.С. Сиротенко, которая выполнена на актуальную тему и ориентирована на практическое применение результатов. Это подкрепляется различными современными подходами к решению поставленных цели и задач исследования, адекватными методами исследования,

большим объемом полученного материала, его корректной обработкой и глубоко научным истолкованием. Работа В.С. Сиротенко по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических, фармацевтических и практических медико-биологических задач.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном медицинском университете МЗ РФ, где традиционно активно изучаются актуальные фундаментальные и прикладные проблемы биологии и медицины.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Целью исследования диссертанта явился поиск ингибиторов агрегации тромбоцитов среди производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола и изучение их антитромбогенной активности. На основании цели сформулированы конкретные цели исследования (их 5) задач, предусматривающие поиск подобных соединений среди производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола в методах *in vitro* и *in vivo*, установление определенных закономерностей между химической структурой и фармакологической активностью данных соединений, углубленное изучение наиболее активного из найденных веществ (соединения лидера) с установлением параметров токсичности и расчетом условного терапевтического индекса вещества. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, токсикологических и химико-фармацевтических методов исследования. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. Так, доказано, что изученные производные 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола представляют собой перспективный класс соединений антиагрегантов. Среди изученных соединений автор выделил ДАБ-15 как соединение-лидер по антиагрегантной активности. Доказано, что ДАБ-15 оказывает антитромботическое действие *in vivo* при моделировании артериальных тромбов сонной артерии крыс с помощью воздействия хлорида железа (III) или электрического тока, в модели системного адреналин-коллагенового тромбоза и тромбоза нижней полой вены у грызунов (мыши, крысы). Механизмом антиагрегантного действия ДАБ-15, по-видимому, является угнетение синтеза тромбосана А2 и блокада гликопротеина VI-рецептора к коллагену. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный большой объем экспериментальных фармакологических данных (исследования выполнены с использованием 19 новых производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола на 24 кроликах Шиншилла, 312 крысах, 130 мышах и 12 образцах цельной крови человека) с привлечением физиологических, фармакологических, токсикологических и химико-фармацевтических методов исследования, их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертант описывает в работе оригинальные данные, подтверждающие наличие антиагрегантных свойств у изученных 19 производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола. В работе установлена взаимосвязь между структурой данных

соединений и их способностью угнетать функциональную активность тромбоцитов. Выделено и подробно изучено соединение-лидер – ДАБ-15, обладающее наибольшей антитромбогенной активностью в моделях *in vivo* и *in vitro*. Действие ДАБ-15 проявляется в различных моделях артериального и венозного тромбоза, то есть носит универсальный характер, что само по себе является большим плюсом. В подтверждение эффективности ДАБ-15 автор приводит данные его действию при экспериментальном некоронарогенном инфаркте миокарда. Полученные данные подтверждены современными методами исследования и лабораторно-биохимического и фармакологического анализа.

Работа относится к исследованиям в области фундаментальной биологии и медицины, она может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование по разделу экспериментальной фармакологии новых антиагрегантных (антитромботических) средств.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Диссертационная работа В.С. Сиротенко, прежде всего, имеет важное теоретическое значение, поскольку она по направленности изначально является фундаментальной, нацеленной на разработку практических медицинских задач. Более конкретно, теоретическое значение работы состоит в доказательстве научного положения, что среди производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола выявляются эффективные антитромботические средства. Практической стороной работы В.С. Сиротенко являются доказательство высокой антиагрегантной активности у соединения-лидера (ДАБ-15) в разных моделях артериальных и венозных тромбозов. Показано, что эффективность ДАБ-15 выше таковой ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Это предполагает его возможное использование в лечении инфаркта миокарда, инсультов, тромбозов артерий (ТЭЛА) и вен.

Данные, представленные в работе, следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, фармации, терапии и общемедицинской практики.

Структура и содержание работы. Работа изложена на 158 страницах машинописи, иллюстрирована 21 рисунком и 36 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (7 стр.), обзор литературы, состоящий из 3 разделов (18 стр.), главу методов исследования (16 стр.), 4 главы собственных результатов исследований (75 стр.), обсуждение результатов (12 стр.), выводы (3 стр.), список использованной литературы (18 стр.). Литературный указатель включает 169 ссылок (31 отечественных и 138 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы (**глава 1**) представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие целесообразность применения антитромботических средств в профилактике и лечении ишемической болезни сердца, атеросклероза, цереброваскулярных расстройств. Обозначена роль эндотелия сосудов и тромбоциты как мишени воздействия антиагрегантов и рассмотрены существующие современные методы их изучения.

В **главе 2** «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных.

В **главе 3** описан скрининг 19 производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола на наличие антиагрегантной активности. Было выявлено 8 наиболее активных соединений, среди которых выделено соединение-лидер (ДАБ-15).

Глава 4 описывает антитромботическое действие соединения-лидера ДАБ-15 в разных моделях артериальных и венозных тромбозов.

Глава 5 посвящена детальному изучению механизма антиагрегантного действия соединения ДАБ-15.

В главе 6 приведено обсуждение полученных результатов с позиции современной науки и представлений об антиагрегантном действии веществ.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 10 журнальных статей списка ВАК и 12 тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Диссертация содержит 7 выводов и 2 положения практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследований В.С. Сиротенко могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Российском государственном исследовательском медицинском университете МЗ РФ, Университете дружбы народов МОН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова МНВО РФ (Москва), НИИ Института военной медицины МО

РФ, Институте токсикологии ФМБА РФ, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Смоленском государственном медицинском университете МЗ РФ, других медицинских учреждениях Министерства здравоохранения РФ, Российской академии наук, медицинских, биологических и ветеринарных факультетах университетов (тема: «фармакология средств, влияющих на свертывание крови»), для фармакологов, клинических фармакологов, терапевтов, неврологов, врачей общей практики, ветеринарных врачей.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако в ходе прочтения диссертации В.С. Сиротенко возник ряд мелких замечаний и вопросов, носящих уточняющий характер.

1. В выводе 4 подчеркивается, что соединение ДАБ-15 снижает массу тромбов в нижней полых вене крыс. Вопрос: насколько снижение массы тромба положительно характеризует процесс тромбообразования? Ведь речь может идти о ретракции сгустка и меньшей доступности тромба к воздействию антиромботического средства, тогда это не положительное, а скорее отрицательное действие. Просьба прокомментировать данное положение более обстоятельно.

2. Из работы не совсем ясно, как производные 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола и ДАБ-15, в частности, влияют на эндотелиальную систему простациклина. Автор доказывает, что одним из механизмов действия ДАБ-15 является связывание с гликопротеиновым рецептором адгезии VI тромбоцитов, который взаимодействует с эндотелиоцитами сосудов. Хотя это не входило в задачи исследования, хотелось бы услышать ответ диссертанта по поводу этого аспекта действия ДАБ-15 и группы изученных соединений в целом.

3. В качестве замечания следует обратить внимание, что в тексте диссертации и, особенно, в автореферате встречается много сокращений, не все

они расшифрованы или расшифровываются по тексту. Это затрудняет восприятие материала и требует поиска этих расшифровок в тексте диссертации. Также имеются опечатки по тексту, иногда достаточно досадные.

Все приведенные вопросы и замечания не меняют сути работы, а носят дискуссионный характер. В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление.

Заключение. Диссертация В.С. Сиротенко на тему «Антитромбогенные свойства новых трициклических производных диазепино[1,2-а]бензимидазола», выполненная под руководством академика РАН профессора А.А. Спасова и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи, связанной с разработкой и изучением новых антиагрегантных средств, что имеет существенное значение для экспериментальной и клинической фармакологии ишемических повреждений. Оценивая работу в целом, следует отметить, что ее актуальность, научная новизна, объем, глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, эффективное использование статистических методов анализа, достоверность полученных фактических данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка позволяют заключить, что научная работа В.С. Сиротенко отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335), а ее автор, Сиротенко Виктор Сергеевич, заслуживает присуждения ис-

комой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на научном заседании кафедр фармакологии и научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований Научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ «24» сентября 2018 г., протокол № 2-09/2018.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ
Главный фармаколог Министерства обороны РФ
доктор медицинских наук профессор

П.Д. Шабанов

Шабанов Петр Дмитриевич, +7-921-900-1951, pdshabanov@mail.ru

Подпись Шабанова П.Д. заверяю
Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Д. Гусев



Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 193-205.
2. Гаврилов Н.А., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Гипогликемический и кардиопротективный эффекты таукардина в модели сахарного диабета II типа // Эксперим. и клин. фармакол. 2018. Т.81, прил. С.48-49. Doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-1-48-49
3. Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Поляков А.С., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г. Перспективы использования антиоксидантов в профилактике кардиотоксичности, вызванной применением антрациклиновых антибиотиков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12, № 2. С. 121-125.
4. Поляков А.С., Тыренко В.В., Носков Я.А. Нарушения гемостаза при миелопролиферативных новообразованиях // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2017. Т. 15, № 2. С. 46-48.
5. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакологический профиль нового атипичного нейрорептида диазалептина, производного 1,2-диазациклопропана // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2017. Т.16, №2. С.5-14.
6. Окуневич И.В., Хныченко Л.К., Пиотровский Л.Б., Сапронов Н.С., Шабанов П.Д. Гиполипидемическая активность структурного аналога метилксантина // Эксперим. и клин. фармакол. 2018. Т.81, прил. С.183. Doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-5s-1-183
7. Юркин А.К., Тыренко В.В., Максимов А.Г., Буряк И.С., Бондарчук С.В., Струков Е.Ю., Суховецкий А.В., Юркина Е.А., Левина Е.М. Сравнительная характеристика показателей крови в динамике лечения больных злокачественными лимфомами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 2 (54). С. 28-33.
8. Бондарчук С.В., Тыренко В.В., Михалева М.А., Юркин А.К. Клеточный состав крови: показатели гемограммы здоровых лиц Санкт-Петербурга // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 3. С. 129-134.
9. Шилов Г.Н., Шабанов П.Д., Шадыро О.И. Когнитивный и противогипоксический компоненты в ноотропном эффекте Li-солей основных тормозных аминокислот в сравнении с антигипоксантами с пирокатехиновой структурой // Мед. новости. 2017. № 3 (270). С. 58-61.
10. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге белых беспородных мышей, содержащихся в условиях длительной социальной изоляции // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2017. Т. 163, № 6. С. 678-681.
11. Шабанов П.Д., Лебедев В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Влияние стресса новизны на поведенческие ответы *Danio rerio* и оценка дозо-зависимых эффектов анксиолитиков бензодиазепинового ряда на примере феназепама // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т.15, №3. С.57-63. doi: 10.17816/RCF15357-63
12. Krylova I.B., Bul'on V.V., Selina E.N., Sapronov N.S., Shabanov P.D. Antiarrhythmic activity of taurepar during ischemic and reperfusion damage to myocardium // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol.160, N8. P.192-195.
13. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеева М.А., Морозова Г.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Состояние кардио-респираторной системы крыс в условиях острой гипоксии и защиты организма новым металлокомплексным антигипоксантом // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2015. Т.14, №4. С.12-21.
14. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. 2015. Т.6, №3. С.74-80.