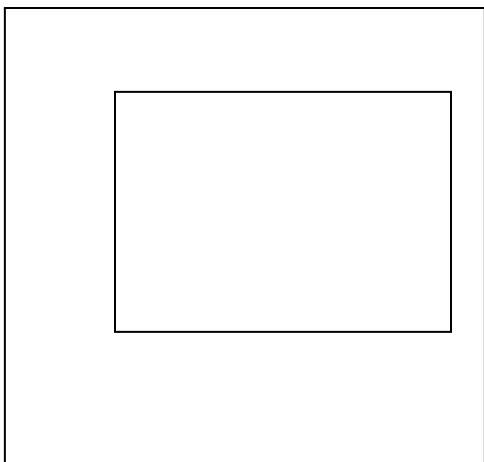




УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ГБОУ ВПО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Минздрава России,
Е.А. Вольская

« 20 » октября 2014 г.

О Т З Ы В

ведущей организации

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Болезни системы кровообращения являются одной из самых актуальных проблем научной медицины практического здравоохранения. Тромбообразование играет ключевую роль в патогенезе ишемических нарушений в различных органах и системах организма. В основе механизма тромбозов лежат процессы активации тромбоцитарного звена гемостаза. Поэтому, использование антитромбоцитарных препаратов является важным в терапии атеротромбоза и его осложнений в кардиологической, неврологической, сосудистой и хирургической клиниках. Однако, используемые в настоящее время антиагрегантные средства, не всегда отвечают требованиям, предъявляемым к ним в виду недостаточной

эффективности и наличию большого количества побочных эффектов. Особенно остро в последнее время стоит вопрос резистентности пациентов к антитромботическим препаратам. В связи с этим, поиск, изучение и создание новых антитромбогенных средств является важной задачей в решении проблемы предотвращения тромбозов. Поэтому исследования М. Тянь по изучению влияния новых производных индола на тромбогенный потенциал крови, являются весьма актуальными.

Научная новизна исследования

Впервые было изучено действие новых производных ряда индола – N-[(1-R¹-амино) карбонил-2-(1-R²-1H-индол-3-ил) винил]-R³-амидов и 1-R¹-амино-3-(3-R²-1H-индол-1-ил)-2-пропанолов на функциональную активность тромбоцитов. Впервые была выявлена взаимосвязь между химической структурой новых соединений, и их способностью угнетать агрегацию тромбоцитов. В ходе исследования выявлено новое оригинальное соединение Sbt-828 с антиагрегантными свойствами и получены данные о его влиянии на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляцию и фибринолиз *in vitro* и *in vivo*. Впервые показано, что соединение Sbt-828 оказывает антитромботическое действие на моделях тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного поверхностной аппликацией хлорида железа (III) и электрическим током, а также на модели системного клеточного тромбоза на мышах.

Научно-практическая значимость исследования

Результаты выявленных диссертантом закономерностей между антиагрегантной активностью новых производных индола и их химической структурой и созданная методология поиска соединений со способностью блокировать процессы агрегации тромбоцитов может быть использована при

синтезе новых веществ и для проведения направленного поиска соединений, снижающих тромbogenный потенциал крови.

Полученные данные о наличии антитромботической активности у соединения Sbt-828 на моделях экспериментальных тромбозов сонной артерии крыс, индуцированных поверхностной аппликацией хлорида железа (III) и электрическим током в норме и при экспериментальном сахарном диабете подтверждают перспективное направление поиска и создания эффективных лекарственных средств, снижающих тромbogenный потенциал крови.

Результаты проведенных диссертантом исследований рекомендуется использовать в некоторых разделах учебного процесса кафедр фармакологии.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом выполненных экспериментальных исследований, проведенных на 3-х видах животных: кроликах, мышах и крысах обоего пола. При выполнении исследований использованы современные методы оценки фармакологических эффектов, выполненные на высокотехнологичном оборудовании в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с антитромbogenной активностью, а также параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных.

Диссертантом представлены материалы исследований в таблицах, графиках и рисунках, которые явились основой для анализа полученных результатов и формулировки основных положений научной работы.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Тянь М. написана в традиционной манере и изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 21 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава I), материалов и методов (глава II), экспериментальной части (главы III-VII), обсуждения результатов (глава VIII), выводов. Список литературы включает 51 отечественных и 123 иностранных источника.

Во введении автор аргументирует актуальность работы, степень разработанности, формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии и методах исследования, внедрении, степени достоверности и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту.

В 1-й главе, посвященной обзору литературы, изложены современные представления о физиологических и патофизиологических свойствах тромбоцитов, направлениях поиска средств, регулирующих тромбогенный потенциал крови, представлены современные данные об основных направлениях фармакологической регуляции функциональной активности тромбоцитов. Изложен широкий спектр биологической активности производных индола, и на основании литературных данных обоснован поиск среди данного класса веществ, соединений, снижающих тромбогенный потенциал крови.

Во 2-й главе автором подробно описаны методы экспериментальных исследований и статистической обработки полученных данных.

В 3-й главе представлены данные по изучению влияния новых производных индола на процессы агрегации тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*. Как результат этого этапа исследования для дальнейшего более углубленного изучения антиагрегантной активности было выбрано соединение Sbt-828. Также

приведены данные зависимости антиагрегантной активности производных индола от их химической структуры.

В 4-й главе экспериментально, с использованием трех различных по механизму возникновения моделей артериальных тромбозов, показана высокая антитромботическая активность производного индола Sbt-828, превосходящая препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту, подтверждающаяся морфологическими исследованиями. Показано менее выраженное влияние вещества на время кровотечения по сравнению с ацетилсалициловой кислотой..

В 5 главе приведены данные о влиянии соединения Sbt-828 на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз животных с экспериментальным аллоксановым диабетом. Проведен анализ эффективности действия нового производного индола на агрегацию тромбоцитов и вязкость крови *ex vivo*. Изучена антитромботическая активность вещества Sbt-828 при данной патологии на модели артериального тромбоза, индуцированного электрическим током.

В шестой главе описано изучение механизмов антиагрегантного действия соединения Sbt-828. В результате было исследовано влияние нового производного индола на агрегацию тромбоцитов, индуцированную различными агонистами. Изучено влияние вещества на простациклин-генерирующую активность сосудистой стенки, уровень тромбоксана A_2 и внутриклеточного кальция в тромбоцитах крыс.

Седьмая глава посвящена изучению общетоксических свойств соединения Sbt-828. Диссертантом показано, что данное вещество во всех исследуемых дозах практически не оказывало влияние на эмоциональное поведение животных, не вызывало развитие побочных вегетативных эффектов. Начиная с дозы 100 мг/кг, наблюдались обратимые единичные признаки

поражения только со стороны центральной нервной системы (двигательная координация) и высшей нервной деятельности (поведенческие реакции).

В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты с учетом анализа современной литературы. Выдвигаемые положения достаточно обоснованны и аргументированы.

Работа логично завершается 9 выводами, которые отражают суть полученных сведений и вытекающих из содержания работы.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендуемых ВАК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола», является законченной научной квалификационной работой, направленной на решение актуальной задачи фармакологии по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств, предназначенных для снижения тромбогенного потенциала крови. По актуальности, объему материала, новизне результатов, научной и практической значимости она полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан и обсуждён на заседании кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет

имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации утвержден единогласно. (Протокол № 5 от «26» октября 2014 г.)

Заведующий кафедрой фармакологии

ГБОУ ВПО МГМСУ МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор

А.Г. Муляр

Подписи д-ра мед. наук, профессора Муляр Александра Георгиевича заверяю.

Учёный секретарь ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

« 20 » октября 2014 года

Адрес: РОССИЯ, 101000, МОСКВА, ул. Делегатская, 20/1

Телефон: (495) 631-25-44, 681-49-86

Факс: (495) 973-32-59

Официальный сайт: <http://www.msmsu.ru>

E-mail: msmsu@msmsu.ru, mmsi@online.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Муляр А.Г., Шереметев А.Б., Колосов Ю.А., Заборовский А.В., Изюмов Е.Г., Лобанова Е.Г. Влияние новых дериватов 3-амнофуразан -4-карбоксамидоксима на агрегационную способность тромбоцитов // Врач скорой помощи. 2013. № 2. С.073-075.
2. Муляр А.Г., Кириллов С.Н., Колосов Ю.А., Заборовский А.В., Тарарина Л.А., Румеева О.В. Поиск потенциальных антиагрегантов среди новых доноров оксида азота// Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т.14. №9. С.259-260.
3. Муляр А.Г., Григорьев Г.К., Колосов Ю.А., Заборовский А.В. Изучение различных дериватов пиридин-3-карбоновой кислоты на агрегацию

тромбоцитов// Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2010. Т.12.№2.С.249.

4. Муляр А.Г., Колосов Ю.А., Гасанов М.Т., Бочарникова Н.В. Результаты поиска антиагрегационных средств среди новых производных бензимидазола на модели с метаболическими нарушениями//Медицинская помощь. 2009.№1.С.45.