

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Азизовой Зульфии Рашидовны
«Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств
тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.3.3.-Патологическая физиология**

Актуальность избранной темы исследования

Тромбоэмболические состояния до сих пор остаются не побежденными, поэтому поиск и изучение новых фармакологических средств, способных предотвратить их печальные исходы, остаются актуальными. В частности, перспективным является поиск и изучение средств, ингибирующих функцию тромбоцитов. История поиска и изучения новых фармакологических средств показывает, что многие «перспективные» фармакологические соединения оказываются эффективными лишь в исследованиях *in vitro* и в эксперименте. Весьма перспективными являются производные тиотерпеноидов. Однако интенсивность скрининга тормозится высокой стоимостью химического синтеза новых соединений. Тем не менее, автор исследования взялся за решение этой нелегкой задачи и провел скрининг фармакологических средств, воздействующих на агрегации тромбоцитов.

В этой связи весьма актуальной и логичной представляется тема диссертационной работы Азизовой З.Р., посвящена изучению механизмов функциональной активации тромбоцитов в процессе сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в присутствии мембранотропных соединений при гиперкоагуляционном состоянии плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

В представленном исследовании изучен характер изменения мембран тромбоцитов в присутствии терпеноидов при ишемической болезни сердца как модели протромбогенного состояния, проведена оценка возможности коррекции тромбогенных свойств клеточных мембран тромбоцитов с использованием тиотерпеноидов. Также определены молекулярные механизмы взаимодействия тиотерпеноидов с фосфолипидными мембранами тромбоцитов. Перспективной является методика ЯМР-спектроскопии жидкой и твердой фазах, достоверно продемонстрировавшей взаимодействие терпеноидов с модельными мембранами. Изучены механизмы лиганд-рецепторного взаимодействия терпеноидов с рецептором P2Y₁₂ в сравнении с другими антагонистами данного рецептора. Можно констатировать, что результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области патологической физиологии.

Две публикации в журналах Q1 в международных базах цитирования (Structural details on the interaction of biologically active sulfur-containing monoterpenoids with lipid membranes / L. E. Nikitina, V. A. Startseva, S. V.

Kiselev [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2020. – Vol. 301. – P. 112366. – doi: 10.1016/j.molliq.2019.112366; Sulfur-containing monoterpenoids as potential antithrombotic drugs: Research in the molecular mechanism of coagulation activity using pinanyl sulfoxide as an example / L. E. Nikitina, S. V. Kiselev, V. A. Startseva [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – P. 116. – doi: 10.3389/fphar.2018.00116) и 1 публикация в журнале Q3 (Development of approaches to the study of the interaction of biologically active thioterpenoids with model membranes / L.E. Nikitina, S.V. Kiselev, Z.R. Azizova [et al.] // BioNanoScience. – 2017. – Vol. 7, No. 4. – P. 600–607) также подтверждают высокую значимость работы для современной науки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов обусловлена тем, что представленные в работе теоретические положения, выводы и методологические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке полученных в работе данных с применением комплекса современных молекулярно-биологических и статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем экспериментальных наблюдений и качество обработки данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. Они демонстрируют важную роль трансформации клеточных мембран в реализации тромбогенного потенциала тромбоцитов. Завершающие диссертационную работу выводы обоснованы фактическим материалом, полученным в результате выполнения представленной работы. Достоверность результатов подтверждена адекватным выбором методов и использованием современных методов статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования, а также конкретные рекомендации по ее использованию

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, о патофизиологических основах функциональной активации тромбоцитов имеют важное фундаментальное значение. Новые данные о гидрофобных взаимодействиях различных индукторов с мембраной и рецепторами дополняют картину патофизиологии системы гемостаза и создают платформу для поиска эффективных методов патогенетической терапии тромбозомболических осложнений.

Материалы диссертационной работы также могут быть использованы в учебном процессе ВУЗов при чтении лекций и проведении практических занятий, планировании научно-исследовательской работы по синтезу об оценке биологической активности впервые синтезированных соединений.

Отрицательные стороны работы

Диссертационная работа Азизовой З.Р. выполнена на высоком научном уровне, написана хорошим литературным языком, четко, убедительно. Оформление соответствует существующим требованиям.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы объясните антикоагуляционный эффект изучаемых Вами соединений?

2. В чем принципиальное отличие тиотерпеноидов от существующих в настоящее время препаратов, используемых для профилактики и лечения тромботических осложнений?

3. При оценке антиагрегационной активности новых соединений в условиях *in vitro* в качестве препаратов сравнения были выбраны ацетилсалициловая кислота и клопидогрел но при приеме внутрь. Чем обусловлено сочетание двух методов введения лекарственных средств?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного мнения о диссертационной работе.

Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации

Автор в своей диссертационной работе ссылается на 260 источников, из которых 209 зарубежных авторов. Работа изложена на 177 машинописного страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 40 рисунками, состоит из введения, 4 глав.

Во «Введении» в краткой форме обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. Приведены ссылки на гранты, в рамках которых проводились исследования

Раздел «Обзор литературы» посвящен описанию известных фактов и механизмов свертывания крови, функциональной активности и структуре тромбоцитов при различных патологических состояниях, возможности применения и эффективности различных гемоактивных соединений.

Глава «Материалы и методы» посвящена описанию использованных авторов методом исследования. Все они современны и адекватно отражают поставленные задачи. Автор использовал классические методы молекулярной биологии, медицинской физики, биохимии, лабораторной диагностики. В исследовании применялись ЯМР-спектроскопия мембран с тиотерпеноидами в твердой и жидкой фазах, молекулярное моделирование с мембранами, молекулярный докинг соединений с тромбоцитарным рецептором, стандартные коагуляционные тесты, тромбодинамика, тесты индуцированной и спонтанной агрегации. В данной главе также представлены основные методы статистического анализа, которые позволили автору в дальнейшем показать значимые различия между экспериментальными группами и группой контроля.

В Главе 3 автор описывает результаты собственных исследований, показывая значимость гидрофобных взаимодействий фосфолипидных мембран с индукторами в процессах активации свертывания крови при состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией.

В главе «Обсуждение результатов» автор суммирует результаты исследования в целом, сопоставляя патологические механизмы изменения структуры и морфологии клеточных мембран при протромботических состояниях.

Данные, полученные в ходе работы, обобщены в заключении и 4 выводах, непосредственно отражающих результаты работы.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

На основании анализа диссертации и автореферата можно сделать вывод о завершенности работы. Содержание автореферата полностью соответствует основным идеям и выводам диссертации. По материалам, вошедшим в диссертационную работу, опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

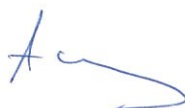
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Азизовой Зульфии Рашидовны «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов», выполненная под руководством научного руководителя – д.м.н., доцента Сергея Васильевича Киселева и научного консультанта – д.х.н., профессора Лилии Евгеньевны Никитиной ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационная работа содержит новые научные положения, совокупность которых позволяет квалифицировать данное исследование как решение актуальной задачи поиска новых патогенетических механизмов активации и контроля системы свертывания крови. Диссертация Азизовой Зульфии Рашидовны по научной новизне, актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 11 сентября 2021 г. № 1539, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор – Азизова Зульфия Рашидовна – заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент



Александр Владимирович Самородов

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

тел.: (3472) 73-58-51

E-mail: rectorat@bgmy.ru

21.02.22

Подпись: А. В. Самородов

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Азизовой Зульфии Рашидовны на тему: «Исследование функциональной активности и тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, тел. (861) 2625018)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы	Учёная степень	Учёное звание	Шифр специальности
1	2	3	4	5	6	7
1	Самородов Александр Владимирович	25.02.1986 РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, заведующий кафедрой	Доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)	Доцент (14.01.20 - Анестезиология и реаниматология)	(14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)

а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.

1. Synthesis and antiaggregant and anticoagulant activity of new 1-(4-alkyloxybenzyl)-1h-azoles and 1-(adamantyl-1)-2-[4-(1h-azol-1-ylmethyl)-phenoxy]ethanones / K.G. Gurevich, A.L. Urakov, A.V. Basantsev, T.A. Abzalilov, I.I. Bashirov, A.A. Danilin, P.P. Purygin, A.A. Golovanov, K.A. Khayrzamanova, A.V. Samorodov // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2021. - V. 55, № 8. - P. 769-774.
2. Preparation of an Adduct of Levoglucosenone and Resorcinol and it's in vitro Antiplatelet and Anticoagulant Activity / L.Kh. Faizullina, Y.A. Khalilova, F.A. Valeev, V.N. Pavlov, A.V. Samorodov // Chem Heterocycl Comp. – 2021. – Vol. 57. – P. 966–969.
3. Thromboelastography as an instrument of preclinical studies of the potential drug / A.L. Urakov, L.I. Bashirova, I.G. Mustafin, R.M. Nabiullina, K.S. Mochalov, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin, D.O. Lipatov, V.I. Korunas, L.N. Ismagilova, A.R. Khalimov // Journal of Applied Pharmaceutical Science. -

	2020. - V. 10, № 8. - P. 105-110. 4. Antithrombotic Activity of the Antiplatelet Agent Angipur on the Model of Arterial Thrombosis in Rats with Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction / A.A. Spasov, A.F. Kucheryavenko, F.A. Khaliullin, N.A. Gurova, V.S. Sirotenko, A.V. Samorodov, K.A. Gaidukova, V.N. Pavlov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – Vol. 172(3). - P. 314–317. 5. Synthesis of new n-mono- and n,n-dialkylated imidazole derivatives and their antiplatelet and anticoagulation activity / K.G. Gurevich, A.L. Urakov, I.I. Bashirov, A.V. Basantsev, A.A. Danilin, P.P. Purygin, N.A. Klenova, A.V. Samorodov, L.I. Bashirova, V.I. Korunas, D.O. Lipatov, A.A. Golovanov // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2021. - Vol. 55, № 2. - P. 119-122. 6. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium / K.G. Gurevich, A.L. Urakov, L.I. Bashirova, A.V. Samorodov, P.P. Purygin, V.A. Ermokhin, A.S. Gilmutdinova, N.A. Bondareva // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2018. - Vol. 11, № 11. - P. 452-455.
б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий	7. Полирегионарная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом, как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза ex vivo / А.Л. Ураков, А.В. Самородов, Ф.Х. Камилов, Ф.А. Халиуллин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1 (61). С. 65-71. 8. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов, К.Н. Золотухин, Д.В. Заболотский, Ю.С. Александрович, Л.И. Баширова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17, № 6. - С. 39-44. 9. Синтез и биологическая активность солей 2-[1-изо-бутил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3) ксантинил-8-тио] уксусной кислоты / Ж.К. Маматов, Г.А. Тимирханова, Л.И. Баширова, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22. № 7. С. 26-38. 10. Низкий уровень антитромбина III как предиктор развития тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля / К.Н. Золотухин, Ф. Крюгер, А.В. Самородов // Креативная хирургия и онкология. - 2018. - Т. 8, № 1. - С. 52-56. 11. Уровни антитромбина III и D-димеров как предикторы развития тромбоэмболии лёгочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен / А.Л. Ураков, К.Г. Гуревич, Ф.Х. Камилов, К.Н. Золотухин, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98, № 6. - С. 957-962.
в) Общее число ссылок на публикации в списке	70

г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях.	1. Vladislav Korunasa, Danila Lipatova, Yulia Shabalina, Aleksandr Samorodov. Cyclohexylammonium salt based on 1-ethylxanthine. The first findings of preclinical studies. International Pharmacy Acta, Vol. 4 (2021), P. 19. https://doi.org/10.22037/ipa.v4i.35066 (3rd Annual Congress of IPharmS, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (SBMU), 17-20 February 2021, Tehran (Iran). 2. Lipatov D, Korunas V, Enikeeva K, Kamilova R, Bashirova L, Bashirov I, Samorodov A. The Role of Thromboelastography in Search for Drug-candidates [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl 2). https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-thromboelastography-in-search-for-drug-candidates/. (XXIX congress of the international society on thrombosis and haemostasis, July 17-21, 2021, Philadelphia (USA).
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности	-
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях	-

Официальный оппонент: заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Александр Владимирович Самородов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

тел.: (3472) 73-58-51

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

28.12.21

Подпись: _____

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ

Минздрава России

