На правах рукописи

АТАПИНА НАТАЛЬЯ ВАЛЕНТИНОВНА

АНТИАГРЕГАНТНАЯ, АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Волгоград, 2022

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, доцент **Куркин Денис Владимирович**

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор **Брель Анатолий Кузьмич**

Официальные оппоненты:
Заведующий кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктор фармацевтических наук, профессор **Каленикова Елена Игоревна**

заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Мирзоян Рубен Симонович**

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.

Защита диссертации состоится «____»_____2022 г. в _____ч. на заседании Диссертационного Совета 21.2.005.02 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Автореферат разослан «_____» _____2022 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор биологических наук **Любовь Ивановна Бугаева**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одним из патогенетических звеньев сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний является тромбообразование. В пожилом и старческом возрасте частота тромбозов увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 тыс. человек в год (Чазов Е.И., 2008; Мирзоян Р.С. и др., 2009; Спасов А.А. и др., 2013; Дедов И.И., 2013, 2015). С каждым годом число пациентов с сосудистыми поражениями постоянно увеличивается, так, в экономически развитых странах ежегодно отмечается около 1 млн. случаев ишемического инсульта (ИИ), а к 2030 году прогнозируется увеличение данного показателя до 3,4 млн. (Roger V.L. et al., 2011; Virani S.S. et al., 2021). Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска, способствующих формированию тромбов. В России по состоянию на начало 2021 года насчитывалось свыше 4,7 млн., а в мире (по данным IDF) более 530 млн. людей с СД (Дедов И.И. и др., 2021).

Таким образом, разработка новых соединений проявляющих антиагрегантную активность в ряду производных гидроксибензойных кислот является актуальным.

Тема диссертации утверждена Ученым Советом ВолгГМУ (15. 01. 2020г., протокол № 5) и включена в план НИР.

Степень разработанности. Ключевая роль в процессах тромбообразования принадлежит тромбоцитам. Адгезия, активация и синтез тромбоксана А2 являются основными стадиями образования тромба (Зиганшин А.У. 2017; Swieringa F. et al., 2017). Стимуляция процесса тромбообразования заключается во взаимодействии тромбоцитов с эндогенными проагрегирующими веществами и молекулами. (Кубатиев А.А. и др., 2016; Ghasemzadeh M. et al., 2018).

Широкое применение существующих антиагрегантов, таких как аспирин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор, и антагонистов гликопротеина IIb/IIIa, ограничено из-за повышенного риска кровотечений и устойчивости к антитромбоцитарным препаратам. Следовательно,

целесообразны дальнейшие поиски эффективных и безопасных антитромбоцитарных препаратов (Ostrowska, M. et al., 2019; Rengasamy K.R.R. et al., 2019).

В поиске новых антиагрегантных препаратов активно принимают участие химики и фармакологи исследовательских лабораторий всего мира. Дериватизация молекулы гидроксибензойных кислот путём присоединения к ней различных заместителей позволяет сохранить исходный механизм действия, изменить физико-химические свойства и добавить ряд плейотропных эффектов (Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., 2021; Патент РФ № RU 2632005 C1).

Цель исследования. Провести поиск ингибиторов агрегации тромбоцитов среди новых производных гидроксибензойных кислот в ряду замещённых амидов и их солевых форм, исследовать их антитромбогенную и церебропротективную активность.

Задачи исследования:

1. Выполнить поиск соединений, проявляющих высокую антиагрегантую активность *in vitro* в ряду новых производных гидроксибензойных кислот.
2. Оценить антиагрегантную активность соединений *in vivo* в ряду новых производных гидроксибензойных кислот и определить параметры острой токсичности для наиболее активных соединений.
3. Исследовать антитромботическое действие наиболее активных соединений.
4. Изучить действие наиболее активных соединений на тромбогенный потенциал крови, антитромботическую активность и продолжительность кровотечения у животных с преморбидным фоном.
5. Для соединения лидера провести оценку церебропротекторного эффекта при моделировании острого или хронического нарушения мозгового кровообращения.
6. Оценить выраженность влияния соединения лидера на показатели гемостаза у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Научная новизна исследования. В ряду новых производных гидроксибензойных кислот впервые проведен целенаправленный поиск соединений, оказывающих влияние на процессы агрегации тромбоцитов, эндотелио- и церебропротективное действие.

По результатам выполненных исследований было выявлено вещество С-60, которое по совокупности тестов было признано наиболее активным и малотоксичным. Также было проанализировано его влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз *in vitro* и *in vivo*, в результате – получены данные, подтверждающие наличие у него выраженных антиагрегантных свойств. Впервые, на моделях тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного нанесением на поверхность сосуда хлорида железа (III) или воздействием электрического тока, при СД, острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, доказаны антитромботические свойства этого соединения. Впервые проведен анализ его церебропротективных эффектов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В настоящем исследовании экспериментально доказано, что изучение и разработка новых производных гидроксибензойных кислот имеют перспективу для создания на их основе антиагрегантных и антитромботических средств, которые обладают дополнительным эндотелио- и церебропротекторным действием. Выявлено наиболее активное вещество под лабораторным шифром С-60, на основе экспериментальных данных установлены оптимальные дозы, в которых данное соединение оказывало антиагрегантное, антитромботическое и церебропротективное действие. Получены новые данные об антитромботических свойствах исследуемого соединения С-60 на экспериментальных моделях тромбозов, широко распространённых в доклинических исследованиях (индуцированных $FeCl_3$ или электрическим током), у различных групп животных (здоровые, с экспериментальным сахарным диабетом или старые). Соединение С-60 в меньшей

степени чем ацетилсалициловая кислота (АСК) влияло на продолжительность кровотечения. Исследование церебропротективной активности соединения С-60 позволило установить, что оно в более низкой дозе, чем АСК, проявляет сопоставимое церебропротективное и эндотелиопротективное действие у животных с острыми или хроническими формами нарушений мозгового кровообращения.

Методология и методы исследования. Эксперименты выполняли, стремясь максимально разносторонне оценить спектр фармакологической активности исследуемых производных гидроксибензойных кислот. Исследования выполнены в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н. и др., 2012). Соблюдали этические нормы при работе с модельными организмами, в соответствии с принципом «3R» выбирали валидные экспериментальные модели, минимально возможное количество животных. Заключение и выводы основаны на результатах исследований, выполненных автором, составлены и интерпретированы с учётом данных, изложенных в научной литературе.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В ряду новых производных гидроксибензойных кислот выявлены соединения С-10 (натриевая соль 4-ацетоксибензоиламиноуксусной кислоты), С-24 (дикалиевая соль N-салицилоилглицина), С-60 (дикалиевая соль N-(3-оксибензоил)таурина), С-61 (дикалиевая соль N-(4-оксибензоил)таурина) с выраженной антиагрегантной активностью. Наиболее активное соединение С-60 обладало антиагрегантной и антитромботической активностями как у животных без патологии, так и у животных с преморбидным фоном (возраст или СД), что делает его перспективным для дальнейшего изучения.
2. Соединение С-60 проявляет дополнительные плейотропные эффекты, включающие церебропротективное и эндотелиопротективное действие, обладает низкой токсичностью и потенциально высокой лекарственной

безопасностью. Не вызывает изменений функционального состояния нервной системы и поведенческих реакций, что указывает на перспективность его дальнейшего изучения с целью возможного внедрения в клиническую практику в качестве антиагрегантного препарата, в том числе в условиях острого или хронического нарушения мозгового кровообращения.

Степень достоверности. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством экспериментов *in vitro* и *in vivo*, выполненных на необходимом числе модельных организмов (крысах и мышах обоего пола) или образцах плазмы, а также применением адекватных методов статистической обработки получаемых данных. При выполнении работы применяли современные методы, оборудование; обязательным было применение СОПов (Стандартные операционные процедуры).

Личный вклад автора. Автор лично выбирал направление исследований, планировал и проводил эксперименты, анализировал, интерпретировал и оформлял результаты, писал статьи и курировал их публикации в научных журналах. Автор исследования принимал ключевое участие в реализации всех этапов – от постановки задач и разработки протоколов исследования, выполнения экспериментальных работ, анализа и интерпретации полученных данных, до их представления в виде научных отчетов, публичных выступлений с докладами и публикаций в рецензируемых изданиях.

Апробация полученных результатов. Основные результаты диссертационного исследования публично представлялись на научно-практических конференциях: 73-,75-,78-ой открытой научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2015, 2017, 2021); XXIV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2019).

По материалам работы опубликовано 20 научных работ, 5 из которых размещены в изданиях перечня рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 патента РФ.

Структура и объем диссертации. Текст диссертационной работы изложен на 141 странице машинописного текста, разделён на: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы (218 источников, из них 64 российских и 154 зарубежных), перечень условных сокращений, иллюстрации представлены 34 рисунками, результаты также отражены в 7 таблицах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлены группы антигрегантных препаратов, для клинического применения. Рассмотрены современные взгляды на проблему тромбообразования и основные механизмы и системы, лежащие в основе развития данных процессов. Сформулирована концепция исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследований. Исследование проводили на 14-ти новых производных гидроксибензойных кислот под лабораторным шифром «С», которые условно разделили на 4 группы согласно химической структуре с различными радикалами: производные с ГАМК, глицином, морфолином и таурином. Соединения были синтезированы под руководством заведующего кафедрой химии ВогГМУ д.х.н. проф. А.К. Бреля, к.х.н. Ю.Н. Будаевой. Структурные формулы изученных соединений представлены ниже (Таблица 1).

В качестве модельных организмов использовали крыс (*Wistar*) и беспородных мышей. Животных закупали в специализированных питомниках, а затем содержали в условиях стандартного вивария. Выполнение экспериментов регламентировалось методическим руководствам и нормативным документа: ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ

Р ИСО 5725-2002, правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ в соответствии с «Принципами надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 33044-2014, 2015), и решением Совета ЕЭК №81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

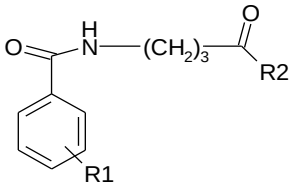
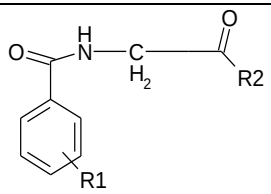
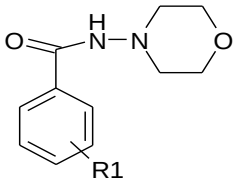
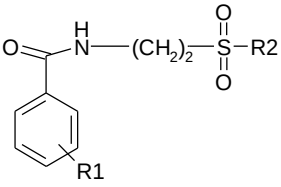
Дизайн исследования (Рисунок 1): на первом этапе проводили скрининговое исследование *in vitro* 14 новых производных гидроксибензойных кислот. На следующем этапе в соответствие с уровнем антиагрегантной активности, было выявлено соединение лидер (С-60), определяли его острую токсичность и терапевтический потенциал. После чего провели комплекс исследований по определению антитромбогенной активности.

Учитывая плейотропные свойства АСК, провели исследования влияния соединения С-60 на психоневрологическое состояние, мозговое кровообращение и эндотелиальную функцию животных с ОНМК или ХНМК.

Возможные механизмы антиагрегантного действия соединения С-60, а именно его влияние на основные показатели коагуляционного гемостаза, вазодилатирующую функция эндотелия и его простациклин-синтезирующую активность по реакции пиальных сосудов на индометацин изучались на завершающем этапе.

Статистическую обработку результатов проводили, учитывая характер полученных данных, в соответствие с которым применяли параметрические и непараметрические критерии.

Таблица 1. Структурные формулы производных гидроксибензойных кислот

	шифр соединения	R_1	R_2
Производные гидроксибензойных кислот и ГАМК			
	С-18	3-OH	OH
	С-50	4-Ac	OLi
Производные гидроксибензойных кислот и глицин			
	С-9	2-ONa	ONa
	С-10	4-Ac	ONa
	С-24	2-OK	OK
	С-40	4-Ac	OK
Производные гидроксибензойных кислот и морфолин			
	С-14	4-OLi	-
	С-16	2-OK	-
Производные гидроксибензойных кислот и таурин			
	С-56	2-OLi	OLi
	С-57	3-OLi	OLi
	С-58	4-OLi	OLi
	С-59	2-OK	OK
	С-60	3-OK	OK
	С-61	4-OK	OK

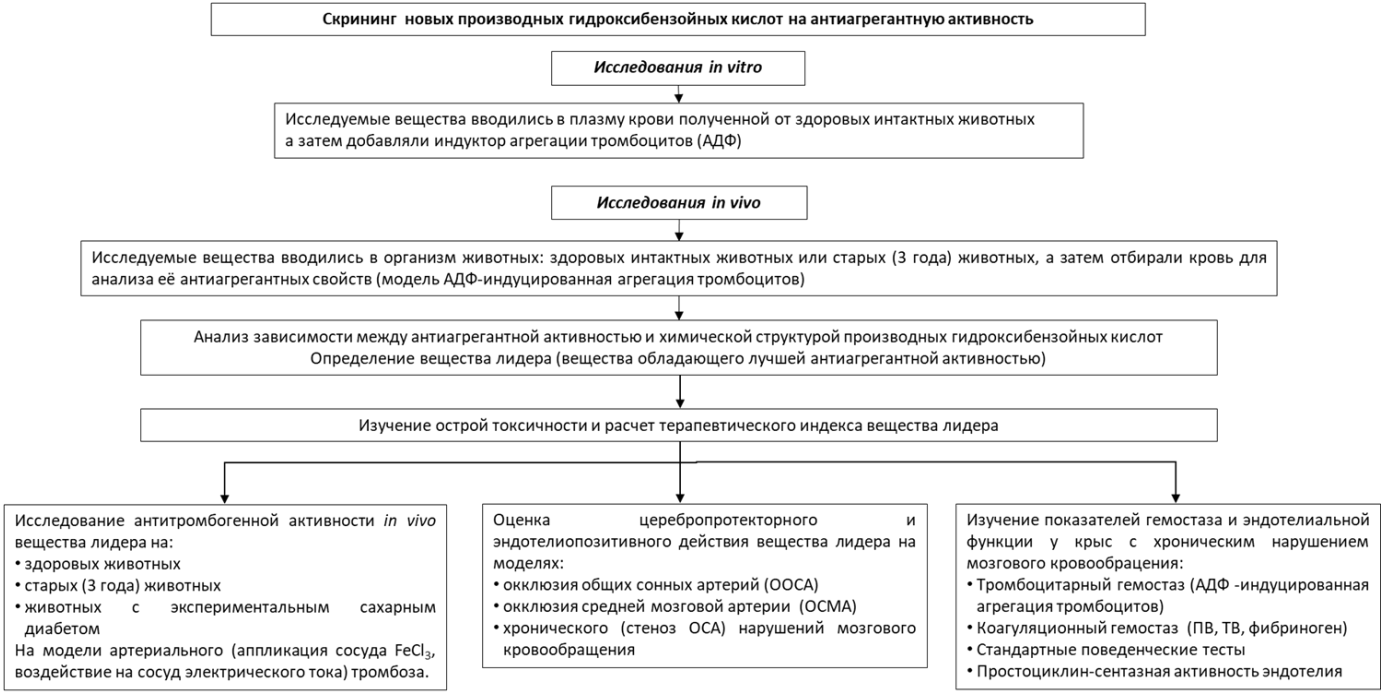


Рисунок 1. Дизайн исследования

В третьей главе представлены результаты поэтапного скринингового исследования. На первом этапе исследования проводили анализ антиагрегантной активности *in vitro* 14 новых производных гидроксибензойных кислот и препарата сравнения АСК в диапазоне концентраций от 10^{-4} до 10^{-8} М. Все вещества оказали дозозависимое антиагрегантное действие (Рисунок 2). Наибольшую антиагрегантную активность проявили соединения под лабораторными шифрами: С-10, С-24, С-60, С-61.

Терапевтический индекс соединений определяли у здоровых животных на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Исследуемые вещества вводили перорально за 1 час до взятия образцов крови. Вначале определяли степень агрегации тромбоцитов здоровых животных. Терапевтическая доза препарата сравнения АСК вначале была взята из литературных данных (Dobrzyński M. et al., 2017; Puurunen J. et al., 1983; Guerrero A. et al., 2004; Ulucan C. et al., 2003) и составила 20 мг/кг. Для определения терапевтического эффекта соединений-лидеров первую дозу брали в эквимолярном соотношении от минимальной дозы АСК, вторую дозу рассчитывали эквимолярно от терапевтической дозы АСК, последующие дозы увеличивали на 10 и 20 мг, затем строили график зависимости доза-эффекта и определили терапевтический индекс. Установленные дозы соединений, которые использовали в дальнейших экспериментах, составили – АСК – 39 мг/кг; С-10 – 83 мг/кг; С-24 – 105 мг/кг; С-60 – 19 мг/кг; С-61 – 23 мг/кг.

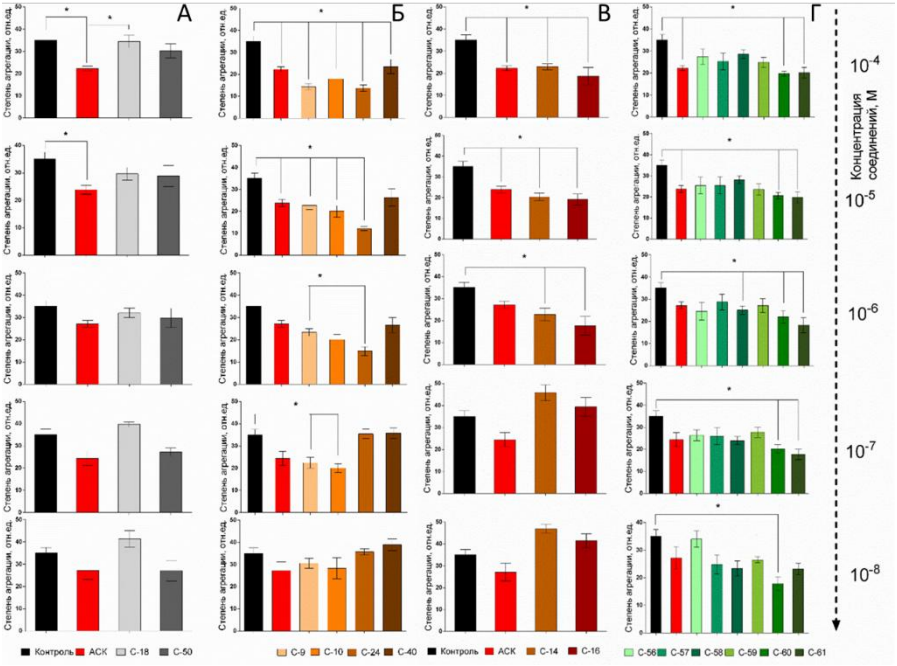


Рисунок 2. Оценка антиагрегантного действия соединений производных гидроксибензойных кислот с ГАМК, глицином, морфолином или таурином

*Примечание: А – гидроксибензойные кислоты + ГАМК; Б – гидроксибензойные кислоты + глицин; скобками обозначены сравниваемые группы; В – гидроксибензойные кислоты + морфолин; Г – гидроксибензойные кислоты + таурин; скобками обозначены сравниваемые группы; * – различия статистически значимы по критерию Данна при $p<0,05$.*

На следующем этапе произвели оценку антиагарегантной активности соединений на модели артериального тромбоза, вызванного нанесением 50% раствора $FeCl_3$ на сонную артерию крыс (Рисунок 3) и на моделис электрическим током (Рисунок 4).

В ходе выполненных экспериментов по определению и оценке антиагрегантной и антитромботической активности 14 новых производных гидроксибензойных кислот *in vitro* и *in vivo* было выделено 4 наиболее активных соединений. Для них проявили

был произведен расчет терапевтического индекса и оценка острой суточной токсичности.

В исследованиях антитромботической активности соединения под лабораторными шифрами С-60 и С-61 проявляли выраженный эффект, который отсутствовал у соединений С-10 и С-14.

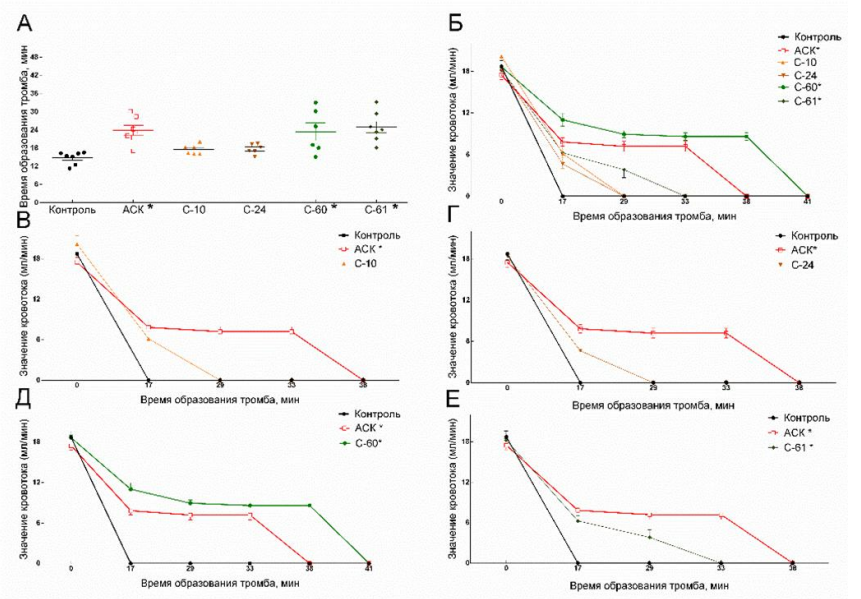


Рисунок 3. Влияние соединений на тромбообразования в сонной артерии крыс после нанесения на неё раствора 50% $FeCl_3$

*А – время полной окклюзии сосудов под влиянием исследуемых соединений, АСК и плацебо; Б – динамика тромбообразования под влиянием исследуемых соединений, АСК и плацебо; В – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-10; Г – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-24; Д – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-60; Е – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-61 * – $p<0,05$ изменения статистически значимы по отношению к контролю критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.*

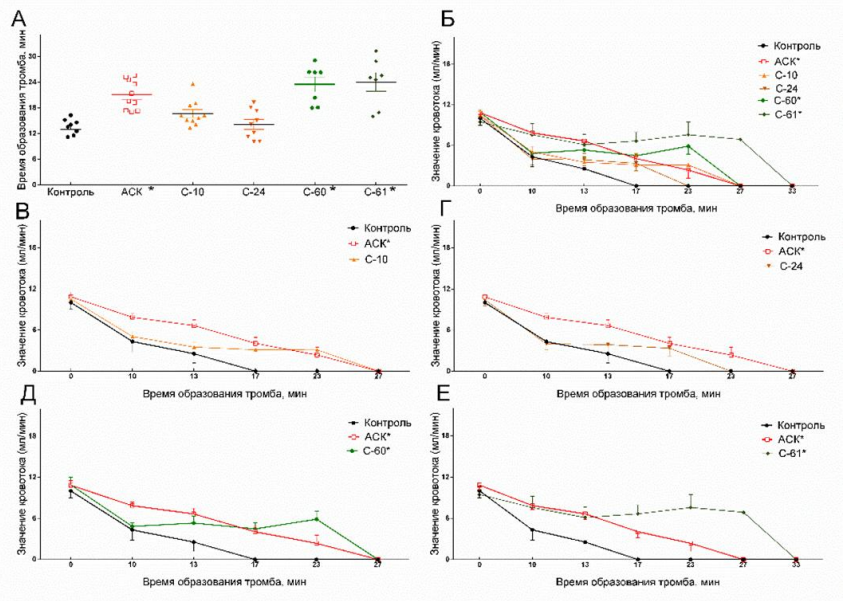


Рисунок 4. Влияние соединений на тромбообразование в сонной артерии крыс, вызванного электрическим током

*Примечание: А – время полной окклюзии сосудов под влиянием соединений, АСК и плацебо; Б – динамика тромбообразования под влиянием соединений, АСК и плацебо; В – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-10; Г – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-24; Д – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-60; Е – динамика тромбообразования под влиянием соединения С-61 * – $p<0,05$ изменения статистически значимы по отношению к контролю критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.*

В четвертой главе описаны результаты антиагрегантного и антитромботического исследования у животных с преморбидным фоном (естественное старение, СД).

Для соединений С-60 и С-61 была выявлена высокая антиагрегантная активность, а у соединений С-10 и С-24 низкая, на основании этого было принято решение, исключить эти соединений.

Изучение влияния соединений на процесс тромбообразования, вызванного раствор $FeCl_3$, выявлена высокая

антитромботическая активность исследуемых соединений на животных с преморбидным фоном.

В результате изучения влияния соединений на продолжительность кровотечения из хвостовой вены наблюдалось статистически значимое увеличение данного времени у животных всех экспериментальных групп. У животных, которым вводили С-60, продолжительность образования тромба была на 26% меньше, чем у тех, которым вводили АСК. Данные результаты указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований церебро- и эндотелиопротективных свойств этого соединения.

В пятой главе описаны результаты церебропротективного действия соединения С-60 на моделях: необратимой перевязки ОСА; интравазальной окклюзии левой средней мозговой артерии и ХНМК.

Выполненное исследование показало, что соединение С-60, оказывает выраженное церебропротективное действие в условиях острых (ООСА или ОСМА) и хронического (стеноз ОСА) нарушений МК. Соединения С-60 на уровне препаратов – Цитиколин, Ницерголин или АСК снижает тяжесть психоневрологических последствий ишемии головного мозга, способствует меньшему падению уровня ЛМК и менее выраженной эндотелиальной дисфункции.

В шестой главе отражены результаты поэтапного моделирования ХНМК методом билатеральной ООСА. Вначале выполняли необратимую ООСА левой сонной артерии, а через год – правой, после чего у животных провели: 1. оценку поведения животных в стандартных психофармакологических тестах; 2. оценку сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза; 3. оценку эндотелийзависимых реакций пиальных сосудов.

Курсовое 7-дневное введение соединения С-60 оказывает выраженное церебропротективное действие, повышает эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов, улучшает поведенческую активность и снижает тяжесть психоневрологических нарушений у животных с ХНМК,

положительно влияет на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные комплексные исследования позволили оценить антиагрегантный и антитромботический, церебро- и эндотелиопротективный эффекты в условиях приближенных к реальным клиническим случаям. Современные методики синтеза новых соединений помогают модернизировать структуру молекулы, изменить её физические и химические, а также улучшить фармакологические свойства, уменьшить эффективную дозу и побочные эффекты.

ВЫВОДЫ

1. Среди 14 производных гидроксибензойных кислот, для которых проводили исследование антиагрегантной активности *in vitro* в диапазоне концентраций 10^{-4} до 10^{-8}М, эффектом обладали производное ГАМК – С-18, производные с глицином – С-9, С-10, С-24, С-40, производные с морфолином – С-16, С-18 и производные с таурином – С-56, С-58, С-59, С-60, С-61.
2. Наиболее выраженный антиагрегантный эффект проявляют натриевая соль и наличие ацетильного радикала в положении 4 (С-10), дикалиевая соль в положении 2 (С-24) с аминокислотой глицин и дикалиевые соли производных с таурином в положении 3 (С-60) и 4 (С-61).
3. Эффективная доза соединений составила С-10 – 83 мг/кг, С-24 – 105 мг/кг, С-60 – 19 мг/кг, С-61 – 23мг/кг; ЛД50 составила С-10 – 2920,24 мг/кг (2793,94÷3048,54), С-24 – 3519,87 мг/кг (3407,60÷3632,14), С-60 – 2209,98 мг/кг (2209,98÷3232,81), С-61 – 2441,22 мг/кг (2158,82÷2760,57).
4. Соединения С-60 или С-61, по сравнению с плацебо, пролонгировали время окклюзии сонной артерии на 73% ($p<0,05$) и 68% ($p<0,05$) на модели артериального тромбоза индуцированного $FeCl_3$, и на 72% ($p<0,05$) и 76% ($p<0,05$) – на модели тромбоза, вызванного электрическим током.
5. У животных с преморбидным фоном (старение или ЭСД), которым вводили С-60 или С-61, степень агрегации

тромбоцитов была меньше на 13-15% ($p<0,05$) и на 13-18% ($p<0,05$) соответственно ниже, чем у тех, которым вводили плацебо, при этом оказываемый эффект был сопоставим с АСК.

6. После введения соединений С-60 и С-61 время образования тромба у животных с преморбидным фоном (старение или ЭСД) увеличивалось на 25% ($p<0,05$) или 10% ($p<0,05$) и на 78% ($p<0,05$) или 50% ($p<0,05$), соответственно. Продолжительность кровотечения после введения С-60 уменьшалась на 26% ($p<0,05$), по сравнению с показателями животных, которым вводили АСК.

7. У животных с острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения, которым вводили соединение С-60, двигательная активность, координация движений, мышечный тонус и состояние эндотелиальной функции были значительно лучше, чем у тех, которым вводили плацебо, что свидетельствует о дополнительном церебропротективном и эндотелиопозитивном действии указанного соединения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно продолжить синтез и дальнейший поиск соединений с антиагрегантным и антитромбодическими эффектами в ряду производных гидроксибензойных кислот, имеющих в своем составе остаток сульфокислоты таурина.

2. Соединение С-60 дикалиевая соль N-(3-гидроксибензоил)таурина является перспективным соединением для дальнейшего доклинического изучения с целью разработки на его основе нового оригинального лекарственного средства с антиагрегантной активностью.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ

1. **Родина Н.В.,** Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. Синтез и психотропная активность солей N-(4-гидроксибензоил)глицина и N-(4-ацетоксибензоил)глицина // **Фундаментальные исследования**– 2013. – Т. 10. №9. – С.1963-1967.

2. **Родина Н.В.,** Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. Соли карбоксилированных оксибензамидов как потенциальные лекарственные препараты // **Вестник волгоградского государственного медицинского университета.** – 2014 – №S. С.16-17.

3. **Атапина Н.В.,** Арсланбекова В.А., Верхоляк Д.В., Куркин Д. В., Бакулин Д.А., Брель А.К., Лисина С.В. Церебропротекторная активность производного гидроксибензойной кислоты – соединения с-38 на модели окклюзии общих сонных артерий у крыс // **Вестник волгоградского государственного медицинского университета.** – 2017 – Т.4. №64. С.54-57.

4. **Атапина Н.В.,** Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Попов С.С., Верхоляк Д.В., Будаева Ю.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В. ацетоксибензоилглицилглицины как потенциальные церебропротекторные препараты // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2018. – Т.52. №1. – С.15-18.

5. **Атапина Н.В.,** Брель А.К., Будаева Ю.Н., Лисина С.В., Царук С.С., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. Синтез, антиагрегационная и антитромботическая активности новых производных гидроксибензойных кислот с тауриновым фрагментом // **Фармация и фармакология.** – 2021.- Т.9. №3. – С.222-234.

Патенты на изобретение

1. **Атапина Н. В.,** Брель А. К., Тюренков И. Н., Лисина С. В., Куркин Д. В., Будаева Ю. Н., Волотова Е. В. Дикалиевая соль N-(3-гидроксибензоил)таурина, обладающая антиагрегантной и антитромботической активностью в сочетании с церебропротективным действием. Патент на изобретение RUS 2730835 C1 26.08.2020

2. **Атапина Н. В.,** Брель А. К., Тюренков И. Н., Лисина С. В., Куркин Д. В., Будаева Ю. Н., Волотова Е. В. Дикалиевая соль N-(4-гидроксибензоил)таурина, обладающая антиагрегантной и антитромботической активностью в сочетании с церебропротективным действием. RUS 2731106 C1 28.08.2020

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций:

1. **Атапина Н.В.,** Верхоляк Д.В., Лисина С.В., Волотова Е. В. Изучение влияния новой соли амида гидроксибензойной кислоты на выживаемость животных при экспериментальной ишемии головного мозга //В сборнике: 73-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2015 – С.316-317

2. **Атапина Н.В.,** Горина С.С., Брель А.К., Тюренков И. Н. Антитромботическое действие N-(4-ацетоксибензоил)глицината калия // В сборнике: 75-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2017 – С.417-419.

3. **Атапина Н.В.,** Волотова Е.В., Гуторова А.Н., Юрченко О.А. Влияние N-(4-ацетоксибензоил) глицината калия на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов крыс *in vitro* // В сборнике: 75-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2017 – С.616-617.

4. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Брель А.К. Оценка антитромботической и церебропротективной активности новых производных гидроксибензойных кислот с таурином // XXIV региональная конференция молодых ученых и исследователей волгоградской области. – 2019 – С.92-93.

5. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Гуторова А.Н. Антитромботическое действие производных гидроксибензойных кислот с таурином на модели артериального тромбоза // XXIV региональная конференция молодых ученых и исследователей волгоградской области – 2019 – С. 113-114.

6. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Будаева Ю.Н., Гуторова А.Н., Семенцова Е.Г. Антитромботическое влияние производных гидроксибензойных кислот с аминокислотами на модели артериального тромбоза индуцированного аппликацией сонной артерии крыс 50% раствором хлорида железа (III) // В сборнике: 77-й международной научно-

практической конференции молодых ученых и студентов – 2019 – С. 504.

7. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Ложкова В.А. Оценка антиагрегантной активности новых производных оксибензойных кислот // В сборнике: 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов – 2019 – С. 506.

8. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Царук С.С. Антитромботическая активность новых производных гидроксибензойных кислот // В сборнике: 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2020 – С. 47-48.

9. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Царук С.С. Влияние новых производных ацетилсалициловой кислоты на простациклин-синтезирующую активность эндотелия сосудов в постишемический период в эксперименте // XXV региональная конференция молодых учёных и исследователей волгоградской области – 2021 – С.201-203.

10. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Будаева Ю.Н., Гуторова А.Н., Никулина Н.А. Оценка эффективной дозы производных гидроксибензойных кислот с аминокислотами. // В сборнике: 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2020 – С. 247-248.

11. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Брель А.К. Цецера Д.Э., Завадская В.Е., Тимошенко А.В. Место ацетилсалициловой кислоты в современной медицине // В сборнике: 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов – 2021 – С. 339

12. **Атапина Н.В.,** Куркин Д.В., Пустынников В.Э., Царук С.С. Влияние нового производного гидроксибензойной кислоты на простациклин-синтезирующую активность эндотелия сосудов в постишемический период в эксперименте // В сборнике: 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов – 2021 – С. 357-358.

13. **Атапина Н.В.,** Пустынников В.Э., Брель А.К., Будаева Ю.Н. Влияние дикалиевых солей бензоил таурина на простациклин-киназную активность и коагуляционный гемостаз пиальных сосудов // MEDCHEM-RUSSIA 2021 – 2021 – С. 269.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

L-NAME – метиловый эфир N-нитро-L-аргинина;
NO – оксид азота;
vWF –фактор фон Виллебранда;
АК – аминокислота;
АСК – ацетилсалициловая кислота;
АХ – ацетилхолин;
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГМФ – гуанозинмонофосфат;
ГП – гликопротеины;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИИ – ишемический инсульт;
ЛМК – локальный мозговой кровоток;
ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
МК – мозговой кровоток;
НМК – нарушение мозгового кровообращения;
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООСА – окклюзия общих сонных артерий;
ОСА –общие сонные артерии;
ОСМА – окклюзия средней мозговой артерии;
ПВ – протромбиновое время;
СД – сахарный диабет;
СД2 – сахарный диабет 2 типа;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ТХА2 – тромбоксан А2;
ТВ – тромбиновое время;
ТИА – транзиторная ишемическая атака;
ТФ – тканевой фактор, фактор свёртывания крови III;
ФДЭ – фосфодиэстераза;
ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения;
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат;
ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1 типа;
ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа;
ЭД – эндотелиальная дисфункция;
ЭК – эндотелиальные клетки;
ЭСД – экспериментальный сахарный диабет.

АТАПИНА НАТАЛЬЯ ВАЛЕНТИНОВНА

АНТИАГРЕГАНТНАЯ, АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Подписано в печать ____._____ 2022 г.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная. Печать трафаретная.
Печ. л.1,0. Тираж 100 экз. Заказ №____.

Издательство Волгоградского государственного технического университета. 400005, г. Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7.