

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны
«Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола,
имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология**

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной инвалидизации и смертности. Многие из данных состояний связаны с повышением тромбогенного потенциала крови среди них - ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, нарушение периферического кровообращения, осложнения сахарного диабета и др. Основными элементами, которым принадлежит ключевая роль в процессах образования тромбов, являются тромбоциты. Антиагрегантная терапия занимает ведущую роль в вопросах лечения и профилактики процессов, связанных с повышением агрегации тромбоцитов. Однако данная терапия сопровождается выраженными побочными эффектами, включающие развитие гастропатий, кровотечений и резистентности.

Диссертационное исследование Гайдуковой К.А. посвящено актуальной проблеме современной медицины – поиску новых антиагрегантных средств.

Автором четко сформулирована цель исследования и задачи для достижения цели.

Отдельное внимание обращает на себя количество проанализированных автором источников литературы. Большая часть из них относится к периоду за последние 5 лет, что снова подтверждает высокую социальную значимость исследуемой проблемы.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом и качеством выполненных исследований, проведенных на различных лабораторных животных: кроликах, мышах и крысах самцах; использованием современных методов и методических подходов,

высокотехнологического оборудования в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с антитромбогенной активностью, а также критериев статистической обработки данных.

Проведенное Гайдуковой К.А. исследование является законченным, логично построенным научным достижением, степень новизны которого достаточно обоснована.

Основные результаты исследования изложены автором в 29 печатных работах, 11 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Автором впервые было исследовано 26 новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель и выявлено соединение-лидер под шифром РУ-1144, проявляющее наиболее выраженную антиагрегантную активность в тестах *invitro* и *in vivo*. Изученная зависимость активности соединений от химической структуры позволит в дальнейшем проводить направленный синтез потенциальных антиагрегантных средств. В исследовании использовались известные модели артериальных тромбозов сонной артерии, индуцированного аппликацией раствора хлорида железа и воздействием электрического тока, а также генерализованного адреналин-коллагенового, тромбоза по методу Горога и венозного тромбозов. При изучении влияния соединения РУ-1144 на время кровотечения было установлено, что соединение-лидер в меньшей степени приводит к развитию этого побочного эффекта, в сравнении с известными антиагрегантами. Тестируемый образец был исследован с помощью высокотехнологичных методов, включая использование наборов ELISA kits целью изучения влияния соединения РУ-1144 на баланс тромбоксана A_2 и 6-кето-простагландина, а также было проведено исследование механизма действия с использованием различных индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин, U46619, PAR1-агонист, фактор активации тромбоцитов). На основании результатов проведенных исследований, было установлено наличие у соединения РУ-1144

комбинированного антиагрегантного и антиоксидантного механизма действия: была показана высокая способность соединения РУ-1144 в экспериментах *invitro* оказывать защитное антиагрегационное действие по отношению к АДФ, арахидоновой кислоте, коллагену и ФАТ. Соединение блокирует P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, снижает уровень тромбоксана В₂ в тромбоцитах, ингибирует уровень общего и внутриклеточного кальция в тромбоцитах.

На основании анализа автореферата, диссертационное исследование Гайдуковой Ксении Андреевны «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова»
д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ



Рубен Симонович Мирзоян

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.



В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел. (495) 601-21-57, (499) 151-18-81

Адрес электронной почты:

cerebropharm@mail.ru,
zakusovpharm@mail.ru

21 сентября 2020г.