

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гайдуковой Ксении Андреевны на тему: «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

Автореферат диссертации Гайдуковой К.А. отражает несомненную актуальность проведенного исследования. Повышение тромбогенного потенциала крови зачастую приводит к таким патологическим состояниям сердечно-сосудистой системы как ишемическая болезнь сердца, осложнения сахарного диабета, ишемический инсульт. При использовании антиагрегантных средств можно влиять на функциональное состояние тромбоцитов и снижать риск развития и осложнения заболеваний, перечисленных выше. Но, несмотря на их высокую эффективность, антиагрегантные средства обладают рядом побочных явлений, что служит серьезным ограничением при их применении. Именно поэтому поиск и создание новых средств, способных снижать функциональную активность тромбоцитов и в меньшей степени оказывать побочное действие, является актуальной задачей.

Диссертантом впервые изучен новый химический класс бензимидазолов, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель и выявлено соединение-лидер РУ-1144. Впервые установлено наличие высоких антиагрегантных и антиоксидантных свойств производных бензимидазола, представленных такими молекулярными остовами, как *N*-7-дитретбутил-4-гидроксифенил пиримидобензимидазолы, *N*-9-дитретбутил-4-гидроксифенил бензимидазолы и *N*-9-дитретбутил-4-гидроксифенил триазинобензимидазолы.

В ходе исследования было показано влияние соединения РУ-1144 на процессы тромбообразования в сонной артерии при аппликации хлоридом железа и воздействием электрического тока. Была воспроизведена модель тромбоза глубоких вен и проведен тромбоз по Горогу, на которых показана высокая антитромбогенная активность соединения РУ-1144. При моделировании

генерализованного адреналин-коллагенового тромбоза было установлено, что тестируемый образец предотвращает гибель животных и приводит к уменьшению морфологических показателей тромбов в гистологических препаратах легких мышей, что также доказывает наличие высокой антитромботической активности.

Автором также проведено изучение механизма действия соединения - лидера РУ-1144 и из которого следует, что данный образец влияет на различные пути активации тромбоцитарного звена гемостаза и связан со снижением синтеза эндогенного проагреганта тромбоксана A_2 , а также ингибированием коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов, вызванной арахидоновой кислотой и ФАТ, снижением секреции ионов кальция, блокирование $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов. Также соединение РУ-1144 стимулирует выработку 6-кетопростагландина, что указывает на стимуляцию синтеза простаглицлина I_2 и повышает защитные свойства эндотелия. Кроме этого, добавление в структуру дитретбутильного радикала повлияло на наличие у исследуемого соединения антиоксидантной активности, что также оказывает положительное влияние на процессы тромбообразования.

Исследование является завершенным, логичным, проведено в полном объеме и статистически подтверждено с использованием необходимых критериев математической статистики. Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии

и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО СПХФУ

Минздрава России д.м.н, профессор

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Оковитый С.В.

22.04.2019

Павлов И.Е.



С.В. Оковитый