

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

Агрегация тромбоцитов — это процесс, который с одной стороны является физиологическим, а с другой, в состоянии повышения тромбогенного потенциала крови, может играть ключевую роль в развитии многих сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, инфаркт. С целью профилактики данных состояний применяются препараты группы антиагрегантов с доказанной эффективностью, однако применение данной группы препаратов весьма ограничено наличием большого количества побочных эффектов, среди которых — гастропатии, кровотечения и резистентность. Именно поэтому поиск и создание новых антиагрегантных средств является актуальной задачей.

Автором был впервые исследован новый класс химических соединений, являющихся производными бензимидазола, имеющие в своей структуре экранированный фенольный заместитель, с целью выявления среди них наиболее активных соединений с высокой антитромбоцитарной и антиоксидантной активностью. Автором был проведен поиск литературы, в котором обоснованно приводятся данные, подтверждающие наличие антиоксидантных свойств у соединений, имеющих в структуре скаффолд представленный дитретбутилом, а также приведены результаты исследования производных бензимидазола на предмет ингибирования агрегации тромбоцитов. Таким образом, проведенные диссертантом исследования в тестах *in vitro* и *in vivo* показали, наличие у исследованных 26 производных бензимидазола антиоксидантной и антиагрегантной активности. В результате

проведенного скрининга, автором было выявлено соединение-лидер РУ-1144, которое превосходит по активности препараты сравнения в двух видах активности. Высокую активность указанное соединение проявило в опытах *in vivo* на моделях артериального тромбоза сонной артерии крыс аппликацией хлоридом железа и воздействием электрического тока, адреналин-коллагенового тромбоза, тромбоза по методу Горога и тромбоза глубоких вен. Соединение РУ-1144 также проявило высокую активность в условиях экспериментального инфаркта миокарда, как патологии, при которой значительно повышается тромбогенный потенциал крови.

Конечным этапом исследования соединения РУ-1144 было изучение механизма действия данного тестируемого образца. С этой целью соединение РУ-1144 было исследовано на модели антиагрегантной активности с использованием различных индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин, U46619, PAR1-агонист, ФАТ), применением наборов Elisa kit (влияние на синтез тромбоксана A_2 и 6-кето-простагландина), а также было проведено изучение внутриклеточной сигнальной системы (влияние на секрецию ионов кальция).

При изучении времени кровотечения, было показано, что соединение РУ-1144 в меньшей степени, чем препараты сравнения приводит к увеличению такого побочного эффекта антиагрегантов, как удлинение времени кровотечения.

Таким образом, на основании анализа автореферата, можно заключить, что диссертационное исследование Гайдуковой К.А. «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством академика РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Спасова А.А. и консультированием доктора медицинских наук, доцента Кучерявенко А.Ф., является завершенным научным исследованием и

соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Плотников Марк Борисович,

заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом фармакологии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, доктор биологических наук,
профессор

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина 3, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Тел. 8(3822) 418373 E-mail: mbp2001@mail.ru

«02» июля 2020 г.



Подпись М.Б.Плотникова заверяю:

Ученый секретарь НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга, д.м.н., профессор РАН

Г.Н. Зюзьков

