

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сиротенко Виктора Сергеевича
«Антитромбоцитарные свойства новых трициклических производных
диазепино[1,2-А]бензимидазола», представленную на соискание
ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с тромбообразованием, составляют одну из основных проблем современной медицины. Это обусловлено не только абсолютным ростом частоты ишемических инсультов, острых коронарных синдромов, нарушений периферического кровообращения, но и высокой смертностью, а также выраженной степенью инвалидизации. Поэтому поиск эффективных препаратов, обладающих антитромбогенными свойствами, является одной из важных медико-социальных задач. Но при решении этой задачи нужно учитывать, что в основе патологической агрегации тромбоцитов лежат множество этиологических и патогенетических факторов. В связи с этим работа В.С. Сиротенко «Антитромбоцитарные свойства новых трициклических производных диазепино[1,2-а]бензимидазола» является актуальной.

Диссертационная работа В.С. Сиротенко посвящена поиску ингибиторов агрегации тромбоцитов среди новых производных 2,3,4,5-тетрагидро [1,3] диазепино[1,2-а] бензимидазола и изучению их антитромбогенного действия. В качестве препаратов сравнения диссертант использовал широко применяемые в клинической практике ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. Исследование проведено на различных видах лабораторных животных: 24 кроликах самцах породы «Шиншилла» массой 2,5-3,0 кг и 312 белых беспородных крысах самцах массой 250,0-300,0 г, 130 белых половозрелых беспородных мышцах самцах массой 20,0-25,0 г), а также на 12 образцах цельной крови. В качестве объектов исследования В.С. Сиротенко изучил 19 новых производных 2,3,4,5-тетрагидро [1,3]диазепино[1,2-а] бензимидазола. Диссертант использовал различные методы исследования: АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов *in vivo* и *in vitro*, антитромбоцитарная активность на моделях тромбозов сонных артерий крыс, индуцированных аппликацией 50%-го раствора хлорида железа (III) и воздействием электрического тока, генерализованный адреналин-коллагеновый тромбоз, время кровотечения из вены мышцей, формирование инфаркта миокарда путем введения изопротеренола, влияние на пуриновые рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂, на уровень тромбоксана B₂ (TxB₂), 6-кето простагландина (PGF_{1α}), концентрацию внутриклеточного кальция, а также секрецию из плотных гранул тромбоцитов, позволившие автору дать адекватную оценку объектам исследования как тромбогенным средствам и установить механизм действия соединения-лидера. Кроме того, установлено, что выявленная зависимость между антиагрегантной активностью новых производных 2,3,4,5-тетрагидро [1,3]диазепино[1,2-а] бензимидазола и их химической структурой может служить основой для направленного поиска

потенциальных антиагрегантов. Экспериментально показано, что среди 19 исследуемых соединений наиболее выраженным антиагрегантным действием как *in vivo*, так и *in vitro* обладает вещество ДАБ-15. Данные проведенного подструктурного анализа свидетельствуют, что высокий уровень антиагрегантной активности обусловлен наличием в положении N¹¹ заместителя с ароматическим кольцом с атомом галагена в пара-положении.

На моделях тромбоза соединение ДАБ-15 по показателю ED₅₀ превосходит препараты сравнения ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. Также более выраженное воздействие данного соединения относительно препаратов сравнения было выявлено при оценке выживаемости животных, способности снижать морфометрические параметры тромбов в сосудах легких, на модели генерализованного адреналин-коллагенового тромбоза у мышей, а также при анализе антитромбического действия на модели некоронарного инфаркта миокарда. Экспериментально показано, что соединение ДАБ-15 обладает выраженной активностью в отношении индукторов агрегации тромбоцитов коллагена, препятствует процессам адгезии тромбоцитов на микрофибриллах коллагена, приводит к значительному снижению массы тромбов, извлеченных из нижней полой вены крыс на модели тромбоза глубоких вен. Диссертантом показано, что воздействие соединения-лидера (ДАБ-15) среди исследуемых производных 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазола на процесс агрегации обусловлено двойным антитромбоцитарным механизмом действия: ингибированием синтеза тромбосана A2 и блокированием гликопротеина VI-рецептора к коллагену. Полученные данные свидетельствуют, что производные 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-а] бензимидазола являются перспективным классом соединений для поиска новых высокоэффективных антиагрегантов.

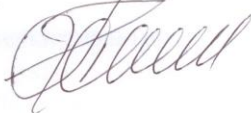
Результаты исследования обработаны статистически и представлены в легко анализируемых таблицах и графиках. Достоверность при обработке скрининговых исследований оценивали с помощью критерия «Mann-Whitney U test», при исследовании соединения-лидера с препаратами сравнения – с помощью критерия множественного сравнения one-way ANOVA с поправкой Бонферрони, для оценки выживаемости животных применяли критерий Фишера, результаты гистологических исследований проводили с использованием программы «ВидеоТест Морфо-4».

Основные положения диссертационной работы В.С. Сиротенко изложены в 22 печатных работах (из них 9 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России). Материалы исследований были доложены на всероссийских и регионарных конференциях, а также на конгрессе и съезде.

Таким образом, в диссертационной работе предложена методология поиска соединений с антиагрегантной активностью и установлено, что производные 2,3,4,5-тетрагидро [1,3]дiazеино[1,2-а] бензимидазола могут служить основой для создания перспективных лекарственных средств для лечения расстройств в системе гемостаза.

Диссертационная работа В.С. Сиротенко «Антитромбоцитарные свойства новых трициклических производных диазепино[1,2-а]бензимидазола» соответствует паспорту специальности, отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24. 09. 2013 г, предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор биологических наук,
профессор кафедры фармакологии
с курсом клинической фармакологии
Пятигорского медико-фармацевтического института
филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России



В.Е. Погорелый

Доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии
Пятигорского медико-фармацевтического института
филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России
04.10.2018 г



А. В. Воронков

Подпись В.Е. Погорелого и А.В. Воронкова заверяю.

Начальник отдела кадров



И.Б. Злобина

357532 г.Пятигорск пр.Кавказская, 1 тел. (8793)-32-44-74,
v.l.adzienko@pmedpharm.ru