

О Т З Ы В

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

Диссертационная работа Гайдуковой К.А. посвящена актуальной проблеме современной медицины – фармакологическому поиску новых средств с антиагрегантной активностью производный нового химического класса. Длительное время на кафедре фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета проводятся изыскания фармакологически активных химических соединений среди производных бензимидазола, среди которых выявлены вещества с различными видами биологической (фармакологической) активности, в том числе антиагрегантной и антиоксидантной. Известно, что основными элементами, которым принадлежит ключевая роль в процессах тромбообразования, являются тромбоциты. Антиагрегантная терапия занимает ведущую роль в вопросах лечения и профилактики процессов, связанных с повышением агрегации тромбоцитов. Однако на сегодняшний день, существует большое количество доказательств того, что данная терапия сопровождается выраженными побочными эффектами, включающими развитие гастропатий, кровотечений и резистентности.

Автором чётко сформулирована цель исследования, определены его задачи. Диссертант лично проанализировал колоссальное количество библиографических источников, 90% которых относятся к периоду за последние 5 лет, что, безусловно, подтверждает высокую медико-социальную значимость изучаемой проблемы.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объёмом и качеством выполненных исследований, проведённых на различных видах лабораторных животных: мышах, крысах, кроликах; использованием современных методов и методических подходов, высокотехнологического современного лабораторного оборудования в строгом соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с потенциальной антитромбогенной активностью, а также критериев статистической обработки данных.

Автором впервые было исследовано 26 новых производных бензимидазола, имеющих в своей структуре экранированный фенольный заместитель; определено соединение-лидер под лабораторным шифром РУ-1144, проявляющее наиболее выраженную антиагрегантную активность в тестах *in vivo* и *in vitro*. Изученная зависимость фармакологической активности соединений от химической структуры позволит в дальнейшем осуществлять направленный синтез антиагрегантных средств. Исследование проводилось с использованием известных моделей тромбоза сонной артерии, индуцированного аппликацией раствора хлорида железа и воздействием электрического тока, а также

генерализованного адреналин-коллагенового тромбоза по методу Горога и венозного тромбозов. Эффективность соединения-лидера была также подтверждена исследованием в условиях экспериментального изопротеренолового инфаркта миокарда. При изучении влияния соединения РУ-1144 на время кровотечения диссертантом было установлено, что соединение-лидер в меньшей степени приводит к развитию этого побочного эффекта в сравнении с препаратами сравнения. Тестируемый образец был исследован с помощью высокотехнологичных методов, включая ИФА (изучение влияния соединения РУ-1144 на баланс тромбксана А2 и 6-кето-простагландина), а также было проведено исследование механизма действия с использованием различных индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин, фактор активации тромбоцитов, U46619, PAR-1-агонист). На основании результатов проведённых исследований, было установлено наличие у соединения РУ-1144 комбинированного антиагрегантного и антиоксидантного действия: убедительно показана высокая способность соединения РУ-1144 в экспериментах *in vitro* оказывать защитное антиагрегационное действие на такие агонисты, как АДФ, арахидоновая кислота, коллаген, ФАТ; показано, что соединение блокирует P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, снижает уровень тромбксана В2, общего и внутриклеточного кальция в тромбоцитах.

Проведённое 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, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

На основании анализа автореферата, диссертационное исследование Гайдуковой К.А. «Антитромбогенная активность новых производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» Минздрава
России, доктор медицинских наук,
доцент
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д.51
Тел.: 8 (8182) 28-57-70; 89021945454
Адрес электронной почты:
krylov.ilya@mail.ru



Крылов Илья Альбертович

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Специалист по кадрам
С. И. Сидорова