

### О Т З Ы В

об автореферате диссертационной работы Сиротенко Виктора Сергеевича «Антиагрегантный и антитромботический потенциал новых гетероциклических соединений», представляемой на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Ведущая роль в патогенезе ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы принадлежит тромбообразованию. Не менее важное место занимают и тромботические осложнения, в значительной мере определяющие неблагоприятные исходы септических состояний, травматических повреждений стенки сосудов, онкологических заболеваний. Несмотря на широкое применение современных антиагрегационных лекарственных средств (антагонисты рецепторов  $P2Y_{12}$ , блокаторы рецепторов фибриногена, блокаторы гликопротеиновых рецепторов  $Pb/IIIa$ , блокаторы рецепторов, активируемых протеазами, ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы рецепторов  $TXA_2/PGH_2$  и др.), проблема все еще далека от своего решения, что во многом связано с тем, что большинству наиболее эффективных антиагрегационных лекарственных средств присуще большое количество побочных действий, в том числе инициация внутренних кровотечений.

В силу сказанного, диссертационная работа Виктора Сергеевича Сиротенко под названием «Антиагрегантный и антитромботический потенциал новых гетероциклических соединений», посвященная поиску и доклиническому изучению новых отечественных антиагрегантов, безусловно, представляется актуальной.

Автор поставил перед собой цель: изучить антиагрегантный и антитромбогенный потенциал новых оригинальных гетероциклических соединений, ингибирующих агрегацию тромбоцитов посредством известных и потенциальных рецепторных механизмов, и/или систему внутриклеточных сигнальных посредников в норме и при иммунокоагуляционных нарушениях, провести доклиническое изучение наиболее активных соединений.

В результате поиска среди 12 новых рядов гетероциклических соединений, В.С.Сиротенко впервые на моделях экспериментальной патологии показал антитромботическое действие новых производных 6H-1,3,4-тиадиазина (соединение L-36), 3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона (соединение Ф-168), N9-имидазобенимидазола (соединение RU-891). Выявлены механизмы действия наиболее активных соединений: Ф-168 (блокатор  $Pb/IIIa$  рецепторов тромбоцитов), L-36 (ингибитор синтеза тромбоксана  $A_2$ ), Ru-891 (блокатор  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов, ингибитор синтеза тромбоксана  $A_2$ ). Для соединений Ф-168 и Ru-891 показана специфическая активность внутривенной и

пероральной лекарственной форм. Впервые антиагрегантное действие новых соединений изучено в условиях цитокинового шторма.

Диссертация В.С.Сиротенко имеет практическое значение. На основе проведенных скрининговых исследований определены наиболее перспективные базы соединений для поиска и создания новых эффективных антиагрегантных средств. В полном объеме проведен цикл доклинического изучения соединения Ф-168, создана инъекционная лекарственная форма (Ангипур), изучена ее безопасность. В настоящее время Ангипур находится на III фазе клинических испытаний. Проведено доклиническое изучение активности соединения RU-891 и его лекарственной формы для перорального приема.

Все полученные данные обработаны с помощью адекватных статистических методов и сомнений не вызывают.

В целом автореферат даёт возможность в достаточной мере ознакомиться с научными положениями диссертационной работы, результатами проведённых исследований, содержит ёмкое заключение и выводы. Сформулированные задачи соответствуют поставленной цели, а выводы задачам. Выносимые на защиту положения и выводы обоснованы. Принципиальных возражений и замечаний к тексту и оформлению автореферата нет.

На основании содержания автореферата можно сделать заключение о том, что диссертационная работа В.С.Сиротенко «Антиагрегантный и антитромботический потенциал новых гетероциклических соединений» по актуальности, новизне, методическому уровню, объёму исследований, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтически наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Зав. лабораторией фармакологии  
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных  
биомедицинских и фармацевтических технологий»,  
доктор медицинских наук

 Сергей Александрович Крыжановский

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
фармакологии кровообращения,  
доктор биологических наук

 Иосиф Борисович Цорин

Подписи д.м.н. С.А.Крыжановского и д.б.н.И.Б.Цорина завершено

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и  
перспективных биомедицинских и фармацевтических  
технологий», кандидат биологических наук

 Екатерина Валериевна Васильева

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8.

e-mail: [kryzhanovskij\\_sa@academpharm.ru](mailto:kryzhanovskij_sa@academpharm.ru), [tsorin\\_ib@academpharm.ru](mailto:tsorin_ib@academpharm.ru), Т. 8(977)269-67-95

