

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Винницкого Дмитрия Зиновьевича  
“Синтез и изучение антикоагулянтной активности олигосахаридов,  
родственных разветвленным фрагментам  
фукоидана из водоросли *Chordaria flagelliformis*”,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальностям 02.00.03 (органическая химия) и  
02.00.10 (биоорганическая химия).

Система гемостаза организма млекопитающих выполняет защитную функцию. Последовательная активация на фосфолипидных поверхностях (тканевый фактор на клетках или активированные тромбоциты) факторов свертывания крови, сопровождающаяся включением механизмов положительной и отрицательной обратной связи, приводит к образованию тромбина, при этом, антикоагулянтная система ингибирует избыточную генерацию тромбина, а система фибринолиза обеспечивает лизис сгустка. Нарушение баланса про- и антикоагулянтных механизмов, приводит к тромбозам или кровотечениям. При тромбозах в сосудах появляются сгустки крови, содержащие в основном фибрин – тромбоциты (артериальный тромбоз) или фибрин – эритроциты (венозный тромбоз).

В настоящее время для профилактики и лечения тромбозов, наряду с другими лекарственными средствами, используют и антикоагулянты. Однако все современные антикоагулянты, независимо от механизма действия (прямые ингибиторы активности тромбина или активированного фактора X и активаторы антитромбина – препараты гепаринов, по структуре это сульфатированные полисахариды) обладают рядом побочных эффектов, основным из которых является способность вызывать кровотечения. Поиск новых соединений в дополнение к препаратам гепарина, но с меньшей геморрагической активностью, осуществляют и в ряду сульфатированных полисахаридов растительного происхождения, например, из морских водорослей. Однако структурная неоднородность полисахаридов из водорослей затрудняет получение соединений с программируемой постоянной высокой активностью. Поэтому некоторые авторы,

синтезируя разные участки молекул нативных антикоагулянтов и оценивая затем потенциал того или иного олигосахарида в отношении ингибирования факторов свертывания или в отношении активации плазменных ингибиторов сериновых протеиназ свертывающей системы крови, в перспективе могут получить новое противотромботическое средство, лишенное недостатков препаратов гепаринов.

В связи с изложенной выше информацией, диссертация Винницкого Д.З., посвященная получению и исследованию влияния синтезированных автором олигосахаридов на время появления фибринового сгустка плазмы человека в тесте активированное частичное тромбопластиновое время, представляется крайне актуальной.

В своей диссертационной работе Винницкий Д.З. впервые синтезировал 10 структурных аналогов разветвленных участков сложного фукоидана (выделенного из водоросли *Chordaria flagelliformis*), демонстрирующего антикоагулянтную активность. Проанализировав влияние каждого олигосахарида на время свертывания плазмы в стандартном коагулологическом тесте и сравнив с фукоиданами, выделенными из водорослей *Cladosiphon okamuranus* и *Chordaria flagelliformis*, автор показал, что с увеличением степени сульфатирования антикоагулянтная активность возрастает. Для синтезированных олигосахаридов автором впервые была показана значимость боковых  $\alpha$ -L-фукофуранозных заместителей.

К замечаниям можно отнести то, что при анализе антикоагулянтной активности олигосахаридов в тесте активированного частичного тромбопластинового времени автор, в качестве препаратов сравнения, не использовал соединения с высокой активностью против тромбина, а именно – нефракционированный гепарин и какой-либо ингибитор тромбина для парентерального введения, например, бивалирудин. Однако замечание не умаляет значения проделанной работы.

В автореферате Винницкого Д.З., написанном хорошим литературным языком, четко сформулированы цели и задачи исследования, дано полное представление о выполненной автором работе. По актуальности темы, новизне, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости настоящее исследование Винницкого Д.З. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 (органическая химия) и 02.00.10 (биоорганическая химия), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
патологии и фармакологии гемостаза  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
“Гематологический научный центр”  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор биологических наук

Дрозд Наталья Николаевна

Подпись Н.Н. Дрозд заверяю:  
ученый секретарь  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
“Гематологический научный центр”  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
кандидат медицинских наук



Иван Левонович

Дата: 15 октября 2015 года

Адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д.4

Номер телефона Дрозд Н.Н.: 8(916)077-91-39

e-mail: [nndrozd@mail.ru](mailto:nndrozd@mail.ru)