

## О Т З Ы В

**на автореферат диссертационной работы Н.А. Гуровой «Производные бензимидазолов - новый класс кардиопротекторных средств», представляемой на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология**

В настоящее время в Российской Федерации заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. В связи с этим поиск и внедрение в клиническую практику новых оригинальных лекарственных средств для лечения такого рода больных является важной задачей современной фармакологии. Одним из классов химических соединений, среди которых выявлены вещества, обладающие кардиотропной активностью, являются производные бензимидазола. В связи с изложенным, диссертационная работа Н.А.Гуровой, посвященная поиску и изучению новых кардиопротекторных средств - производных бензимидазола, представляется актуальной.

Автор поставила перед собой цель: провести направленный поиск веществ, оказывающих кардиопротекторное действие, среди новых производных конденсированных и неконденсированных бензимидазолов и выявить соединения, ингибирующие  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ -обменник, фосфодиэстеразу и блокирующие трансмембранные ионные каналы.

Наталья Алексеевна Гурова впервые, проведя с помощью современных компьютерных систем (PASS и ИТ «Микрокосм») анализ среди 1393 структур производных бензимидазола Н.А.Гурова, выявила несколько групп биологически активных соединений, потенциально обладающих кардиопротекторным действием. В дальнейшем среди этих соединений с помощью современных адекватных методов исследования *in vivo* и *in vitro* (метод фиксации потенциала, коронарогенные и некоронарогенные модели повреждения миокарда, навязывание ритма изолированному ушку предсердия крысы, измерение интенсивности агрегации тромбоцитов и др.) были выявлены и фармакологически изучены соединения РУ-1355, РУ-539 и амфедазол. Впервые установлено, что соединение РУ-1355 обладает свойствами ингибитора NHE-1 и превосходит эталонный препарат зонипорид в 50 раз. Это вещество в условиях окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии снижает тяжесть реперфузионных нарушений ритма, уменьшает размер некроза и ограничивает рост концентрации тропонина I в плазме крови, уменьшает гипертрофию и ремоделирование миокарда. Среди 60 соединений, ингибирующих фосфодиэстеразу, наиболее активным оказалось вещество РУ-539, которое увеличивало амплитуду изометрического сокращения изолированных предсердий в 6 раз эффективнее эталонного лекарственного средства амринона, обладающего подобным действием. Н.А.Гурова впервые по-

казала, что в условия некоронарогенного повреждения миокарда РУ-539 улучшает сократительную функцию миокарда и функциональные резервы сердца, по эффективности оно превосходит амринон. Впервые установлено, что соединение амфедазол обладает свойствами антиаритмического средства III класса и по эффективности и безопасности превосходит амиодарон. На основании проведенных исследований Н.А.Гурова установила зависимость между структурой и фармакологическими эффектами в изученном ряду соединений. Диссертанткой также были изучены побочные эффекты и острая токсичность трех наиболее активных соединений.

Результаты исследований обработаны с помощью адекватных статистических приемов и не вызывают возражений.

Результаты диссертационного исследования Н.А.Гуровой имеют практическое значение. Они дают основание для проведения дальнейшего расширенного доклинического изучения соединений РУ-1355, РУ-539 и амфедазола с целью создания и внедрения в клиническую практику новых эффективных кардиопротекторов.

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Н.А.Гуровой «Производные бензимидазолов - новый класс кардиопротекторных средств» по актуальности, новизне, методическому уровню, объему исследований, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

17.11.2015 г.

Зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», доктор медицинских наук

С.А.Крыжановский

Ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологического скрининга, доктор биологических наук

И.Б.Цорин

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

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», кандидат биологических наук

В.А.Крайнева

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

e-mail: [SAK-538@yandex.ru](mailto:SAK-538@yandex.ru). [tsorinib@vandex.ru](mailto:tsorinib@vandex.ru). Т. 8(903)560-04-25.