

ОТЗЫВ

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются значимой медико-социальной проблемой, поскольку занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности. На сегодняшний день главной задачей лечения ССЗ является улучшение прогноза заболевания, предупреждение развития осложнений, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Особое значение для современной фармакотерапии имеют кардиотропные средства и их влияние на процессы торможения ионного, электрофизиологического, гемодинамического и морфологического ремоделирования миокарда. Однако не полностью "изучена способность этих препаратов вызывать регрессию гипертрофии сердца, нормализацию геометрии камер сердца и восстановление электрофизиологической гомогенности миокарда.

Используемые кардиопротекторы (триметазидин, милдронат) относятся к «метаболическим» и имеют недостаточно высокую клиническую эффективность. Известные свойства производных бензимидазола влиять на такие клеточные мишени, как трансмембранные ионные токи и Na^+/H^+ обменник, активность ФДЭ, подтверждают целесообразность проведения направленного поиска кардиопротекторов среди соединений данного класса с последующим экспериментальным изучением их фармакологического потенциала.

Настоящее исследование Гуровой Н.А. посвящено проведению направленного поиска веществ, оказывающих кардиопротекторное действие, среди новых производных конденсированных и неконденсированных бензимидазолов, обладающих NHE-ингибирующими, антифосфодиэстеразными свойствами и блокирующими трансмембранные ионные токи.

Впервые проведен консенсусный прогноз перспективности производных конденсированных и неконденсированных бензимидазолов (1393 структур) как источников веществ с кардиопротекторной активностью: в системе PASS для 19 видов биологической активности, релевантных антиаритмическому, противоишемическому, кардиотоническому действию, и с помощью ИТ «Микрокосм» методом сходства к эталонам.

Впервые создана иерархическая система целенаправленного поиска *in silico* новых кардиопротекторных соединений с заданным механизмом действия среди производных привилегированной подструктуры бензимидазола - эффективных противоишемических, антиаритмических и кардиотонических корректоров; проведен многоэтапный итеративный

виртуальный и экспериментальный скрининг этих соединений на различных моделях *in vitro* и *in vivo*. *In silico* найдены значимые признаки высокого уровня противоишемической и антиаритмической активностей для различных классов новых замещенных и незамещенных производных бензимидазола.

В процессе исследования автором впервые были получены данные о противоишемическом, антифибрилляторном и антиремоделирующем эффектах соединения РУ-1355 на моделях коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда в сравнении с ингибитором NHE зонипоридом. Проведено сравнительное изучение антиремоделирующей активности амфедазола и препарата сравнения амиодарона, в том числе в условиях ишемии миокарда.

В работе установлены инотропные и кардиопротекторные свойства ингибитора ФДЭ соединения РУ-539 на модели экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Диссертационная работа Гуровой Н.А. «Производные бензимидазолов - новый класс кардиопротекторных средств» является законченным научным трудом, содержащим научную новизну и имеющим большую практическую значимость. Работа вносит существенный научно-практический вклад в решение задачи поиска новых веществ, обладающих кардиопротекторной активностью.

Результаты проведенного автором экспериментального поиска среди конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола новых веществ, ингибирующих NHE-1, влияющих на рефрактерность и сократительную активность изолированных предсердий крыс у соединений с антифосфодиэстеразной активностью позволили сформировать базу данных соединений.

Выявленные *in silico* значимые признаки высокого уровня NHE-ингибирующего и антифибрилляторного эффектов позволят использовать их для направленного синтеза и поиска новых высокоактивных соединений.

Полученные автором результаты расширенных фармакологических исследований *in vivo* соединения РУ-1355 с выраженной NHE-ингибирующей активностью, показавшего выраженные противоишемические и антимоделирующие свойства; амфедазола, проявляющего свойства антиаритмического вещества III класса и демонстрирующего в ходе исследований выраженные антифибрилляторные и антиремоделирующие эффекты; соединения РУ-539 с антифосфодиэстеразной активностью, повышающего сократительную активность и функциональные резервы миокарда, свидетельствуют о необходимости проведения расширенных доклинических исследований и синтеза новых кардиопротекторов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Работа полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Гурова Н.А. заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук.

Заведующая кафедрой фармакологии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Маль Галина Сергеевна

Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3
Тел.: (4712) 58-77-66, e-mail: mgalina@kursknet.ru

Подпись д.м.н., профессора Маль Г.С.
«ЗАВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров
ГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
13 ноября 2015 г.

Сорокина Наталья Николаевна