

«УТВЕРЖДАЮ»

**Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В.Закусова»**

профессор _____ Е.А.Вальдман

«_18_» мая 2015 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации - Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова» на диссертационную работу
Тимофеевой Анны Самовны «Фармакологические свойства
производных циклических гуанидинов – ингибиторов Na^+/H^+ обмена»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском
государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 –
фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Основные принципы современной фармакотерапии сердца направлены на сохранение коронарного кровотока, замедление ремоделирования камер сердца, повышение толерантности к повреждающему действию различных факторов. Среди новых подходов перспективным является использование соединений, влияющих на сердечную мышцу и увеличивающих ее адаптационные возможности к ишемии и реперфузии. Одной из таких групп являются ингибиторы NHE-1. Кардиопротекторное действие блокаторов NHE-1 связано с уменьшением повреждающего действия повышенной активации данного обменника.

С целью уменьшения вредных последствий чрезмерной активации NHE-1, было разработано несколько ингибиторов, обеспечивающих кардиопротекторное действие. Учитывая способность K^+ -сберегающего мочегонного средства - амилорида блокировать проводящие Na^+ каналы, Na^+/Ca^{2+} и NHE-1 обменники, он стал первым препаратом, описанным как ингибитор NHE-1. Далее были синтезированы и исследованы производные пиразина, которые оказались гораздо более эффективными, чем амилорид, но ингибирующее действие данных соединений оказалось не достаточно избирательным. Позднее были предложены соединения, в состав которых входят бензоилгуанидиновые производные, такие как: зонипорид, карипорид, энипорид, сабипорид и показана их эффективность при лечении атеросклероза, аритмий, острого инфаркта миокарда. Однако, данные препараты не лишены побочных эффектов и поэтому представляется целесообразным продолжить поиск соединений с новыми химическими структурами.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования Тимофеевой Анны Самовны, посвященного изысканию и изучению среди новых производных циклических гуанидинов, обладающих NHE-1–ингибирующей активностью, не вызывает сомнений.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании автором впервые была изучена NHE-1–ингибирующая активность новых производных, содержащих циклическую гуанидиновую группу: N^1 и N^9 имидазо[1,2-*a*]бензимидазола и 2–аминобензимидазола. Установлено, что выраженность NHE-1-ингибирующих свойств производных 2–аминобензимидазола определяется наличием аминогруппы в положении C_2 , диэтиламиноэтильного,

пиперидиноэтильного или морфолиноэтильного заместителя в N¹, фторбензоилметила в N³.

Выявлено, что соединение РУ-1355 по NHE-1–ингибирующему эффекту превосходило зонипорид *in vitro*. Вещество эффективно снижает размер зоны некроза, рост миокардиального маркера повреждения тропонина I в плазме крови при ишемии/реперфузии *in vivo*. Соединение РУ-1355 оказывает антиаритмическое и антифибрилляторное действие. Впервые показана способность вещества РУ-1355 снижать повреждающее действие повреждающее действие изопротеренола (ИЗО) на миокард (предотвращать рост соединительной ткани, тропонина I в плазме крови и уровня малонового диальдегида (МДА) в тканях миокарда), улучшать сократительную активность миокарда и функциональные резервы при хронической интоксикации ИЗО.

Научная и практическая значимость исследования

Установленные в работе закономерности о повышении NHE-1–ингибирующей активности производных 2–аминобензимидазола при снижении липофильности первого заместителя и одновременном увеличении общей липофильности молекулы циклических гуанидинов могут использоваться для целенаправленного поиска новых соединений.

Получены автором данные о кардиопротекторном (противоишемическом, антифибрилляторном и антиремоделирующем) действии соединения РУ-1355 на моделях длительной и кратковременной ишемии/реперфузии, экспериментальной хронической сердечной недостаточности свидетельствуют о целесообразности проведения расширенных доклинических исследований с целью его внедрения в клиническую практику.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

В диссертационной работе Тимофеевой А. С. использованы

современные информативные методы исследования кардиопротекторной активности (противоишемической, антифибрилляторной и антиремоделирующей) производных циклических гуанидинов согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Полученные данные подтверждаются на различных видах экспериментальных животных.

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 175 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 34 рисунками, 24 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), главы материалы и методы (глава II), экспериментальной части (главы III-VII), обсуждения результатов, выводов и списка литературы, включающего 131 источник, в том числе 48 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, четкие цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В диссертации автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы по изучению фармакологической активности и фармакодинамических свойств известных ингибиторов NHE-1.

В последующих главах представлены результаты поиска высокоактивных соединений среди производных 2-аминобензимидазола и имидазо[1,2-*a*]бензимидазола, представлен анализ полученных данных на наличие зависимостей между проявляемой активностью соединений, структурой и физико-химическими характеристиками изучаемых веществ. Описаны и проиллюстрированы результаты доклинического изучения соединения РУ-1355 на наличие противоишемических, антифибрилляторных

и антиремоделирующих эффектов. Диссертация завершается 9 выводами, основанными на полученных результатах.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и 28 публикациях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 3 патентах на изобретения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Необходимо продолжить изучение производных циклических гуанидинов с целью выявления закономерностей между их структурой и фармакологической активностью в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные в диссертации данные о биологической активности производных циклических гуанидинов, могут служить основанием для проведения целенаправленных научно-исследовательских работ в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», на кафедрах фармакологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Саратовского государственного медицинского университета, Пермской государственной медицинской академии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тимофеевой Анны Самовны «Фармакологические свойства производных циклических гуанидинов – ингибиторов Na^+/H^+ обмена», выполненная под руководством академика РАН, проф. А.А.Спасова и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете, является

законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи фармакологии по изысканию и изучение новых ингибиторов NHE-1 среди производных циклических гуанидинов, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – А.С. Тимофеева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств (протокол № 24 от 15 мая 2015 г.).

Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор

Р.С. Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел. (495)601-21-57, (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
cerebropharm@mail.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РАЗДЕЛЬНОЙ И СОЧЕТАННОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. с соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 3. С. 3-8.
2. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СДВИГОВ В СЫВОРОТОЧНОМ ГОМЕОСТАЗЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА / Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Мирзоян Р.С. с соавт. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. № 4. С. 35-40.
3. ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ КОНЪЮГАТА ГАМК С ДОКОЗАГЕКСАЕНОИЛДОФАМИНОМ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. с соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 7. С. 15-19.
4. ПРОИЗВОДНОЕ АДАМАНТАНА УСИЛИВАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МОЗГА / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. с соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 6. С. 27-30.
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ПРОТИВОМИГРЕНЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ (ВАРИАНТЫ) / Середенин С.Б., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С. с соавт.// патент на изобретение RUS 2424803 07.04.2008
5. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОНЪЮГАТА ГАМК С АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТОЙ В УСЛОВИЯХ РАЗДЕЛЬНОЙ И СОЧЕТАННОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА / Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Безуглов В.В., Грецкая Н.М., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 8. С. 28-31.
6. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА ПРИ СОЧЕТАННОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА / Мирзоян Р.С., Хайлов Н.А., Ганьшина Т.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73. № 5. С. 2-7