

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Муравьевой Варвары Юрьевны  
«Церебропротекторные свойства новых производных циклических гуанидинов  
ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обмена», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности «Фармакология, клиническая  
фармакология» -14.03.06**

Цереброваскулярные заболевания занимают третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди причин смертности. Кроме того, медико-социальная значимость инсульта определяется широкой распространенностью и высокой частотой инвалидизации взрослого населения. Нейропротекция может стать одним из приоритетных направлений терапии ишемического инсульта. Однако многочисленные исследования пока не подтвердили доказанную клиническую эффективность существующих препаратов с нейропротекторной активностью. Пусковым звеном ишемической гибели нейронов является энергетический дефицит, способствующий активации  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменника первой изоформы (NHE-1) и инициированию глутамат-кальциевого каскада, что приводит к высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров — аспартата и глутамата и внутриклеточному накоплению ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

В настоящее время имеются данные о NHE-1 ингибирующей активности у производных циклических гуанидинов. Поэтому актуальность работы Муравьевой Варвары Юрьевны «Церебропротекторные свойства новых производных циклических гуанидинов ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обмена» не вызывает сомнения.

Исследование Муравьевой В.Ю. посвящено анализу *in silico* данного вида активности новых циклических гуанидинов от химической структуры и впервые показано, что соединения имеющие полностью зациклизованную гуанидиновую группу обладают менее выраженной NHE-1 ингибирующей активностью, в отличии от соединений у которых гуанидиновая группа частично встроена в цикл. В исследованиях *in vitro* было выбрано соединение-лидер, превосходившее по величине  $\text{IC}_{50}$  препарат сравнения зонипорид и другие изучаемые вещества.

Впервые было показано, что соединение-лидер под лабораторным шифром РУ-1355 в эффективной дозе 1,12 мг/кг проявило нейропротекторное действие в условиях ишемии/реперфузии *in vivo*. Что было подтверждено уменьшением зоны некроза и отека головного мозга, ограничением роста нейронспецифической енолазы в сыворотке крови, улучшением неврологических и поведенческих показателей. Помимо этого соединение РУ-1355 способствовало улучшению вязкостных свойств крови, уменьшению агрегации

эритроцитов и снижению тромбогенного потенциала крови, что может расцениваться как достоинство препарата при терапии ишемически-реперфузионных поражений ЦНС.

Диссертационная работа Муравьевой В.Ю. «Церебропротекторные свойства новых производных циклических гуанидинов ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обмена» 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 нейропротекторной активностью.

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 кандидата медицинских наук, а ее автор Муравьева В.Ю. заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук.

Заведующая кафедрой фармакологии  
Государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
профессионального образования  
«Пермский государственный медицинский  
университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации,  
доктор фармацевтических наук, профессор

Вдовина Галина Петровна

Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Тел.: +7 (342) 217-10-31

факс: +7 (342) 217-10-30, e-mail: [rector@psma.ru](mailto:rector@psma.ru)

Подпись «ЗАВЕРЯЮ»

Дата 25.05.2016 г.