

ОТЗЫВ

официального оппонента Мирзояна Рубена Симоновича на диссертацию Мaziной Натальи Валерьевны «Церебро– и эндотелиопротекторные свойства ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты при моделировании ишемии головного мозга», представленной 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

Сосудистые заболевания мозга, которые отличаются большой распространенностью, занимают ведущее место в структуре смертности населения различных стран мира. Поэтому важнейшей задачей современной фармакологии и медицины в целом является поиск средств, обладающих высокой эффективностью по влиянию на неврологический статус и качество жизни пациентов после нарушения мозгового кровообращения. Изыскание препаратов с цереброваскулярной активностью продолжает оставаться важной проблемой, так как имеющиеся в распоряжении клиницистов лекарственные средства не всегда отличаются достаточно высокой эффективностью. Одним из главных звеньев патогенеза цереброваскулярной патологии является, дисфункция сосудистого эндотелия, которая последние годы привлекает внимание исследователей. Известно множество факторов риска, влияющих на развитие дисфункции, особое место среди них занимает недостаточность половых гормонов, которая возникает в постменопаузальный период у женщин или в результате оперативного вмешательства, приводящего к овариоэктомии. Известно, что эстрогены обладают сосудосуживающим, антиоксидантным, противовоспалительным свойствами, а их снижение повышает риск развития нарушений мозгового кровообращения.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования Мaziной Натальи Валерьевны, посвященного изучению эндотелиальной дисфункции при недостаточности половых гормонов, её роли в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и изучение возможности применения производных ГАМК и глутаминовой кислоты, обладающих эндотелиопротекторными свойствами, при лечении нарушений мозгового кровообращения, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Впервые изучено влияние новых производных глутаминовой (соединения РГПУ-135 (β -фенил ГК), РГПУ-146 (β -парахлорфенил ГК), РГПУ-202 (β -толил ГК), РГПУ-217 (β -паранитрофенил ГК) и гамма-аминомасляной (соединения РГПУ-136 (β -индол ГАМК), РГПУ-195 (β -пиридил ГАМК)) кислот на различных моделях обратимой и необратимой одномоментной окклюзии общих сонных артерий, фокальной ишемии головного мозга. Выявлено соединение РГПУ-195, проявляющее нейропротекторное действие при фокальной ишемии головного мозга, на фоне недостаточности половых гормонов. Оно оказывает положительное влияние на неврологический дефицит, психоневрологический статус, мозговое кровообращение, вазодилатирующую функцию эндотелия, основные параметры гемостаза, процессы ПОЛ и активность антиоксидантной системы. По ряду показателей активность РГПУ-195 либо превосходит препараты сравнения, либо сопоставима с ними.

Научно практическая значимость исследования.

Полученные автором данные о нейропротекторной активности производных ГАМК и глутаминовой кислоты указывают на перспективность поиска в этом ряду новых соединений, улучшающих мозговое кровообращение и оказывающих выраженное нейропротекторное действие при сосудистой патологии мозга на фоне недостаточности половых гормонов.

Материалы, представленные в диссертации Н.В. Мазиной, могут быть использованы химиками РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург) при целенаправленного синтеза новых химических соединений с потенциальной нейропротекторной активностью.

Представленные в диссертации результаты изучения церебро- и эндотелиопротекторных свойств новых соединений и известных препаратов-сравнения (фенибут и кавинтон) используются в лекционном материале на фармацевтических кафедрах ВолгГМУ в разделе «средства, применяющиеся при нарушениях мозгового кровообращения».

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Высокой оценки заслуживают использованные в диссертационной работе современные, высокоинформативные методы исследования, которые соответствуют методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств. Высокая степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций по полученным результатам подтверждается достаточным объёмом экспериментальных исследований с использованием адекватного оборудования и специфических анализаторов, а также параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации.

Диссертационная работа изложена на 164 компьютерного текста, проиллюстрирована 30 рисунками, 22 таблицами. Оформлена в соответствии с существующими требованиями и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2-5), обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 279 источников, в том числе 175 отечественных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Работа Мaziной Н.В. отличается комплексным подходом и чётко структурирована.

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

В литературном обзоре диссертации автор подробно анализирует зарубежные и отечественные публикации, посвящённые патогенезу нарушений мозгового кровообращения, роли половых гормонов в развитии этой патологии и спектру лекарственных средств, применяющихся для профилактики и лечения цереброваскулярных нарушений. Автор предлагает рассматривать эндотелий как мишень фармакологической коррекции при нарушениях мозгового кровообращения на фоне НППГ.

В главах, посвящённых описанию результатов исследования (3 - 5 главы) изучена церебро- и эндотелиопротекторная активность производных ГАМК и глутаминовой кислоты с ароматическими заместителями на моделях обратимой окклюзии общих сонных артерий, необратимой одномоментной билатеральной окклюзии общих сонных артерий, фокальной ишемии головного мозга на фоне эндотелиальной дисфункции. При внутривенном и внутрибрюшинном, однократном профилактическом введении было определено соединение лидер - РГПУ-195 в дозе 44 мг/кг. При 7 дневном лечебном введении помимо оценки выживаемости, неврологического дефицита, сохранности уровня мозгового кровотока, вазодилатирующей функции, где соединение оказывало позитивное влияние, было исследовано количество циркулирующих эндотелиоцитов, потребления глюкозы головным мозгом, концентрации ТБК-активных продуктов, активности СОД и каталазы, агрегации тромбоцитов и плазменного гемостаза.

В заключении автор проводит детальное обсуждение полученных результатов. Все основные положения достаточно обоснованны и аргументированы. Выводы в полной мере отражают результаты проведенной работы и отвечают задачам исследования. В целом диссертация является грамотной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему с использованием адекватных методов.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 работы в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли вопросы. В диссертации Вы исследовали производные двух нейромедиаторных аминокислот – ГАМК и глутаминовой кислоты, а выбрали производное ГАМК. Свидетельствует ли это о том, что производные глутаминовой кислоты представляют меньший интерес для скрининга церебропротекторных средств? Второй вопрос касается методов исследования. В диссертации Вы использовали большой набор методических приёмов. Какие тесты Вы можете взять с собой в будущее.

Заключение

Диссертационная работа Мaziной Натальи Валерьевны «Церебро- и эндотелиопротекторные свойства ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты при моделировании ишемии головного мозга», представленная 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, является законченным самостоятельным исследованием, направленным на решение актуальной задачи фармакологии по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения

нарушений мозгового кровообращения на фоне недостаточности половых гормонов.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и научно-практической значимости диссертационная работа Н.В. Мазиной полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова» д.м.н.,
профессор, заслуженный деятель науки РФ

Р.С. Мирзоян

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8

тел. (495) 601-21-57, (499)-151-18-81

Адрес электронной почты:

cerebropharm@mail.ru, zakusovpharm@mail.ru

Публикации близкие к теме диссертации

1. Масленников Д.В., Ганьшина Т.С., Олейникова О.Н., Курдюмов И.Н., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мелатонина - Экспериментальная и клиническая фармакология. -2012. -Т. 75.- № 4. - с. 13-16.
2. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Турилова А.И., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Производное адамантана усиливает кровоснабжение ишемизированного мозга - Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2012. - Т. 75. - № 6. с. 27-30.

3. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Грецкая Н.М., Безуглов В.В. Особенности цереброваскулярных эффектов конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином при сосудистой патологии мозга и сердца - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012. - Т. 75. - № 7. - С. 15-19.
4. Ганьшина Т.С., Горбунов А.А., Гнездилова А.В., Курдюмов И.Н., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга крыс при экспериментальной патологии - Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2011. - Т. 74. - № 8. - С. 17-22.
5. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Гнездилова А.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Горбунов А.А. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца - Экспериментальная и клиническая фармакология - 2014. - Т. 77. - № 3. - С. 3-8.
6. Mirzoyan R.S., Gan'Shina T.S., Maslennikov D.V., Kovalev G.I., Zimin I.A., Pyatin B.M., Avdyunina N.I., Kukhtarova A.M., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Mirzoyan N.R. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative - BioMed Research International. - 2014. -Т. 2014.С. 586-501.
7. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Безуглов В.В., Грецкая Н.М. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015.- Т. 78.- № 1. - С. 16-20.