

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Волотовой Елены Владимировны на тему:
«Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения
в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационное исследование Е.В. Волотовой посвящено одной из актуальных проблем экспериментальной фармакологии, а именно созданию новых высокоэффективных лекарственных препаратов с эндотелиопротективными свойствами, применяемых для лечения и профилактики острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения.

Автор справедливо отмечает, что нарушение мозгового кровообращения (НМК) — наиболее тяжелое заболевание центральной нервной системы. Высокие заболеваемость, смертность и инвалидизация населения вследствие мозговых инсультов ставят профилактику и лечение данного заболевания в один ряд с самыми актуальными проблемами современности. Значимость инсульта как медико-социальной проблемы повышается с каждым годом во всём мире, что связано с увеличением среднего возраста населения, а также с повышением в популяции числа людей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Как отмечено в представленной работе в последние годы среди ведущих факторов, обуславливающих течение, исход и развитие осложнений у больных с НМК, большое внимание отводится эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением равновесия между факторами, проявляющими вазодилатирующее, антитромботическое, противовоспалительное, антипролиферативное действие и факторами, оказывающими сосудосуживающее, тромбогенное, провоспалительное и вазопротективное действие. Многочисленными исследованиями доказано, что при продолжительном нарушении структуры и функций эндотелиальной системы, она начинает играть ключевую роль в патогенезе практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, что определяет «мишень» при создании инновационных препаратов. Принимая во

внимание важнейшую роль эндотелиального дисбаланса в развитии нарушений мозгового кровообращения, авторы поставили перед собой цель разработать новую методологию поиска средств фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения. Кроме того, учитывая актуальность создания новых препаратов с эндотелиопротективными свойствами, диссертант провел в ряду производных ГАМК, глутаминовой кислоты, амидов гидроксibenзойной кислоты, хиназолинов целенаправленный поиск веществ, обладающих выраженными церебро- и эндотелиопротекторными свойствами при НМК. Важно отметить, что для достижения цели были определены задачи, которые в полной мере позволили сделать обоснованные выводы и представить научно-практические рекомендации.

Стоит отметить высокую научную новизну проделанной работы. В ходе исследования впервые была разработана и апробирована новая методология целенаправленного поиска веществ с церебропротекторным действием, базирующаяся на поэтапном изучении: первоначально на моделях ишемии головного мозга, воспроизводимых на условно здоровых животных, в последующем – наиболее активные вещества изучались на животных с преморбидными состояниями (сахарный диабет, недостаточность половых гормонов, возрастные изменения, различные состояния иммунитета), сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией. Впервые выполнено сравнительное комплексное изучение церебро- и эндотелиопротекторных свойств 4-х различных химических рядов соединений (производных ГАМК, глутаминовой кислоты, амидов гидроксibenзойных кислот, хиназолина) на животных без и с отягощенным преморбидным фоном. Впервые при НМК в условиях эндотелиальной дисфункции, вызванной сахарным диабетом, гипоэстрогемией, возрастными изменениями выявлена высокая церебро- и эндотелиопротекторная активность фенильного производного глутаминовой кислоты (РГПУ-135), пиридинового производного ГАМК (РГПУ- 195), композиции фенибута и салициловой кислоты (РГПУ-189), композиции мефебута и L-аргинина (РГПУ-260). Впервые установлено повышение активности e-NOS, базальной и стимулируемой продукции NO эндотелиальными клетками, снижение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, повышение утилизации глюкозы мозгом, снижение агрегации тромбоцитов и продуктов перекисного окисления липидов, повышение активности антиоксидантной системы у животных с НМК на фоне эндотели-

альной дисфункции под влиянием соединений РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-135, РГПУ-260, что очевидно лежит в основе их церебропротекторного действия и делает перспективными для дальнейшей разработки в качестве препаратов для профилактики и лечения НМК.

Определяющим в анализе представленной диссертационной работы является ее теоретическая и практическая значимость. Разработанная в ходе выполнения исследования методология поиска новых средств для лечения цереброваскулярных заболеваний при моделировании острых и хронических НМК в условиях отягощенного преморбидного фона позволит более объективно оценить церебро- и эндотелиотропные свойства соединений в условиях, более приближенных к клинической ситуации, по сравнению с теми условиями, в которых проводятся эксперименты, и позволит с большей вероятностью экстраполировать результаты доклинических исследований на клиническую практику. Кроме того, важным является тот факт, что проведенный анализ полученных данных об эффектах новых церебропротекторных средств – производного глутаминовой кислоты (РГПУ-135), производных ГАМК (РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260) в условиях острых и хронических НМК показал их неодинаковую активность у животных с различным преморбидным фоном.

Автором был применен комплексный подход по изучению эндотелио- и нейропротекторных свойств новых фармакологически активных веществ в условиях развития нарушения мозгового кровообращения у условно здоровых животных и животных с измененным преморбидным фоном.

Выводы вполне обоснованы, важны в практическом плане и актуализируют проведение углубленных доклинических исследований, которые станут отправной точкой изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов, созданных на основе предлагаемых субстанций.

В заключении считаю необходимым подчеркнуть, что диссертационное исследование Е.В. Волотовой «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» является научно-квалификационной работой, в которой представлено одно из актуальнейших направлений по решению задачи Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на


период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в части импортозамещения и вывoda на рынок инновационной фармацевтической продукции.

На основании вышесказанного, считаю, что представленная к защите исследовательская работа Е.В. Волотовой «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как значимое решение научной проблемы, имеющей важнейшее медико-социальное и экономическое значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Зав. кафедрой фармакогнозии,
фармацевтической технологии
и биотехнологии ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук



М.А. Самотруева

Подписи заверяю: 
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
к.м.н., доцент Ничога В.Д.