

**ОТЗЫВ**  
**на автореферат диссертации Волотовой Елены Владимировны**  
**«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**

**Актуальность исследования.** Актуальность поиска новых средств для лечения нарушений мозгового кровообращения (НМК) обусловлена высоким удельным весом цереброваскулярных патологий в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидизации. В настоящее время существует широкий арсенал лекарственных препаратов, рекомендованных в терапии нарушений мозгового кровообращения, однако их эффективность в полной мере не удовлетворяет требованиям клиницистов. В доклинических исследованиях многие вещества оказываются высокоэффективными, но при клинических исследованиях они не проявляют той активности, которая регистрировалась в эксперименте. Возможно, что нейрометаболические, функциональные и морфологические особенности нервной системы, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения головного мозга затрудняют успешное использование препаратов с нейропротекторной активностью, механизм действия которых зачастую направлен лишь на одно из звеньев ишемического каскада. При разработке новых лекарственных препаратов с нейропротекторными свойствами на этапах доклинических исследований полностью исключается влияние на состояние организма в целом преморбидного фона, который в свою очередь в реальных клинических условиях предшествует и способствует развитию основного заболевания.

Можно предположить, что изучение эффективности новых препаратов при моделировании НМК на интактных животных с сохраненными системами регуляции тонуса сосудов может дать более выраженный фармакологический эффект, чем у животных с сопутствующими патологическими состояниями и, в частности, с выраженными нарушениями эндотелиальной системы. Однако, в реальных клинических условиях выбор оптимального метода лечения конкретного больного базируется не только на особенностях патологического процесса, но и на знании соматического состояния пациента до развития недостаточности мозгового кровообращения, что часто приводит к комбинированию нескольких лекарственных средств. В этой связи, очевидно, что стратегия поиска и разработки новых эффективных средств, для профилактики и лечения острых и хронических НМК, должна базироваться на методологии, учитывающей терапевтический потенциал наиболее активных веществ с поливалентным механизмом действия.

**Научная новизна и практическая значимость.** Разработана и апробирована новая методология целенаправленного поиска веществ с церебропротекторным действием при различных НМК, базирующаяся на поэтапном изучении: первоначально на моделях ишемии головного мозга, воспроизводимых на условно здоровых животных, а на втором этапе – наиболее активные вещества изучались на животных с преморбидными состояниями.

Впервые выполнено сравнительное комплексное изучение церебро- и эндотелиопротекторных свойств 4-х различных химических рядов соединений (производных ГАМК, глутаминовой кислоты, амидов глукосибензойных кислот, хиназолина) на животных без и с отягощенным преморбидным фоном.

При НМК, в условиях эндотелиальной дисфункции, вызванной сахарным диабетом, гипоестрогемией, 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 ПОЛ, повышение активности антиоксидантной системы у животных с НМК на фоне ЭД под влиянием соединений РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-135, РГПУ-260, что обеспечивает их церебропротекторное действие и делает перспективными для дальнейшей разработки в качестве препаратов для профилактики и лечения НМК.

Разработанная методология поиска новых средств для лечения цереброваскулярных заболеваний при моделировании острых и хронических НМК в условиях отягощенного преморбидного фона дает возможность оценить церебро- и эндотелиотропные свойства соединений в условиях, более приближенных к клинической ситуации и позволяет с большей вероятностью экстраполировать результаты доклинических исследований на клиническую практику. 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 доказывает их неодинаковую активность у животных с различным преморбидным фоном, что позволит в последующем, при создании на их основе препаратов для лечения определенных цереброваскулярных заболеваний, более дифференцированно проводить клиническое изучение, учитывающее имеющиеся патологии пациентов.

Дополнительно, в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. На чем основан механизм церебро- и эндотелиопротекторного действия 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)?
2. Чем обусловлена неодинаковая активность соединений РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195 и РГПУ-260 у животных с различным преморбидным фоном в условиях острых и хронических НМК?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности выполненной работы.

Следует отметить четкое и доступное изложение материалов диссертации в автореферате, ее основных положений и выводов. По теме диссертации опубликовано 42 научные работы: 20 научных статей в рецензируемых изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ, 18 работ в материалах симпозиумов и научных конференций, 4 патента РФ. Получено 2 приоритетные справки на поданные заявки.

Таким образом, на основании материалов автореферата можно сделать заключение, что диссертация Е.В. Волотовой по объему, актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости является законченным научно-квалификационным трудом, соответствующий требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства России (от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции от 21.04.2016 №335), а ее автор заслуживает присвоения искомой степени – доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия Минздрава России  
доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,  
профессор



С.В. Оковитый

28 сентября 2016 г

Подпись руки *С.В. Оковитый*  
Удостоверяю *28.09.2016*  
Начальник ОД *Гавриш Н.С.*