

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

11.10.2016 № 16
На № _____ от _____

Утверждаю
Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России
д-р мед.наук, профессор



О.С. Кобякова

2016

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы Волотовой Елены Владимировны «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)», представленной на соискание ученой степени доктора 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

Нарушения мозгового кровообращения являются основной причиной преждевременной смертности и ранней инвалидизации больных в развитых странах. На фармацевтическом рынке присутствует большое число лекарственных средств с различным механизмом действия, в разной степени улучшающих мозговой кровоток. Из них некоторые лекарственные средства оцениваются врачами как малоэффективные, так как влияют только на отдельные звенья многофакторного патогенеза ишемического повреждения головного мозга. Разработка новых препаратов для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения оправдана и целесообразна.

Исследования последних лет позволили существенно расширить представления о роли сосудистого эндотелия в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, гормонального равновесия, иммунореактивности, регуляции обмена веществ, устойчивости к стрессу. Дисфункция эндотелия сопровождается активацией сосудосуживающих, тромбогенных и провоспалительных факторов, что вызывает цереброваскулярную патологию и уменьшает эффективность противоишемической терапии. В механизме действия лекарственных средств, улучшающих мозговой кровоток, большое значение имеет способность оказывать эндотелийпротективные эффекты. В этой связи диссертационное исследование Е.В. Волотовой, направленное на создание новых лекарственных средств с церебро- и эндотелиопротективными свойствами, актуально и востребовано в научно-практическом плане.

Научная новизна исследования, полученных результатов,

выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автор впервые разработала методологию целенаправленного поиска веществ с церебропротективным действием при экспериментальных нарушениях мозгового кровообращения, вызванных окклюзией общих сонных артерий или средней мозговой артерии, а также гравитационной перегрузкой, в сочетании с эндотелиальной дисфункцией. Нарушения мозгового кровообращения моделировали у животных без дополнительной патологии (условно здоровых) и животных с сопутствующей патологией. Предложенный подход позволил всесторонне оценить фармакологическую активность новых соединений на доклиническом этапе. Автор с целью выявления веществ-кандидатов для создания потенциальных лекарственных средств исследовала 4 ряда химических соединений – производные ГАМК, глутаминовой кислоты, амиды глуксидбензойных кислот и хиназолина. Впервые доказано, что действие соединений в значительной степени зависит от преморбидного фона. Это указывает на необходимость поэтапного

изучения церебро- и эндотелийпротективного действия веществ: сначала на животных только с моделью ишемии головного мозга, затем – на животных с экспериментальным расстройством мозгового кровообращения и сопутствующей патологией – моделями сахарного диабета, гипозстрогенемии, возрастных изменений сосудов, стресса, иммунодефицитного состояния и активации иммунитета.

Диссертант установила высокую церебро- и эндотелийпротективную 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), изучила механизм их действия, определила диапазон эффективных доз.

В диссертации представлены новые рекомендации по совершенствованию поиска и доклинического исследования новых лекарственных средств, улучшающих мозговое кровообращение. Эти рекомендации учитывают модификацию фармакологических эффектов лекарственных средств при сочетании основного заболевания с сопутствующей патологией.

Научная и практическая значимость исследования

Результаты работы имеют важное значение для экспериментальной и клинической фармакологии. Основные научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Практическую значимость для медицины, безусловно, имеет оригинальная методология поиска новых лекарственных средств для лечения цереброваскулярных заболеваний, предусматривающая моделирование острых и хронических нарушений мозгового кровообращения при отягощенном преморбидном фоне. Такие условия эксперимента максимально приближены к реальной клинической практике, с значительной

вероятностью позволяют экстраполировать результаты доклинических лабораторных исследований на клинику.

Выявленные автором наиболее эффективные соединения (РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260) улучшают мозговое кровообращение как у условно здоровых животных, так и при сочетании ишемии головного мозга с экспериментальной патологией – сахарным диабетом, недостаточностью половых гормонов, стрессом, угнетением или активацией иммунной системы.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 344 страницах машинописного текста, иллюстрирована 83 таблицами, 80 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы 3–8), отражающей основное содержание исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 448 источников: 150 работ отечественных авторов и 298 – иностранных.

Во введении обоснованы актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В разделе «Обзор литературы» на основании критического анализа результатов исследований отечественных и зарубежных ученых оценено современное состояние проблемы разработки новых лекарственных средств для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения. Дана характеристика основных нейропротективных средств и их статуса в современной медицине. Большое внимание уделено трудностям поиска на

этапе доклинических исследований новых активных соединений с церебропротективным действием. Обоснована необходимость пересмотра существующей методологии разработки новых потенциальных лекарственных средств. Новая концепция поиска и изучения средств для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний учитывает преморбидный фон, обусловленный развитием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования, включает характеристику экспериментальных групп, методических подходов к изучению соединений для лечения нарушений мозгового кровообращения. Эксперименты проведены на 2586 белых крысах трех возрастных групп и 360 белых мышах с различными моделями патологии. Размер выборки животных достаточен для получения достоверных результатов. Используемое оборудование является высокотехнологичным. Проведена адекватная статистическая обработка результатов.

В 3–8-й главах диссертации представлены результаты изучения церебро- и эндотелийпротективной активности новых соединений. Установлено, что значительной терапевтической активностью обладают более 10 соединений во всех химических группах. Установлены эффективные терапевтические дозы наиболее перспективных соединений. Их церебро- и эндотелийпротективное действие исследовали в сравнении с эффектами референтных лекарственных средств, широко применяемых в клинике, – фенибута, глиатилина, церебролизина, магния сульфата, кавинтона, цитиколина. Установлены механизмы церебропротективного действия оригинальных соединений. Они улучшают мозговое кровообращение, тормозят липопероксидацию, повышают активность антиоксидантной системы, увеличивают утилизацию глюкозы в головном мозге, оказывают антиагрегантное действие, уменьшают свертывание крови. Доказательством эндотелийпротективного действия оригинальных

соединений служит повышение активности NO-синтазы и продукции оксида азота в эндотелии.

В завершающей главе «Обсуждение результатов» обобщены результаты диссертации и после их сопоставления с данными литературы представлена оригинальная концепция действия лекарственных средств, улучшающих кровоснабжение головного мозга.

Диссертация завершается 7 выводами, которые соответствуют цели и задачам работы. Выводы и практические рекомендации и логичны и целиком отражают сущность диссертации.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и 42 публикациях, в том числе в 20 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

Рекомендации по использованию полученных результатов

На основании результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, Е.В. Волотова предложила программу целенаправленного поиска соединений с церебро- и эндотелийпротективными свойствами.

Разработанная автором диссертации новая методология поиска и доклинического фармакологического изучения веществ для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения внедрена в научно-исследовательскую работу кафедр фармакологии и биофармации, фармакологии, НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Полученные данные об эндотелийпротективных свойствах новых производных ГАМК, глутаминовой кислоты, гиброксibenзойных кислот, хиназолина включены в раздел учебных программ Волгоградского государственного медицинского университета. Материалы работы оформлены в виде информационных писем, которые используются в учебном

процессе и научной работе кафедр и лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Волгоградского государственного медицинского университета. По материалам работы получены 4 патента Российской Федерации на изобретение, поданы 2 заявки на получение патентов Российской Федерации.

Данные о церебро- и эндотелийпротективных свойств амидов бензойных кислот, производных ГАМК и глутаминовой кислоты составили основу для выполнения двух государственных заданий по проведению доклинических исследований средства для коррекции нарушений мозгового кровообращения. Фрагмент диссертации выполнен в рамках доклинических исследований нового средства, повышающего активность эндотелиальной NO-синтазы, разрабатываемого по государственному контракту с Минпромторгом РФ.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Представленные вопросы носят дискуссионный характер:

1. Почему соединения РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195 и РГПУ-260, обладая однотипным молекулярным механизмом действия (активация NO-синтазы), оказывают неодинаковое терапевтическое действия при нарушениях мозгового кровообращения в сочетании с различным преморбидным фоном?

2. С какой целью применяли 6 референтных лекарственных средств, хотя в выводах диссертации представлены данные о сравнительной эффективности исследуемых соединений только с действием кавинтона и цитиколина?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Волотовой Елены Владимировны «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной

проблемы, связанной с дифференцированным применением вновь разработанных лекарственных средств при нарушениях мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции. Диссертация имеет существенное значение для экспериментальной и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, 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 2013 г. № 842 (редакции от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Е.В. Волотова заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены 20 сентября 2016 г. на заседании кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник высшей школы
Российской Федерации

 Венгеровский Александр Исаакович

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: 8 (3822) 530-423, факс: 8 (3822) 533-309, e-mail: rector@ssmu.ru, Официальный сайт организации: [@rambler.ru](http://www.ssmu.ru)

Е.В. Романова
(3822)901-101*1568



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь  М.Ю. Хлусова
20.09.2016

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Осипенко А.Н., Плотников М.Б. Оценка выживаемости и неврологического дефицита крыс на новой модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 8. – С. 159-161.
2. Заутнер Н.А., Ваизова О.Е., Алифирова В.М. Клинический опыт применения цитиколина при ишемическом инсульте //Неврологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 44-48.
3. Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н. Влияние экстрактов лекарственных растений на функции и антиоксидантную защиту эритроцитов при экспериментальном сахарном диабете //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 2. – С. 29-33.
4. Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н. Влияние экстрактов крапивы и лопуха в сочетании с различными режимами питания на дислипидемию при модели сахарного диабета //Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 69-75.