

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. профессора, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Покровского Михаила Владимировича на диссертационную работу Волотовой Елены Владимировны «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)», представленную 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 не вызывает сомнений, поскольку проблема поиска и разработки новых путей фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения (НМК) на сегодняшний день не является решенной и относится к приоритетным направлениям развития медицинской науки в Российской Федерации. Поэтому поиск и создание оригинальных церебропротекторных препаратов весьма востребован. Оправдан и выбор автора в качестве возможной «мишени» препаратов для лечения и профилактики НМК эндотелий, как высокоспециализированная, метаболически активная система, продуцирующая значительное число биологически активных веществ, являющихся конечным звеном нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, его антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции, а нарушение функциональной целостности эндотелия при НМК является предиктором самого заболевания и ключевым звеном в его патогенезе.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые в экспериментальных условиях при моделировании острых НМК на животных без отягощенного преморбидного фона и с эндотелиальной дисфункцией различного генеза

(гипоэстрогениндуцированной, вызванной экспериментальным сахарным диабетом (СД), возрастными изменениями сосудов) проведено комплексное изучение церебро- и эндотелиопротекторных свойств производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутаминовой кислоты, амидов гидроксibenзойной кислоты, хиназолинов, сопоставлена их активность с клинически апробированными препаратами. Впервые было доказано, что действие исследуемых соединений в значительной степени зависит от имеющегося преморбидного фона (недостаточности половых гормонов (НПГ), СД, состояния иммунной системы, стресса, возрастных особенностей) у экспериментальных животных. Так производные хиназолина – вещества VMA10-17, VMA13-15, производные гидроксibenзойных кислот – С18, С40, производные ГАМК – РГПУ-151, РГПУ-152, оказывающие выраженное церебропротекторное действие при окклюзии сонных артерий на условно-здоровых животных, оказались малоэффективными при моделировании НМК на фоне сопутствующей патологии (СД, НПГ). Курсовое введение соединений РГПУ-135 (производного глутаминовой кислоты), РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260 (производные ГАМК) животным, перенесшим НМК при экспериментальном СД, НПГ, приводило к повышению выживаемости крыс, уменьшению неврологических нарушений, улучшению вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Е.В. Волотова в своем научном труде впервые не только обосновала необходимость модернизации методологии целенаправленного поиска веществ с церебропротекторными свойствами при НМК, но и на основании выполненного исследования показала, что предложенная ею концепция повысит эффективность поиска новых высокоактивных веществ при доклиническом (экспериментальном) исследовании их активности. Впервые

сопоставлена выраженность церебро- и эндотелиопротекторного действия четырех химических рядов веществ как внутри группы, так и между собой, проанализирована эффективность препаратов-лидеров (соединений РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260) при моделировании острых и хронических НМК на животных без и с сопутствующей патологией. Впервые доказано, что в механизме их протекторного действия основную роль играет их способность влиять на базальную и стимулированную продукцию оксида азота 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 эндотелиальной дисфункции.

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании данных, полученных в ходе диссертационного исследования, предложена дальнейшая программа целенаправленного поиска соединений с церебро- и эндотелиопротекторными свойствами среди производных хиназолинов, гиброксibenзойных кислот, ГАМК, глутаминовой кислоты, даны рекомендации химикам-синтетикам по модификации структуры исходных веществ с целью повышения их эффективности и создания новых оригинальных лекарственных препаратов.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.

Достоверность экспериментальных данных обеспечена применением современных методов исследований и валидированных экспериментальных моделей, с использованием высокотехнологичного оборудования, достаточного количества лабораторных животных, величиной экспериментальных выборок. Статистический анализ данных и их обобщение проведены с применением методов прикладной математики, соответствующих характеру данных и задачам экспериментов. Все

выявленные закономерности, эффекты, сделанные заключения и выводы подтверждались результатами статистического анализа. Результаты исследований были широко представлены на международных и всероссийских конференциях и съездах.

По результатам проведенного диссертационного исследования Е.В. Волотовой были опубликованы 42 научные работы, из них 20 научных статей в рецензируемых изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ, 18 работ в материалах симпозиумов и научных конференций, по материалам диссертации получено 4 патента и две приоритетные справки на поданные заявки на изобретения.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация оформлена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора, описание используемых материалов и методов, шести глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении представлено обоснование актуальности исследования, степени разработанности проблемы, сформулированы цели, задачи и положения, выносимые на защиту, отражены практическая и теоретическая значимость полученных результатов.

В главе материалы и методы подробно изложены все этапы исследования и используемые материалы. Автор структурирует описание, выделяя в отдельные подглавы характеристику экспериментальных животных, изучаемых веществ и препаратов сравнения, методы моделирования патологий на животных и способы оценки исследуемых параметров. Доступно и лаконично представлен дизайн исследований.

Далее следуют шесть глав результатов собственных исследований, в которых суммированы данные полученные при выполнении работы. Е.В. Волотова построила свою работу таким образом, чтобы на первых этапах было

возможным оценить суммарное церебро- и эндотелиопротекторное действие новых соединений, используя при этом стандартные рекомендации, существующие для доклинического изучения препаратов для лечения и профилактики НМК. Далее, учитывая проведенный ею анализ литературных данных о существующих проблемах экстраполяции результатов доклинических исследований в клиническую практику, она разработала и применила новую методологию целенаправленного поиска церебропротекторных препаратов. Такой подход позволил ей говорить о том, что выраженность церебро- и эндотелиопротекторного действия веществ при НМК зависит от исходного состояния животных и наличия у них сопутствующей патологии.

Так например, при моделировании хронического НМК путем 28-ми дневного воздействия гравитационных перегрузок в каудо-краниальном направлении установлено, что в большей степени соединение РГПУ-195, чем вещества РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-260 способно способствовать сохранению мозгового кровообращения при его хроническом нарушении и снижать выраженность эндотелиальной дисфункции, тем самым уменьшая когнитивные и мнестические нарушения.

Тогда как в главе 6, в которой представлены результаты изучения эффективности соединений-лидеров при эндотелиальной дисфункции, вызванной возрастными изменениями и хроническим стрессорным воздействием. Установлено, что наиболее выраженным церебропротекторным эффектом обладали два соединения РГПУ-189 и РГПУ-135, что проявлялось в повышении выживаемости животных и снижении у них выраженности неврологических нарушений при моделировании ишемии головного мозга на животных.

Неоднозначно было и действие веществ в условиях измененного иммунитета. Полученные данные общей выживаемости животных, суммарного балла неврологического дефицита, уровня мозгового кровотока,

степени отека ткани головного мозга, концентрации маркеров повреждения нейронов и миелина – NSE, MBP в системном кровотоке, показателей поведения животных, их координации движений и величины мышечной силы позволили сделать вывод, что терапия ишемии головного мозга соединением РГПУ-135 дала одинаково положительный результат при всех состояниях иммунной системы, препаратом сравнения фенибутом – при активированном, а церебролизином – при интактном и подавленном иммунитете.

На завершающем этапе (глава 8) было проведено изучение механизма действия соединений лидеров РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260. Диссертантом установлено, что производное глутаминовой кислоты – РГПУ-135 и производные ГАМК – РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260 способны влиять на вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную функции эндотелия, снижать количество десквамированных эндотелиоцитов, повышать продукцию NO эндотелиальными клетками (in vitro). Помимо этого, указанные соединения снижали содержание продуктов ПОЛ и повышали активность СОД, уменьшали объем инфаркта при фокальной ишемии.

Обобщение полученных результатов и их сопоставление с литературными данными приведено в главе «Обсуждение». Диссертантом выдвигаются аргументированные положения, подкрепленные результатами собственных исследований.

В завершении диссертации представлены выводы и практические рекомендации, которые вытекают из существа полученных данных, логично построены и являются адекватными цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Отмечая в целом высокий научный уровень выполненной работы, считаю необходимым сделать следующие замечания и задать вопросы.

На мой взгляд, диссертация перегружена табличными данными, возможно, было бы целесообразно вынести часть таблиц в приложения. В тексте встречаются опечатки, мелкие погрешности. При прочтении работы у меня возникли следующие вопросы:

1. В Вашей работе Вы изучали четыре химических ряда соединений, однако в результате наиболее перспективными оказались производные ГАМК и глутаминовой кислоты. Считаете ли целесообразным продолжить разработку производных хиназолина и гидроксibenзойных кислот для создания на их основе церебропротекторных препаратов?

2. В своем исследовании Вы обосновали целесообразность разработки эндотелиопротекторов и необходимость их применения при НМК. Насколько на Ваш взгляд важно принимать во внимание развитие ЭД при ишемии головного мозга и всегда ли развитие ЭД предшествует НМК?

Указанные выше замечания и заданные вопросы носят скорее дискуссионный и уточняющий характер и ни в коей мере не умаляют достоинств выполненной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ О СООТВЕТСТВИИ ДИССЕРТАЦИИ КРИТЕРИЯМ, УСТАНОВЛЕННЫМ ПОЛОЖЕНИЕМ О ПОРЯДКЕ ПРИСУЖДЕНИЯ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ.

Диссертация Елены Владимировны Волотовой на тему «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, решена научная проблема, имеющая важное значение для фармакологии,

клинической фармакологии, изложены новые научно обоснованные методологические решения поиска и разработки средств для лечения цереброваскулярных заболеваний, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие науки и практики, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук
по специальности 14.03.06 фармакология,
клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой фармакологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет»

Покровский Михаил Владимирович



Подпись Покровского М.В. подтверждаю



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

г. Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: 8 (4722) 30-18-59

Телефон: 8-915-568-41-27

Адрес электронной почты: mpokrovsky@yandex.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Мяснищева О.В., Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 11. С. 123-126.
2. Мартынова О.В., Гуреев В.В., Покровский М.В., Мартынов М.А., Солганова А.С., Анциферов О.В. Моделирование тотальной ишемии головного мозга у крыс // Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». – 2015. Т.1, №4 (6).
3. Protective effects of Recombinant Erythropoietin in Ischemia of the Retina: The Role of Mechanisms of Preconditioning / Anna S. Shabelnikova, Vladimir D. Lutsenko, Mikhail V. Pokrovskii et al. // Research Journal of Medical Sciences. – 2015. Vol.9, Issue:4:200-203.
4. Analysis of the Protective Properties of Erythropoetin and Nicorandil on the Basis of the Model of the Retina Ischemia/Reperfusion / Anna Sergeevna Shabelnikova, Anna Alexandrovna Peresyphkina, Mikhail Vladimirovich Pokrovskiy et al. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. 5 (6):1335-1339.