

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Елены Владимировны Волотовой на тему «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, представленную в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность темы диссертационной работы Е.В. Волотовой не вызывает сомнений, так как существующие на фармацевтическом рынке нейропротекторные препараты не могут достаточно эффективно влиять на течение и исход нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем, цереброваскулярные расстройства занимают одну из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения различных стран и число этих больных возрастает с каждым годом. По прогнозам специалистов, если не предпринимать кардинальных мер, направленных на сдерживание роста заболеваемости, то к 2030 году число лиц, перенесших нарушения мозгового кровообращения, возрастет до 7,8 млн. Еще одной важной проблемой является трансляция результатов исследований, полученных на этапе доклинического изучения, в неврологическую клинику. Известно, что лишь единичные препараты, проявившие себя как высокоактивные в экспериментах на животных, проявляют тот же эффект при исследовании на людях. Для решения этой проблемы необходимы дальнейшие усилия фармакологов, направленных на совершенствование методологии поиска новых эффективных препаратов для лечения больных с цереброваскулярными расстройствами.

Важно подчеркнуть, что рассматриваемая диссертация Е.В. Волотовой направлена на поиск решений указанных выше проблем.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке новой методологии поиска лекарственных средств для лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения, основанной на роли сопутствующих заболеваний, которые модифицируют механизм защитного действия известных и потенциальных лекарственных средств.

В диссертационной работе Е.В. Волотовой среди производных глутаминовой кислоты, ГАМК, хиназолинов, гидроксibenзойных кислот, выявлены новые соединения, проявившие выраженное нейро- и эндотелиопротекторное действие при ишемии мозга, моделируемой на животных без отягощенного преморбидного фона и, что необходимо особо подчеркнуть, в условиях отягощенного преморбидного фона (сахарного диабета, гормональных и возрастных изменений).

Выявлена высокая нейро- 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) при нарушениях мозгового кровообращения и в условиях эндотелиальной дисфункции, вызванной сахарным диабетом, гипоэстрогемией, возрастными изменениями.

Впервые под влиянием указанных выше соединений у животных с нарушениям мозгового кровообращения и в условиях эндотелиальной дисфункции 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. Диссертант полагает, что этот механизм лежит в основе их нейропротекторного действия.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных в диссертации данных Е.В. Волотова предлагает оригинальную методологию, которая предусматривает планировать и проводить доклинические исследования у животных не только с ишемическими поражениями мозга, но и с наличием сопутствующих заболеваний.

Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования Е.В. Волотовой заключается также в выявлении активных нейропротекторных веществах (РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260), которые в последующем смогут стать основой для создания лекарственных препаратов, применяемых при лечении инсультов.

Полученные в результате изучения нейро- и эндотелиопротекторных свойств амидов бензойных кислот, производных ГАМК и глутаминовой кислоты данные легли в основу двух государственных заданий (номера государственных регистраций 115042410205 и 115042410206) по проведению прикладных доклинических исследований средств для коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, выполненных на 2586 крысах обоего пола (самцах и самках) трех возрастных групп (6-ти, 12-ти, 24-х месяцев) и 360 мышах массой 18-22 г.). Автором проведена достаточно квалифицированная статистическая обработка материала. Результаты проведенного исследования опубликованы в 20 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и в 18 работах, представленных на симпозиумах и научных конференциях. По материалам диссертации получены 4 патента, 2 заявки на изобретения. Сделанные автором диссертации выводы аргументированы и обоснованы.

Общая характеристика диссертации.

Работа Е.В. Волотовой оформлена в соответствии с общими требованиями и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы, которая включает 448 источников, из них отечественных 150, иностранных 298. Диссертация проиллюстрирована 80 рисунками и 83 таблицами.

Во введении определена актуальность исследования, четко сформулированы цели исследований и соответствующие основные задачи диссертационной работы, новизна и научно-практическая значимость диссертации.

В первой главе (обзор литературы) автором приводятся данные отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующие об эрудиции диссертанта в области исследуемой проблемы.

Вторая глава содержит сведения о материалах и основных методах исследований. Используемые в диссертационном исследовании методы заслуживают самой высокой оценки.

Третья глава посвящена целенаправленному поиску веществ с нейро- и эндотелиопротекторной активностью среди производных ГАМК, глутаминовой кислоты, производных хиназолинов, амидов гидроксibenзойных кислот. О нейропротекторной активности веществ при ишемии мозга автор судит по их способности влиять на показатели выживаемости животных, выраженность психоневрологических нарушений, уровень мозгового кровотока. Изучено эндотелиопротекторное действие исследуемых веществ. Используются адекватные тесты, которые позволили выявить поведенческие нарушения и когнитивный дефицит. В ходе проведенного фармакологического скрининга веществ, обладающих нейро- и эндотелиотропным действием среди производных хиназолина, амидов бензойных кислот, фенибута, мефебута, ГАМК и глутаминовой кислоты Е.В. Волотовой выявлены наиболее перспективные соединения: среди

производных хиназолина – VMA10-15, VMA10-17, VMA13-15, VMA13-17; среди производных амидов бензойной кислоты – С4, С18, С40, среди производных фенибута с органическими биологически активными кислотами – РГПУ-151, РГПУ-152, РГПУ-189, РГПУ-258, среди композиций мефебута – РГПУ-260, среди производных ГАМК – РГПУ-195, среди производных глутаминовой кислоты – РГПУ-135. Эффективность указанных соединений сопоставлялась с клинически апробированными препаратами - магнием сульфатом, кавинтоном, цитиколином.

Четвертая глава содержит результаты исследования эффективности наиболее активных соединений при моделировании нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции. В качестве экспериментальных моделей, индуцирующих эндотелиальную дисфункцию, выбраны сахарный диабет, недостаточность половых гормонов. Оказалось, что в условиях метаболических нарушений наиболее эффективными были соединения РГПУ-260, РГПУ-189, РГПУ-135, РГПУ-195, которые предлагаются автором для дальнейшего углубленного изучения.

Следующим этапом работы явилось изучение этих соединений РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260 в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения, которая моделировалась путем 28-дневного гравитационного воздействия в каудо-краниальном векторе экспериментальных животных. Этому посвящена пятая глава диссертации.

В шестой главе автор рассматривает влияние возраста и стрессорного воздействия на выраженность протекторного действия этих соединений. У старых животных соединения РГПУ-135 и РГПУ-189 наиболее значительно уменьшали выраженность постстрессорных неврологических нарушений, улучшали сохранение памятного следа, препятствовали повышению АД, снижению мозгового кровотока, нарушению эндотелий зависимой вазодилатации, и это сочеталось с уменьшением выраженности патоморфологических изменений в головном мозге.

В седьмой главе приведены данные о влиянии иммунного статуса животных на нейропротекторные эффекты РГПУ-135 и препаратов сравнения при ишемии головного мозга. Определена выживаемость и психоневрологическое состояние животных с различным иммунологическим статусом, получавших РГПУ-135 и препараты сравнения при моделировании ишемии головного мозга, изучено состояние у них мозгового кровообращения и степень гидратации мозговой ткани, содержание нейронспецифических белков и нейротрофинов.

Исследования, представленные в восьмой главе, посвящены изучению механизмов действия соединений РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260, где подробно изучено их эндотелиопротекторное действие. Установлено, что механизм нейропротекторного действия соединений РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260 обусловлен улучшением мозгового кровообращения, эндотелиопротекторными свойствами (за счет повышения активности эндотелиальной NO-синтазы, улучшения базальной и стимулируемой продукции оксида азота, противовоспалительной и антитромботической функции эндотелия), снижением продуктов ПОЛ (ТБК-АП), повышением активности антиоксидантной системы, увеличением утилизации глюкозы мозгом, снижением агрегационной активности тромбоцитов и свертывания крови.

В заключении автор подробно анализирует полученные результаты с учетом анализа современной литературы.

Выводы диссертации и автореферат отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако работа не свободна от стилистических погрешностей и опечаток. Вместе с тем я хотел бы задать диссертанту два вопроса:

1. Вы предлагаете внести изменения в методологию поиска препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения. Она заключается в сочетании ишемии мозга с моделированием различных

сопутствующих заболеваний, которые поражают эндотелии сосудов. Это сахарный диабет, гормональные и возрастные изменения. Какое из этих сопутствующих состояний Вы считаете наиболее значимым и поставили бы на первое место?

2. При обсуждении механизма противоишемического действия наиболее перспективных соединений (РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260) Вы считаете наиболее важными усиление кровоснабжения мозга и эндотелиопротекторное действие, опосредованные через системы NO, ПОЛ и агрегацию тромбоцитов. Не допускаете ли Вы возможную роль системы ГАМК_A-рецепторов сосудов мозга в механизме действия предлагаемых соединений? Хорошо известна роль ГАМК в регуляции тонуса мозговых сосудов у интактных животных. Установлено, что эта роль возрастает как при моделировании ишемии мозга, так и в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, а также убедительно продемонстрировано участие ГАМК-ергических процессов в механизме противоишемической активности ряда производных ГАМК и глутаминовой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Е.В. Волотовой «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработана новая методология поиска нейропротекторных соединений для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, что можно квалифицировать как научное достижение, направленное на решение научной проблемы – создание новых средств терапии цереброваскулярных заболеваний.

Таким образом, по актуальности, методологическому и методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и


их научно-практической значимости диссертация Е.В.Волотовой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор
по специальности 14.03.06
фармакология, клиническая фармакология


Р.С. Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»
к.б.н.


В.А. Крайнева


ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. (495) 601-24-19, (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru; cerebropharm@mail.ru

11 октября 2016 г.

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

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. Горбунова А.В., Ганьшина Т.С., Грецкая Н.М., Безуглов В.В., Мирзоян Р.С. Цереброваскулярные эффекты конъюгата ГАМК с простагландином E2 в сравнении с простагландином E2 // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 8. С. 13-16.
3. Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Курза Е.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. О ГАМК-ергическом механизме цереброваскулярного эффекта антагониста NMDA-рецепторов - МК-801 // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 6. С. 8-12.
4. 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 отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 3. С. 3-8.
5. Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В., Курдюмов И.Н., Мирзоян Р.С. Влияние S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс в условиях ишемического и геморрагического поражений мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 9. С. 3-7.
6. 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.
7. Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Гнездилова А.В., Мирзоян Р.С. Анализ механизма цереброваскулярного

эффекта гимантана // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 10. С. 3-6.

8. Танащян М.М., Шабалина А.А., Гнедовская Е.В., Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Мирзоян Р.С. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 2. С. 20-23.

9. Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Курдюмов И.Н., Масленников Д.В., Мирзоян Р.С. Особенности цереброваскулярного эффекта глутаминовой кислоты // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 3. С. 9-12.