

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Садиковой Натальи Владимировны «Коррекция производными глутаминовой кислоты стрессорных повреждений сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема стресса с годами становится все более острой в связи с ростом отрицательного влияния различных факторов на здоровье человека. Распространение эмоционального стресса провоцирует рост сердечно-сосудистых и нервно-психических заболеваний. Возрастные морфофункциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, обуславливающие повышение чувствительности сердца к повреждающему действию стрессорных факторов также ведут к снижению его функциональных резервов и сердечной недостаточности.

Этим определяется необходимость поиска лекарственных средств, ограничивающих нарушение инотропной функции стрессированного сердца у пациентов разного возраста. Многочисленные исследования свидетельствуют о способности тормозного нейромедиатора ГАМК оказывать положительное влияние при стрессорных воздействиях на организм. Это касается как её влияния на функцию и кровоснабжение мозга, так и на сердечно-сосудистую систему. Имеются сообщения о кардиопротекторных, противоаритмических, противофибрилляторных, антигипоксических и антиоксидантных свойствах глутаминовой кислоты.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования Натальи Владимировны Садиковой, посвященного поиску веществ с кардиопротекторной активностью среди новых производных

глутаминовой кислоты в условиях стрессорного повреждения миокарда и изучению механизма их действия, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Автором впервые в результате целенаправленного поиска веществ с кардиопротекторным действием среди 9 новых производных глутаминовой кислоты в условиях стрессорного повреждения миокарда, исследована зависимость между структурой исследуемых веществ и их фармакологической активностью.

Выявлено соединение под шифром РГПУ-238, обладающее выраженной способностью ограничивать влияние острого и хронического стрессорного воздействия на функциональные резервы сердца у животных разных возрастных групп, модулировать активность NO-ергической системы и ГАМК_A-рецепторов.

При изучении механизма действия РГПУ-238 в условиях стресса, выявлена его способность воздействовать на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия животных, на процессы ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в сердце, а также обнаружены его мембранопротекторные и антигипоксические свойства.

Научно-практическая значимость исследования

Выявленные автором закономерности между кардиопротекторным действием новых производных глутаминовой кислоты и их химической структурой могут служить основой для направленного синтеза с целью поиска и разработки высокоактивных и малотоксичных веществ со стресс- и кардиопротекторной активностью.

Обнаруженная в работе способность соединения РГПУ-238 ограничивать негативное влияние острого и хронического стресса на миокард у животных разных возрастных групп свидетельствует о возможности и перспективности разработки на его основе стресспротекторного лекарственного препарата для предупреждения нарушения инотропной функции сердца.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

В диссертационной работе использованы адекватные экспериментальные подходы при исследовании кардиопротекторной активности соединений, соответствующие методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств.

Высокая степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных с применением специализированного и высокотехнологичного оборудования, а также параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационное исследование изложено на 160 страницах компьютерного текста, проиллюстрировано 9 таблицами и 14 рисунками. Работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 297 источников, из них 136 отечественных и 161 зарубежных авторов.

Введение содержит обоснование актуальности темы, научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационного исследования, данные о степени разработанности проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, описание методологии и методов, использованных в работе, сведения о личном вкладе автора при проведении исследования, степени достоверности, апробации результатов, объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Подробно и последовательно описан патогенез стрессорного повреждения сердца, показана роль стресс-лимитирующих систем, а также рассмотрены возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, приводящие к повышению чувствительности миокарда к действию стрессорных факторов. Представлены данные о фармакологической активности глутаминовой кислоты и ее производных, позволяющие предположить наличие у них кардиопротекторных свойств.

Во 2-й главе описаны материалы и методы исследований, которые использованы в диссертационной работе. Это острое стрессорное воздействие, которое автор моделировал путем подвешивания крыс за дорсальную кожную шейную складку зажимом Кохера на 24 часа. Хроническое стрессирование животных, которые в течение 7 дней (ежедневно по 30 минут) подвергались в специальной установке (6 изолированных отсеков одинакового объема) со сменой разномодальных стрессорных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук и вибрация) каждые 5 минут, чтобы каждое последующее стрессирующее воздействие было непредсказуемым для животных. Далее изучались функциональные резервы сердца с использованием нагрузочных проб: нагрузка объемом, проба на адренореактивность, изометрическая нагрузка.

Изучение механизма кардиопротекторного действия соединения выполняли с использованием модели хронического стрессирования. Оценку антиоксидантных свойств проводили по концентрации продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в митохондриальной фракции сердца. Противогипоксические свойства изучали на мышах-самцах с использованием модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией. Вазодилатирующую функцию эндотелия оценивали по изменению кровотока в проекции среднемозговой артерии при модификации эндогенного оксида азота внутривенным введением анализаторов. Изучение мембранопротекторных свойств исследуемого соединения осуществляли с использованием моделей кислотного и осмотического гемолиза. Оценка тромботической функции эндотелия и показателей системы гемостаза, проводилась с использованием общепринятых методик.

Использованные автором адекватные методы исследования заслуживают самой высокой оценки.

В 3-й главе представлены результаты скрининга среди производных глутаминовой кислоты с использованием модели острого иммобилизационно-болевого стрессирования. При проведении автором изучения зависимости эффектов от химической структуры соединений было выявлено наиболее активное соединение - диметилловый эфир 3-фенилглутаминовой кислоты (соединение РГПУ-238), для которого была определена наиболее эффективная доза, ЛД₅₀ и терапевтический индекс.

В 4-й главе автор представлены данные изучения кардиопротекторного действия РГПУ-238 у стрессированных животных в условиях блокады NO-ергической системы и ГАМК_A-рецепторов. В этих условиях усугубляется негативное влияние острого стрессорного воздействия на функциональные

резервы сердца, а исследуемое соединение значительно повышает инотропную функцию миокарда, превосходя по эффективности препарат сравнения фенибут.

Пятая глава содержит результаты изучения кардиопротекторных свойств РГПУ-238 у животных разных возрастных групп с использованием модели острого и хронического стрессирования. Автором обнаружено зависимое от возраста снижение кардиодинамических показателей у крыс, перенесших стрессорное воздействие, тогда как исследуемое соединение способствовало увеличению функциональных резервов сердца у стрессированных животных всех возрастов, которое наиболее выражено у 24-месячных крыс.

В 6 главе также представлены результаты изучения механизма кардиопротекторного действия РГПУ-238, который ограничивает активацию процессов перекисного окисления липидов, способствует повышению активности антиоксидантных ферментов, а также обладает противогипоксическими, антиагрегантными, эндотелио- и мембранопротекторными свойствами.

Затем следует обсуждение полученных результатов, их сопоставление с литературными данными, рассматривается также перспективность дальнейшей разработки на основе соединения РГПУ-238 лекарственного препарата для предупреждения стрессорных повреждений миокарда,

Цель выполнена, поставленные задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

Автореферат и 23 опубликованные работы, из которых 8 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, а также 2 патента на изобретения отображает основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по работе у меня нет. Однако, в диссертации встречаются неточности цитирования работ и опечатки, на которые указано диссертанту. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Сравнивали ли Вы противострессорные эффекты производных глутаминовой кислоты с самой глутаминовой кислотой и имеются ли различия?

2. Вы выявили негативное влияние бикикуллина на сократимость миокарда при стрессе и этот эффект устраняется РГПУ-238. Какие звенья системы ГАМК_A-рецепторов принимают в этом участие, центральные или периферические?

Высказанные замечания и вопросы касаются формы изложения материала и не влияют на общее положительное впечатление от этого интересного и важного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Садиковой Натальи Владимировны на тему: **«Коррекция производными глутаминовой кислоты стрессорных повреждений сердца»**, выполненная по руководством чл.-корр. РАН, профессора, доктора медицинских наук Ивана Николаевича Тюренкова и при научном консультировании доктора биологических наук Валентины Николаевны Перфиловой и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, направленным на решение актуальной задачи фармакологии по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения миокарда при стрессорных воздействиях, имеющее существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертация Н.В. Садиковой 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор



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

12 октября 2016 г.

Список опубликованных работ, близких тематике диссертационного исследования:

1. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалев 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.
2. Танашиян 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-гидроксиадамантан-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. - Т. 29. № 2. - С. 20-23.
3. 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.
4. 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.