

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия», 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 избранной темы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ключевую роль в структуре смертности населения России. Обращает на себя внимание сложный патогенез ИБС и инфаркта миокарда. На фоне ишемии миокарда развивается энергетический дефицит в клетке, что стимулирует переключение метаболизма в кардиомиоците с β -окисления длинноцепочечных жирных кислот на анаэробный гликолиз и, как следствие, накопление молочной кислоты и понижение рН. Ацидоз приводит к интрацеллюлярным электролитным нарушениям и на фоне активации процессов ПОЛ усугубляет повреждения в клетке и способствует развитию некроза. Описанные изменения в электролитном составе сарколеммы приводят к развитию аритмий, а дефицит АТФ и некроз – к появлению диастолической и систолической дисфункции. У пациента развивается болевой синдром, что способствует формированию стресс-реакции, гиперкатохоламинемии и вазоконстрикции и усугубляет ишемическое повреждение миокарда, образуется замкнутый круг.

В связи с вышесказанным актуальность диссертационной работы Мокроусова И.С, посвященной поиску новых кардиотропных средств, оказывающих воздействие на весь комплекс патологических изменений в ишемизированном сердце, не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые проведен скрининг среди 12 новых рацетамов соединений, оказывающих кардиопротекторное действие в условиях 30-минутной ишемии и последующей 30-минутной реперфузией. Выявлено соединение РГПУ-207

(фенилгидразид(4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты), значительно снижающее площадь под кривой интервала ST электрокардиограммы. При изучении зависимости доза-противоишемический эффект обнаружено, что при снижении дозы соединения антиангинальный эффект не уменьшается.

Показано, что соединение РГПУ-207 обладает антиаритмическим действием на моделях аконитиновой и хлорид кальциевой аритмий, а также при реперфузионных нарушениях ритма сердца. Выявлено его влияние на работу ионных каналов. Среди потенциальных механизмов кардиопротекторного действия соединения показано следующее: ограничение нарушений инотропной функции сердца, снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличение активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП), а также восстановление функционирования митохондрий.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов. Исследование проведено на большом количестве лабораторных животных с использованием современных методических приемов и адекватного оборудования, соответствующих поставленным задачам. Полученные результаты были обработаны с использованием соответствующих статистических критериев с помощью программы Statistica и выявлены отличия между экспериментальными группами. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов заключается в том, что доказана перспективность поиска соединений с кардиопротекторным эффектом среди циклических производных ГАМК. Соединение РГПУ-207 снижает ишемическое повреждение сердца, уменьшая зону некроза миокарда и площадь под кривой сегмента ST. В условиях острого стрессорного воздействия исследуемое

соединение оказывает кардиопротекторное действие, предотвращая истощение функциональных резервов сердца. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения расширенных доклинических исследований с целью разработки нового кардиопротекторного препарата.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Мокроусова Ивана Сергеевича изложена на 166 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, состоящий из 206 источников, 141 из которых – иностранные. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

Во введении обозначена актуальность избранной темы с учетом современного состояния проблемы, степени ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи исследования, выделена научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, представлены апробация результатов исследования, сведения о публикациях основных результатов, т.е. отвечает всем формальным требованиям, которые предъявляются к этому разделу диссертации.

В обзоре литературы подробно представлены механизмы ишемического и стрессорного повреждения сердца и взаимосвязь между ними. При реализации стресс-реакции из мозговой части надпочечников в кровь выбрасываются в большом количестве катехоламины, которые обладают системным действием: стимулируются глюконеогенез, распад гликогена, возрастает ЧСС и АД, что на фоне выраженной вазоконстрикции и активации агрегации тромбоцитов приводит к ишемии миокарда. При стрессорном повреждении сердца, как и при ишемическом поражении происходит также активация протеаз и фосфолипаз, нарушение работы митохондрий и стимулирование процессов ПОЛ. Кроме того, в процессе окисления адреналина до адренохрома образуется супероксид-анион, который участвует в процессах ПОЛ в

кардиомиоцитах. Показано также, что при ишемии миокарда развивается болевой синдром, который приводит к формированию стресс-реакции.

Рацетамы предотвращают и снижают выраженность ишемических изменений. Показано, что циклические производные ГАМК способствуют восстановлению показателей ЭКГ (ЧСС и амплитуда зубца Т), ограничивают зону некроза миокарда, стабилизируют показатели гемидинамики и инотропной функции сердца, обладают антигипоксическим действием, снижают повреждение мембран клеток, улучшают функциональную активность митохондрий, а также снижают агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, автор обосновывает перспективность изучения кардиопротекторного действия рацетамов.

В разделе «Материалы и методы» описаны методы по изучению функционального состояния ишемизированного миокарда, определения размера зоны некроза, модели нарушений ритма сердца, исследования его инотропной функции. Представлены методы изучения функционирования ионных каналов мембран клеток, биоэлектрической активности сердца в условиях гипоксии, процессов ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы (АОС), дыхательной функции митохондрий клеток сердца и мозга. Подробно описаны методы исследования плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

В Главе 3 («скрининг веществ с антиангинальной активностью среди рацетамов») показано, что наибольшей противоишемической активностью обладают соединения, в структуре которых фенилацетилгидразидный радикал находится в 1-м положении пирролидинового цикла. Среди этой группы рацетамов максимальным эффектом обладает соединение РГПУ-207 (фенилгидразид(4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты). При исследовании доза-эффект было обнаружено, что снижение дозы вводимого соединения с 37,5 до 9,4 мг/кг не приводит к уменьшению противоишемического эффекта. В дозе 9,4 мг/кг соединение РГПУ-207 ограничивает размер зоны некроза миокарда при 30-минутной окклюзии

нисходящей ветви левой коронарной артерии с последующей реперфузией, а также оказывает антиаритмический эффект, снижая тяжесть нарушений ритма сердца и летальность среди животных с реперфузионными и обладает антиаритмическим действием. Показано, что последнее может быть связано с влиянием на калиевые, натриевые и кальциевые ионные токи мембраны.

В главе 4 при изучении механизма кардиопротекторного действия соединения РГПУ-207 продемонстрировано, что исследуемое соединение обладает широким спектром различных эффектов. Об антигипоксанта́ном действии свидетельствует более продолжительная биоэлектрическая активность сердца в условиях асфиксии животного. Соединения РГПУ-207 предупреждает снижение функциональных резервов сердца стрессированных крыс при проведении проб на адренореактивность, нагрузки объемом и максимального изотонического напряжения, что говорит о протекторном влиянии нового рацетама на сердце в условиях стрессорного повреждения и сохранении инотропной функции миокарда. Исследуемое соединение ограничивает процессы ПОЛ и предотвращает снижение активности ферментов АОС при стрессорном и ишемическом поражении миокарда, что выражено в уменьшении уровня диеновых конъюгатов, кетодиенов и малонового диальдегида, а также увеличении активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. Показано, что на фоне острого иммобилизационно-болевого стрессорного воздействия соединения РГПУ-207 нормализует работу I и II комплексов дыхательной цепи в митохондриях клеток мозга и сердца, повышая значение коэффициента дыхательного контроля. Кроме того, новое циклическое производное ГАМК оказывает антиагрегационное действие, снижая степень и скорость агрегации тромбоцитов у стрессированных животных.

При обсуждении результатов проведен анализ экспериментальных результатов.

Выводы и научно-практические рекомендации подтверждены полученными данными, обоснованы и соответствуют с целью и задачами исследования.

Материалы исследования опубликованы в 9-ти печатных работах, в том числе, в 5-ти статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым задать следующие вопросы:

1. Почему наряду с 30-минутной ишемией миокарда Вы использовали также модель с 10-минутной ишемией?
2. Скажите, пожалуйста, проводились ли исследования по изучению экспериментальной фармакокинетики соединения РГПУ-207. Если нет, то планируется ли эта работы?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляют общего положительного мнения о диссертации, а заданные вопросы носят уточняющий характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - поиску новых кардиопротекторных препаратов с плейотропным действием, имеющее существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому и методологическому уровню проведенных исследований и их объему, новизне полученных результатов, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, полноте их опубликования, диссертационная работа полностью соответствует критериям Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 "О

порядке присуждения ученых степеней" с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», установленных для кандидатских диссертаций, а ее автор, Мокроусов Иван Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук 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



Р.С. Мирзоян

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



В.А. Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. (495) 601-21-57, (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
cerebropharm@mail.ru

14 ноября 2017г.

**Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные
эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия», на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология**

| | |
|---|--|
| Ф.И.О. оппонента | Мирзоян Рубен Симонович |
| Год рождения, гражданство | 1938, РФ |
| Учёная степень | доктор медицинских наук |
| Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация | 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология |
| Ученое звание (по специальности, кафедре) | профессор |
| Шифр специальности и отрасль науки | 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки |
| Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента | Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва |
| Занимаемая должность | Заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств |
| Почтовый индекс, адрес | 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8 |
| Телефон | 8 (495) 601-2419 |
| Адрес электронной почты | cerebropharm@mail.ru |
| Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций) | <p>1. Антиаритмические эффекты гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в сравнении с мексидолом / Турилова А.И., Ганишина Т.С., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016.- Т.79. № 7. – С. 8-11.</p> <p>2. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалев Г.И., Фирстова Ю.Ю., Безуглов В.В., Грецкая Н.М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015.- Т.78. № 1. – С. 16-20.</p> <p>3. Особенности цереброваскулярного эффекта мелатонина и нимодипина в условиях отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Масленников Д.В., Лебедева М.А., Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С.,</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2015. – Т.78 №7. – С. 42-43.</p> <p>4. Цереброваскулярная фармакология отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Гнездилова А.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Горбунов А.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2014. – Т.77 №3. – С. 3-8.</p> <p>5. Интегральная оценка сдвигов в сывороточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда / Лебедева М.А. Медведева Ю.С., Мирзоян Р.С., Масленников Д.В., Золотов Н.Н., Карганов М.Ю. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. -2013. - № 4. – С. 35-40.</p> |
|--|---|

Заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств
 ФГБНУ «НИИ фармакологии
 имени В.В. Закусова»,
 Заслуженный деятель науки,
 д.м.н., профессор

Р.С.Мирзоян

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



В.А.Крайнева